



e-ISSN: 2687-2781

akdeniz ^{dergisi} tip medical journal

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Cilt / Volume : 9, Sayı / Number : 1, Ocak / January 2023



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd>

akdeniz^{dergisi}tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır /

Official Journal of Akdeniz University Medical School

Onursal Editörler	Honorary Editors	Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR Prof. Dr. Ömer ÖZKAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Sahibi	Owner	Prof. Dr. Erol GÜRPINAR	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Editör	Editor	Prof. Dr. Erkan ÇOBAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yardımcı Editörler	Assistant Editors	Prof. Dr. Murat TURHAN Prof. Dr. Yıldırım ÇETE	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Bölüm Editörleri	Section Editors	Temel Bilimler: Prof. Dr. Çiler ÇELİK ÖZENCI Klinik Bilimler: Prof. Dr. Aslıhan ÜNAL Cerrahi Bilimler: Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL	Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yayın Editörü	Publication Editor	Prof. Dr. Levent SARIKIOĞLU	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İngilizce Dil Editörü	English Language Editor	Prof. Dr. Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İstatistik Editörü	Statistics Editor	Doç. Dr. K. Hakan GÜLKESEN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Ulusal / National

Adalet Özççek	Ercinzen	Ercan Mihçı	Antalya	Murat Canpolat	Antalya	Recai Tuncer	Antalya
Ahmet Yardımcı	Antalya	Ethem Kavukçu	Antalya	Murat Yılmaz	Antalya	Salih Şanlıoğlu	Antalya
Ahmet Çevik Tufan	Ankara	Eyüp Gencil	Adana	M. Faruk Usta	Antalya	Sadi Köksoy	Antalya
Akın Üzümcügil	Ankara	Fevzi Ersoy	Antalya	Mustafa Ünal	Antalya	Selen Doğan	Antalya
Alihan Gürkan	Antalya	Figen Işık Esenay	Ankara	Makbule Ergin	Antalya	Sema Sezgin Göksu	Antalya
Alper Tunga Derin	Antalya	Funda Aydın	Antalya	Mehmet Sağlam	İzmir	Sema Akman	Antalya
Anı Çinpolat	İstanbul	Gamze Tanrıöver	Antalya	Metin Yılmaz	Ankara	Sema Demirçin	Antalya
Aslı Süner Adanır	Antalya	Gültekin Süleymanlar	Antalya	Metin Öztürk	İstanbul	Semir Özdemir	Antalya
Ayşe Akman Karakaş	İstanbul	Güngör Karagüzel	Antalya	Melike Cengiz	Antalya	Selma Öncel	Antalya
Aylin Fidan Korcum	Antalya	G. Özge Baysan	Antalya	Mesut Tez	Ankara	Serhat Fındık	İstanbul
Ayten Türkkan	Ankara	Hakan Nur	Antalya	Mehmet Keşkek	Ankara	Şenay Haspolat	Antalya
Bilge Karşlı	Antalya	H. Hüseyin Avcı	Antalya	Mustafa Ürgüden	Antalya	Şevki Çetinkalp	İzmir
Cahit Nacitarhan	Antalya	Hilmi Uysal	Antalya	M. Ender Terzioğlu	Antalya	Sinan Özkavukcu	Ankara
Cengiz Eser	Adana	Ibrahim Vargel	Ankara	Mustafa Özdoğan	Antalya	Tamer Tüzüner	Trabzon
Cemal Bes	İstanbul	Ibrahim Keser	Antalya	Mustafa Cankurtaran	Ankara	Tayup Şimşek	Antalya
C.İbrahim Başsorgun	Antalya	İ. Öngüç Aycan	Antalya	N. Utku Doğan	Antalya	Timur Koca	Antalya
Diñç Diñçer	Antalya	İlkay Boz	Antalya	Nuray Erin	Antalya	Tülay Özdemir	Antalya
Dursun Aras	Ankara	Irem Budakoğlu	Ankara	Ozan Erbasan	Antalya	Tümay İpekçi	İstanbul
Ebru Apaydın Doğan	Antalya	Kadir Bacakoğlu	İzmir	Ömer Özkan	Antalya	Umuttan Doğan	Antalya
Emine Kol	Antalya	Kemal Dolay	İstanbul	Ömer Kırmalı	Antalya	Umut Özsoy	Antalya
Engin Dursun	Rize	Kürşat Er	Antalya	Özlenen Özkan	Antalya	Yeşim Şenol	Antalya
Erkan Alpsoy	Antalya	Levent Ündar	Antalya	Özhan Eyigör	Bursa	Yıldırım Çete	Antalya
Ersoy Konaş	Ankara	Levent Altıntaş	İstanbul	Öznur Usta Yeşilbalkan	İzmir	Yusuf Alper Kılıç	Ankara
Erdal Karaöz	İstanbul	M. Levent Özgönül	Antalya	Pınar Ülker	Antalya	Zumreta Rizvanoviç	İstanbul
Erol Gürpınar	Antalya	Mehtap Türkay	Antalya	Reha Artan	Antalya		

Uluslararası / International

Emanuele CIGNA	Pisa, Italy
Hung Chi CHEN	Taichung, Taiwan

akdeniz^{dergisi}tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır /

Official Journal of Akdeniz University Medical School

Akdeniz Tıp Dergisi (Akd Tıp Derg) / Akdeniz Medical Journal (Akd Med J)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Hakemli Yayın Organıdır

The peer-reviewed Journal of the Akdeniz University Faculty of Medicine

Yılda üç kez yayımlanır (Ocak, Mayıs, Eylül)

Akdeniz Medical Journal is published three times per year (January, May, September).

Yayın Türü : Ulusal süreli yayın

Publication type : National periodical

Grafik Tasarım : Özden ÖZ



TÜBİTAK-ULAKBİM

Akdeniz Tıp Dergisi, (www.ulakbim.gov.tr)



TURK MEDLINE

(www.turkmedline.net)



SOBIAD

(www.atif.sobiad.com)



INDEX
COPERNICUS

(www.indexcopernicus.com)

tarafından dizinlenmektedir.

AMAÇ ve KAPSAM

Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye’de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye’nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir. Akdeniz Tıp Dergisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin bilimsel yayım organı olup, etik ilke ve kurallara bağlı olarak yılda üç kez olmak üzere (Ocak, Mayıs, Eylül) dört ayda bir yayınlanan bilimsel ve hakemli, disiplinlerarası bir tıp dergisidir.

Akdeniz Tıp Dergisi, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk Medline, Sobiad ve Index Copernicus tarafından dizinlenmektedir. Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye’de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye’nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da açık erişim ile elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir. Bu hedefler doğrultusunda, Akdeniz Tıp Dergisi’nde yayınlanması istenilen makalelerin daha çok özgün araştırmaları (temel, klinik ve epidemiyolojik) içermesi gerekmektedir. Ayrıca editör görüşü, derleme, olgu sunumu, editöre mektup, teknik notlar, tıp eğitimi ile ilgili yazılar, tıp tarihçesi ile ilgili yazılar, biyografi yazıları da kabul edilmektedir. Gönderilen yazıların, daha önce yazılı olarak veya elektronik bir formatta yayınlanmamış veya yayınlanma amacıyla bir başka dergiye veya elektronik ortama gönderilmemiş olması gerekmektedir. Gönderilecek yazılarda, Türk dergilerinde yayınlanmış makalelere de atıf yapılması özellikle aranmaktadır. Daha önceden basılı olarak yayınlanan Akdeniz Tıp Dergisi yayın hayatına elektronik olarak devam ettiğinden daha önceden 1300-1779 olan ISSN numarası 08.08.2019 tarihinden itibaren 2687-2781 şeklinde değişmiştir. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce’dir. Türkçe yazılarda, Türk dilinin bütünlüğünün korunmasına dikkat edilmeli ve Türk Dil Kurumu’nun güncel baskı Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır.

Tıp terimlerinin kullanılmasında olabildiğince "Türkçe Bilim Terimleri" nin kullanımına özen gösterilmelidir. Bunun için yazarlar Türk Dil Kurumu'nun "Hekimlik Terimleri Kılavuzu" veya diğer Tıp Terimleri Sözlüklerinden yararlanabilir.

YAYIN POLİTİKASI

Açık Erişim ve Makale İşleme

Akdeniz Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yayınlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazar(lar)dan yazıların yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Akdeniz Üniversitesi’nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen yazılarda isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Sorumlu yazar, yazar sıralamasını “Yazar sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu”nu doldurup imzalayarak, tüm yazarlar adına kabul etmiş sayılır. Yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan, ancak çalışmaya katkısı olan kişiler “Teşekkür” bölümünde sıralanabilir. Yazarlar, yayının özgün bir yazı olduğunu, daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve değerlendirme süreci içerisinde başka herhangi bir yerde yayınlama girişiminde bulunmayacaklarına yönelik imzalı bir beyanda bulunmalıdırlar.

Yazarlar, bilimsel içerikte değişiklik yapılmaması koşuluyla, editörlük tarafından yapılacak değişiklik ve düzeltmeleri önceden kabul etmiş sayı-

lırlar. Gönderilen yazılar yayınlansın veya yayınlansın iade edilmez, yalnız yayınlanmayan resimler ve şekiller istek üzerine yazarına gönderilebilir.

Gönderilen yazıların, dergi kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayın kuralları yazım kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltilmek üzere yazara iade etmek ya da şekil açısından yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir. Makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı, ilgili yayım hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Yayın Süreci ve Makale Değerlendirme Süresi

Akdeniz Tıp Dergisi’ne gönderilen makaleler öncelikle Editörler Kurulu tarafından nesnel bir değerlendirmeye alınarak gözden geçirilir. Editörler yazıları doğrudan doğruya reddetme veya yeniden düzenlenmesi için geri gönderme hakkına sahiptir. Bu aşamada yazımın reddini gerektirecek bir neden yoksa, yazı konu ile ilgili iki ayrı danışmana gönderilir. Makale değerlendirmesi için davet edilen hakemlerin azami 7 gün içerisinde daveti kabul etmesi istenir. Alan değerlendirmesinden iki olumlu hakem raporu alan makale yayınlanmaya hak kazanır. Bir olumlu bir olumsuz hakem raporu alan makale, üçüncü bir hakeme gönderilir ve makalenin yayınlanıp yayınlanmaması üçüncü hakemin raporu ve/veya editör kararı doğrultusunda belirlenir. Daveti kabul eden hakemlerin değerlendirme süreleri azami 30 gündür. Hakemlerin değerlendirmeyi kabul etmemesi veya gün sonunda değerlendirme raporunu göndermemesi durumunda makale değerlendirilmek üzere yeni bir hakeme gönderilir. Hakemler, makaleyi değerlendirdikten sonra yorum ve önerilerini içeren değerlendirme formunu editöre gönderirler. Editör tarafından hakem yorum ve önerileri yazarlara iletilerek düzeltilmiş makaleyi tekrar sisteme yüklemeleri istenir. Yazarların düzeltme süresi azami 60 gündür. Hakemler düzeltme sonrası makaleyi tekrar görmek istemişse makale değerlendirilmek üzere hakemlere tekrar gönderilir. Bu süreç hakemlerin makalenin kabulü veya reddi yönünde görüşünü bildirmelerine kadar devam eder. Hakemlerden gelen görüşler, editör/ler tarafından en geç 15 gün içerisinde değerlendirilir. Bu inceleme sonucunda nihai kararını yazar(lar)a iletir.

Son yayın onayı kararını editörler verir. Yapılacak olan sayfa düzenlemeleri ve düzeltilenler sonra, sorumlu yazarlardan son kontrol istenecek ve yazılı olarak “yayım onayı” alınacaktır. Yayına kabul edilen makaleler, kabul tarihi sırasına göre Erken Çevrim İçi makaleler kısmında yayımlanmaktadır. Bir makalenin erken görünümde olması bir sonraki sayıya dahil edileceğini göstermez. Erken görünüm sırasında yazarların makalelerini gözden geçirmeleri ve dergi yazım kuralları ve mizanpaj açısından düzeltme önerilerini yayım kuruluna bildirmeleri gerekmektedir. Yayınlanmak üzere kabul edilen makalelerin basımı 12-18 ay arasıdır. Bununla birlikte makalenin güncelliği, özgünlüğü, yayım için bekleyen makale sayısı gibi faktörlere bağlı olarak bu süre daha erken veya daha geç olabilmektedir. Dergi yayımlandıktan sonra makalelerde değişiklik yapılamamaktadır.

Yazılar körleme danışmanlık (peer-review) sistemi uyarınca, yazarların isimleri yazı metninden çıkartılarak danışmanlara gönderilir. Yazarlara da, yazımın hangi danışmanlara gönderildiği ile ilgili bilgi verilmek. Danışmanlar ve Yayın Kurulu üyeleri, yazıları topluma açık bir şekilde tartışamaz. Bazı durumlarda, danışmanların bir yazıya ait yorumları, aynı yazıyı inceleyen diğer danışmanlara editör tarafından gönderilerek, danışmanların bu süreçte aydınlatılmaları sağlanabilir. Gönderilen yazıyı, verilen süre içerisinde değerlendirmeyen danışmanın yerine, başka bir danışmana da görev verilebilir.

ETİK İLKELER

Akdeniz Tıp Dergisi, yazarlardan araştırma ve yayım etiğine uyumlu olunmasını istemektedir. İnsanlarda veya hayvanlarda gerçekleştirilen araştırmalarda ulusal ve uluslararası etik kılavuzlara uyum ve ilgili etik kurul-

lardan izin esastır. Alınan “Etik Kurul Onayı” çevrimiçi olarak, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd> adresine gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar: Dergi, “İnsan” ögesi içinde bulunduğu tüm çalışmalarda WMA “Helsinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Klinik Araştırmalar Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur. Yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan “Bilgilendirilmiş onam” belgesi dergiye yollanmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar: Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Deney Hayvanları Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin bir kopyasının dergiye gönderilmesi zorunludur. Araştırmanın Gereç ve Yöntem bölümünde, deneysel çalışmalarda tüm hayvanların “Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzu”na (**Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, www.nap.edu/catalog/5140.html**) uygun olarak insancıl bir muameleye tabi tutulduğu ve Deney Hayvanları Etik Kurul onay raporu alındığı belirtilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.

İzinler: Akdeniz Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.



Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı

Çıkar çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları, veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma v.b ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce “Çıkar çatışması” başlığı altında bildirmek zorundadır. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Yazarlık katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, v.b) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.

Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün faaliyetler (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: 1) Çalışmanın tasarımı, 2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, 3) Raporun yazılması, 4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

İntihal: Dergiye gönderilen tüm yazılar, değerlendirme sürecine alınmadan önce iThenticate veya Turnitin programından geçirilerek benzerlik raporu alınır. Benzerlik oranı %20’den fazla olan makaleler intihal ola-

rak kabul edilir ve ret edilir. Akdeniz Tıp Dergisi Yayın Kurulu dergiye gönderilen çalışmalarla ilgili aşırma, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

ETİK SORUMLULUKLAR

Bilimsel bir çalışma ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör ve hakem), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflenir. Bu hedef gereğince hazırlanan bilimsel çalışmalarda bilimsel etik ilkelere uygunluk önemlidir.

Bu ilkeler, tarafımızca kabul edilmiştir ve paydaşlar tarafından da benimsenmesi önerilerek, bir kısmı aşağıda sunulmuştur.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) yönergelerine uygun olarak şekillenmektedir. Dergi, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerini benimsemiştir.

Yazarların Etik Sorumlulukları

- Çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olmak, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmek.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmak.
- Sunduğu içerik yayınlanmış veya sunulan başka içerikle eşleşirse, bu çakışmayı kabul etmek ve alıntı yapmak. Gerekliğinde, çalışmasıyla ilgili benzer içeriğe sahip olabilecek herhangi bir çalışma varsa bunun bir kopyasını editöre sunmak. Başka kaynaklardan herhangi bir içeriği çoğaltmak ya da kullanmak için izin almak, atıf göstermek.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını belirtmek, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın “Gereç ve Yöntem” kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmek.

Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

- Yazarların cinsiyet, dinî veya politik inançlar, etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmek.
- Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmek, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemek.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almak ve varsa mevcut beyanları değerlendirmek.
- Sponsorlu çalışmaları veya özel konulardaki çalışmaları diğer çalışmalarla aynı şekilde ele almak.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikâyet olması durumunda, derginin politika ve kurallarına bağlı kalarak gerekli işlemleri uygulamak. Yazarlara, gelen şikâyetlere cevap vermek için bir fırsat vermek, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçınmamak.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmek.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemek ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmek.

- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmak. Dinî, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmek.
- Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmak ve çalışmayı titizlikle incelemek. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmek.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumak, gizlilik ilkesi gereği incelediği çalışmayı değerlendirme sürecinden sonra yok etmek, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmek ve çalışmayı değerlendirmemek.
- Olası çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazarlar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmak ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmak.

Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek.
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak.
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek.
- Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gereksiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.
- Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek.
- Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmalarını, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak.
- İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermemek, hayvan sağlığına ve ekolojik dengeye zarar vermek, gerekli izinleri almamak.
- Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak.
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayınlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak.

YAZIM KURALLARI

Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla ve kenarlarda 3'er cm boşluk bırakılarak Times Newroman karakterinde yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (.... 1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (On beş yaşında bir kız hasta.....) yazıyla yazılmalıdır. Özgün araştırma makaleleri ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlanması yoktur. Olgu sunumları Öz/Abstract hariç 1000 sözcük ile sınırlanmalı ve en az sayıda şekil, tablo ve kaynak içermelidir. Editöre çeşitli konularda ve dergide yayınla-

nan yazılarla ilgili görüşler yazılabilir ve yazarlarından cevaplandırılması istenebilir. Editöre mektuplar (en fazla 1000 sözcük, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Bunların dergide yayınlanıp yayınlanmaması editörün yetkisindedir. Ayrıca dergide tıp alanındaki bilimsel toplantılar, tarih, konu ve konuşmacıları duyurmak amacı ile yayınlanabilir. Yazılar aşağıda belirtilen sıra izlenerek düzenlenmelidir.

Başlık Sayfası:

Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların adları, görevleri (akademik unvanları) ve iletişim bilgileri (e-mail, telefon) ile, hangi kuruluştan gönderildiği, varsa çalışmayı destekleyen kurum yazılmalıdır. Tüm yazarların uluslararası geçerliliği bulunan "ORCID" bilgisine yer verilmelidir. Yazı daha önce herhangi bir toplantıda bildiri olarak sunulmuşsa, yeri ve tarihi belirtilmelidir. Ayrıca bu sayfada yazılacak yazarın adı, soyadı, adresi, telefon ve faks numaraları, e-posta adresi açıkça yazılmalıdır.

Öz:

Ayrı bir sayfaya Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalı, başlıklar dahil her biri 250 sözcüğü aşmamalıdır. Öz, makaleyi yansıtabilecek nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özde açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Türkçe ve İngilizce özlere, bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç/Objective; Gereç ve Yöntem(ler)/Material and Method(s); Bulgular/Results; Sonuç /Conclusion.

Anahtar Sözcükler:

"Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler verilmelidir. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) Tüm yazıların Türkçe ve İngilizce özlere altında, 3-10 adet anahtar sözcük yer almalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu gözönünde tutulmalıdır.

Bölümler:

Özgün araştırma makalelerinde giriş, gereç ve yöntem (çalışma tasarımı, olguların seçimi ve tanımlanması, teknik bilgi, istatistik vs), bulgular, tartışma ve sonuç bölümleri yer almalı, olgu sunumlarında ise giriş, olgu(ların) sunumu ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Bu bölümlerden sonra, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Teşekkürlere yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Kaynaklar:

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise parantez içinde yazılmalıdır. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı sırası arasında bir uyumsuzluk bulunmamalıdır. Aslı görünmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen kaynaklar numaralandırılmaz, zorunlu hallerde parantez içinde verilir. Kaynakların doğruluğunda yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Tüm yazarlar belirtilmeli, "ve ark. - et al." ibaresi kullanılmamalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmamalıdır.

Kaynakların Yazımı İçin Örnekler:

Dergiler için

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA 2014; 311:579-86.

Kıtaplar için

Chabner BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Kıtaplardan alınan bölümler için

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB,

Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2001:57-72.

Toplantı bildirileri için

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002:182-91.

Çevrim-içi makaleler için

U.S. Renal Data System.USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

Dergi ekleri için

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;24 Suppl 2:1-138.

Index Medicus'ta yer almayan Türkçe kaynaklarda yukardaki örnekler uyulur, ancak dergi isimleri kısaltılmadan yazılır.

Tablolar:

Tablolar, kaynaklar sayfasından sonra gelmeli, her bir tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde yazılmalıdır. Tablolar, yazı içinde geçiş sırasına göre Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları kısa, öz olmalı ve bu başlık tablonun üstünde yer almalıdır. Tablo açıklamaları ve kısaltmaları ise, tablonun altında yer almalıdır. Metin içinde her tabloya değinilmelidir.

Şekiller:

Metinden ayrı sayfaya yerleştirilmelidir. Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra, JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyüme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır. (Etik bölümüne bakınız) Şekil ve resimlerin yazıları altta, (1,2,3,...) arabik rakamlar ile birlikte yazılmalıdır. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir. Metin içinde her şekle değinilmelidir. Renkli şekiller Editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılabilir.

Makalelerin Dergiye Gönderilmesi:

Makaleler, yazının yayınlanmak üzere gönderildiğini ve Akdeniz Tıp Dergisi'nin hangi bölümü (özgün araştırma, olgu sunumu, derleme) için başvurulduğunu belirten bir mektup, yazının elektronik formunu içeren Microsoft Word 2003 ve üzerindeki versiyonları ile yazılmış elektronik dosyası ile tüm yazarların imzaladığı "Telif Hakkı Devri Formu" eklener-ek gönderilmelidir. Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Makalelerde aşağıdaki sıra takip edilmelidir ve her bölüm yeni bir sayfa ile başlamalıdır:

1. Başlık sayfası
2. Öz
3. Metin
4. Teşekkür
5. Kaynaklar
6. Tablo ve Şekiller.

Tüm sayfalar sırayla numaralandırılmalıdır. Akdeniz Tıp Dergisi, kendisine gönderilen yazıları, hem üç nüsha halinde, yazıcı çıktısı olarak ve hem de CD ve/veya E-posta uzantısı olarak elektronik makale gönderisi şeklinde kabul etmektedir. Elektronik gönderi, hem zaman kazandırıp posta ücretinden kurtarmakta, hem de değerlendirme süreci sırasında makalenin elektronik biçimi gönderildiğinden üstünlük sağlamaktadır. Çevrimiçi gönderim (on-line submission) ile birlikte Akdeniz Tıp Dergisi web sitesi (<https://dergipark.org.tr/pub/akd>) nin ilgili kısımlarındaki talimatlarına uyarak da makale gönderilip, hakem süreçleri de bu yolla değerlendirilmektedir. Yazarların makalelerini göndermeden önce bir eksiklik olmadığından emin olmaları için aşağıda bir kontrol listesi bulunmaktadır.

Son Kontrol Listesi:

1. Editöre sunum sayfası; a) Makalenin kategorisi b) Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi c) Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz) d) İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için) e) İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
2. Telif hakları devri formu
3. Daha önce basılmış belge (yazı, resim, tablo) kullanılmış ise izin belgesi
4. İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntemler" bölümünde HELSİNKİ Deklarasyonu ilkelerine uygunluk, etik kurul onayı ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alındığının belirtilmesi.
5. Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntemler" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" ilkelerine uygunluğunun belirtilmesi.
6. Kapak sayfası a) Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihen birer satır) b) Yazarlar ve kurumları c) Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM numarası, E-posta adresleri (bu bilgiler yalnızca makalenin orijinal nüshasında olmalı, diğer üç kopyada bulunmamalıdır.)
7. Özler: 250 sözcük (Türkçe ve İngilizce)
8. Anahtar sözcükler: 3-10 arası (Türkçe ve İngilizce)
9. Teşekkür
10. Kaynaklar
11. Tablolar – Şekiller

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
Tel: (242) 249 35 78
E-posta: ecoban@akdeniz.edu.tr

AIMS and SCOPE

The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules.

The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd Med J / Akd Tıp D. The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules.

The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd Med J / Akd Tıp D. The Akdeniz Medical Journal is indexed by Turkish Medical Index of TÜBİTAK-ULAKBİM, Turk Medline, Sobiad and Index Copernicus. The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes.

In line with these objectives, the articles containing original research (basic, clinical and epidemiologic) are preferred for publication in the Akdeniz Medical Journal. Editor reviews, collected studies, case presentations, letters to the editor, technical notes, articles on medical education, articles on medical history, and biographical articles are also accepted. The submitted work should not have been previously published as hard copy or in electronic format or currently sent to another journal or electronic media to be published. Using articles published in Turkish journals as references is especially preferred.

The Akdeniz Medical Journal that has previously been published as hard copy has now become an electronic journal and the ISSN number that used to be 1300-1779 has therefore now been changed to 2687-2781.

The publishing language of the Journal is Turkish and English. Care should be taken to protect the integrity of the Turkish language in Turkish articles and the current edition of the Spelling Guidelines and Turkish Dictionary of the Turkish Language Institution should be used as the basis. Care should be taken to use "Turkish Science Terminology" as much as possible in the use of medical terms. The authors can use the "Medicine Terminology Guide" of the Turkish Language Institution and other Medical Terminology Dictionaries.

PUBLICATION POLICY

Open Access and Article Processing

The Mediterranean Medical Journal provides open access to scientific publications. Access to the published issue and the full text of the articles within is available free of charge. No fee is requested from the author(s) for publication of their articles.

The readers can download the Journal content for free for academic or educational use. The Journal is free for everyone. To ensure this goal, the Journal uses the financial resources of Akdeniz University, and the ongoing voluntary efforts of the editors and referees.

All scientific responsibility for the articles belongs to the authors. The name order of the submitted articles should be a joint decision. The responsible author is considered to accept the author order in the name of all authors by signing the "Author responsibility and Copyright Transfer Form". Anyone who does not meet the criteria for authoring but has contributed to the study can be listed in "Acknowledgements". The authors should declare in writing that the article is an original paper that has not been published before and that they will not attempt to publish it somewhere else during the evaluation process.

The authors are considered to have accepted any changes and corrections made by the editor as long as the scientific content is not changed. The articles sent are not returned whether published or not, and only images and figures that are not published can be returned to the author upon request.

The articles sent should be prepared in accordance with the journal rules and be ready for page layout. The editorial board has the authority not to publish articles that do not comply with the spelling rules, to return the article to the author for correction or to re-edit the article. The editor and language editors have complete authority in making changes and corrections in the writing language and spelling, making sure the references comply with the spelling rules, and other relevant issues. If previously published quoted text, tables, images, etc. are present in the article, the responsible author of the article should obtain the written permission of the related copyright owner and authors and also state it in the article.

The Publication Process and the Article Evaluation Period

The articles sent to the Akdeniz Medical Journal first undergo an objective review by the Editorial Board. The editors have the right to reject the articles directly or to send them back for re-editing. If there is no reason to reject the article in this stage, it is sent to two separate reviewers familiar with the article subject. Referees invited for article evaluation are asked to accept the invitation within a maximum of 7 days. An article that receives two positive referee reports from the field assessment is entitled to be published. An article that receives a positive and a negative referee's report is sent to a third referee, and whether the article is published or not is determined in accordance with the third referee's report and/or the editorial decision. The evaluation period of the referees accepting the invitation is a maximum of 30 days. If the referees do not agree to the evaluation or do not submit the evaluation report at the end of the period, the article is sent to a new referee for evaluation. After evaluating the article, the referees send the evaluation form with their comments and suggestions to the editor. The editor then submits the editor comments and suggestions to the authors and asks them to upload the revised article back to the system. The authors' revision period is a maximum of 60 days. If the referees have asked to see the article again after the revision, the article is sent back to the referees for evaluation. This process continues until the referees provide their opinion as regards the acceptance or rejection of the article. The opinions of the referees are evaluated by the editors within 15 days at the latest. The final decision is declared to the author(s) as a result of this review.

The final decision for publication belongs to the editors. Once the page layout is prepared and corrections are made, the responsible authors will be asked for a final check and "publishing approval" to be provided in writing. Articles accepted for publication are published in the early online articles section in order of the date of acceptance. The presence of an article in early view does not indicate that it will be included in the next issue. During this early view period, the authors are required to review their articles and report their recommendations for revision according to the Journal writing rules and layout to the editorial board. The time to publication of the articles accepted for publication is 12-18 months. However, depending on factors such as the timeliness of the article, its originality, and the number of articles waiting for publication, this period may be shorter or longer. No changes can be made to the articles once the Journal is published.

The articles are sent to the reviewers after the authors' names are removed from the text, in accordance with the peer-review system. Information on which reviewers the article has been sent to is not provided to the authors. Reviewers and Editorial Board members cannot discuss the articles in public. The comments of the reviewers on an article can be sent by the editor to other reviewers reviewing the same article, for clarification. Another reviewer can be assigned to replace a reviewer who cannot evaluate the sent article within the specified period.

ETHICAL PRINCIPLES

The Akdeniz Medical Journal requires the authors to comply with research and publication ethics. Compliance with national and international ethical guidelines and receiving permission from the related ethics committees are essential for studies performed on humans and animals. The “Ethics Committee Approval” should be sent to the <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd> address online. Compliance of articles with ethics rules is the responsibility of the authors.

Researches on humans: The journal accepts the principle of compliance with the principles stated in the WMA “Helsinki Declaration”, “Good Clinical Practice Guide” and “Good Laboratory Practice Guide” and the related regulations of the Republic of Turkey Ministry of Health for all studies where a “Human” factor is included. Obtaining permission from the “Clinical Studies Ethics Committee” and sending the relevant document to the journal is obligatory for studies conducted on humans. The authors should state that they obtained a signed “Informed consent” document from the relevant ethics committee and the study subjects in the Material and Method section of the article.

An “Informed consent” document should be obtained from the patients or if necessary from their legal representatives for case presentations without considering whether the identity of the patient is revealed and this process should be stated in the text under the case presentation part of the article. The “Informed consent” document obtained from the patient or the legal representative should be sent to the journal.

Animal research: Permission should be obtained from the “Experimental Animals Ethics Committee” for research conducted on animals and a copy of the relevant document should be sent to the journal. The Material and Method section of all animal research studies should state that all animals were treated humanely and in accordance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and that consent was obtained from the Experimental Animals Ethics Committee. The measures taken to prevent pain and distress of the animals should be clearly stated in such studies. The article will not be published if a copy of the Ethics Committee consent is not sent to the journal.

Permissions: The Mediterranean Journal of Medicine allows articles to be shared according to the Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0 (CC BY) International license. Accordingly, the authors and readers may copy, reproduce and adapt the works if they comply with the terms of appropriate attribution, not using the material for commercial purposes, and sharing what they have adapted with the same license. No royalties are paid for articles published in the Journal.



Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0

Conflicts of interest: The authors should report any conflicts of interest related to the article. If any direct or indirect commercial connections (such as employment, direct payments, owning shares, company consultancy, patent licensing arrangements, or a service fee) or an institution providing financial support for the study is present, the authors should state that they do not have any commercial relationship with the commercial product or drug used, the company, etc. or explain the relationship if any in the cover letter and also under the title of “Conflict of interest” before the references section of the article. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Authoring contribution: The contributions of the authors (constitution of an opinion, study design, experimental practices, statistics, writing of the article, etc.) in articles with multiple authors should be explained and submitted to the editor with a signed form (within the scope of the copyright transfer form). Authoring contribution information should be reported in the article before the references.

Financial Support: Financial support, donations and all other activities (statistical analysis, English/Turkish evaluation) and/or technical help

should be clearly stated if present before the references part of the article. The authors should also declare the roles of the sponsors of the study, if any, in the following areas: (1) Design of the study; (2) Data collection, analysis and the interpretation of the results; (3) Writing of the report; (4) Deciding to send the article for publication.

Plagiarism: All articles sent to the Journal go through the iThenticate or Turnitin software and a similarity report is obtained before being accepted to the evaluation process. Articles with a similarity rate of more than 20% are considered to represent plagiarism and are rejected.

The editorial board of the Mediterranean Medical Journal can act in accordance with COPE’s rules in case of allegations and suspicions of theft, citation manipulation, and data forgery related to the studies submitted to the Journal.

ETHICAL RESPONSIBILITIES

The aim is to have all stakeholders (authors, editors and reviewers) who put forward a scientific study to contribute to the appropriate advancement of science. Compliance with the scientific ethical principles is important in scientific studies prepared in accordance with this goal.

These principles have been adopted by us and their adoption has also been proposed by various stakeholders, some of which are presented below.

The editorial and publication processes of the Journal have been developed according to the directives of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) and the National Information Standards Organization (NISO). The Journal has adopted the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Ethical Responsibilities of the Authors

- To ensure the accuracy of data related to the study, to keep regular records of the research, and to be able to provide access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article submitted is not published or accepted elsewhere.
- If the content presented matches any other content published or submitted elsewhere, to acknowledge this match and provide a reference. If necessary, to provide to the editor a copy of any other study that may have similar content related to the work. To obtain permission to reproduce or use any content from other sources, and to provide references.
- For all studies involving human or animal subjects, to ensure compliance with national and international laws and guidelines (for example, the WMA Declaration of Helsinki, NIH Policy on the Use of Laboratory Animals, the EU Directive on the Use of Animals) and indicate that the necessary approvals have been obtained, and to respect the subject’s privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details in the “Materials and Methods” section of the study.
- In case of any conflict of interest, or when an ethical violation related to the article is detected, to share this with the editor and publisher and to publish a statement of error; addendum, or notice of compensation, or to withdraw the work if deemed necessary.

Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

- To act in a balanced, objective, and fair manner when performing the duties without discrimination regarding the gender, religious or political beliefs, or the ethnic or geographical origin of the authors.
- To evaluate the work submitted to the Journal according to its content and not act favorably towards any author.
- To take the necessary measures to prevent possible conflicts of interest and evaluate any existing relevant declarations.

- To treat sponsored work or any work on special subjects in the same way as other work.
- To apply the necessary procedures while adhering to the policies and rules of the Journal in case of a complaint related to ethical violation. To provide the authors an opportunity to respond to a received complaint, and not to refrain from enforcing the necessary sanctions no matter who owns the work.
- To refuse received work if it does not meet the purpose and scope of the Journal.

Ethical Responsibilities of the Referees

- To objectively review the article in a timely manner to contribute to the editor's decision-making process and to agree to evaluate only the work related to the field of specialization.
- To make the assessment objectively and only in relation to the content of the study. To evaluate the work without regard to religious, political and economic interests.
- To make recommendations that will help improve the quality of the article to be published and to carefully evaluate the work. To communicate any comments to the author with a constructive and polite style.
- To protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author, to destroy in accordance with the privacy principle after the evaluation process the work that has been evaluated, to notify the editor and not evaluate the work if there is anything preventing blind arbitration.
- To be aware of possible conflicts of interest (financial, corporate, collaborative, or other relationships between the authors) and warn the editor to withdraw assistance for this article if necessary.

Some actions considered to violate scientific research and publication ethical principles:

- Plagiarism: Claiming the original ideas, methods, data or work of others as one's own work in part or in whole without providing a reference to them in accordance with scientific rules.
- Forgery: Using data that does not actually exist or is falsified in Scientific Research.
- Distortion: Falsifying research records or the data obtained, making it appear as though devices or materials not used in the research were actually used, falsifying or reshaping research results in the interests of the persons and organizations providing support.
- Republication: Presenting duplicate work as separate publications for academic appointments and promotions.
- Slicing: To present the results of a study as separate publications by improperly dividing them into multiple pieces in a way that violates the integrity of the research and creates several derivatives for academic appointments and promotions.
- Unfair authorship: Including those without an active contribution in the authors list or omitting those with an active contribution, changing the author order in an improper manner and without rationale, removing the names of those with an active contribution in the later revisions, forcing the inclusion of one's name through influence although there is no active contribution.
- Not specifying the person, institution or organizations providing their support and contributions in publications created as a result of research conducted with support.
- To use dissertations or works that have not yet been submitted or defended in front of a jury as sources without the permission of the owner.
- Not complying with ethical rules during research on humans and animals, not respecting the rights of patients in publications, harming animal health and the ecological balance, not obtaining the necessary permissions.
- To use for unrelated purposes the resources, space, facilities and devices provided or allocated for scientific research.

- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications for academic appointments and promotions.

MANUSCRIPT STYLE RULES

The articles submitted for publication in the journal should be written double-spaced with 12-point Times New Roman font, leaving a 3-cm margin at the edges, and printed on single sides of A4 pages. Abbreviations should be written clearly, followed by an explanation in parentheses when they are first mentioned. Unconventional abbreviations should not be used. Numerical data between 1 and 10 in the article should be written as text (... after five days) while 10 and higher numbers should be written as numbers. However, numbers between 1 and 10 with a descriptive should be written as numbers (e.g., 1 year) while numbers at the beginning of sentences (Fifteen years ago) should be written as text. There is no special limit to the number of words in original research and review articles. Case presentations should be limited to 1000 words not including the Abstract and should contain a minimum number of figures, tables and references. Views on various topics or the articles published in the journal can be written and a reply can be requested from the authors. Letters to the editor should contain a maximum of 1000 words with no tables or figures and should be signed by all the authors. The editor makes the decision on whether they are published in the journal. The date, subject and speakers of medical scientific meetings can be announced in the journal. Articles should be arranged in the order listed below.

Title Page:

The Turkish and English title of the article, the authors' names, functions (academic titles) and contact information (e-mail, telephone) and also the sending institution and supporting institution, if any, should be specified. The "ORCID" information with international validity should be provided for all authors. The location and date should be declared if the text has previously been presented at a meeting. The name, surname, address, telephone and fax numbers and e-mail address of the corresponding author must also be clearly stated on this page.

Abstract:

The abstracts should be prepared in Turkish and English on a separate page and each should not exceed 250 words including the titles for each language. The abstract should be designed to reflect the article and briefly provide significant results and a short analysis. All abbreviations should be explained and references must not be used in the abstract. Turkish and English abstracts should be in sections structured as follows: Amaç/Objective;Yöntem(ler)/Method(s); Bulgular/Results; Sonuç(lar)/Conclusion(s).

Key Words:

Turkish and English key words should be provided in accordance with the "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) 3 to 10 key words should be included under the Turkish and English abstracts of all articles. It should be kept in mind that key words are the most important element in finding a document.

Sections:

Introduction, material and method (design of the study, selection and identification of the cases, technical information, statistics, etc.), results, discussion and conclusion sections should be present in original research articles and introduction, case presentation and discussion sections should be present in case reports. Following these sections, "acknowledgements" can be added for those contributing to the preparation of the study or the article. Acknowledgements should be placed at the end of the article before the references. Statements of gratitude for personal, technical and equipment help are included in this section.

References:

The references should be numbered and listed under the title References at the end of the article according to their order in the text. They should be written in parentheses inside the text. No inconsistency should be

present between the list of references and their order in the text. References that are used through another reference without the original are not numbered and given in parentheses if necessary. The author(s) are responsible for the accuracy of the references. All references should be stated in the text. References should be given as in the following examples. All authors should be stated and “et al.” should not be used. The names of the journals should be in abbreviated form in accordance with Index Medicus. Abbreviation should not be used for journal names not included in Index Medicus.

Examples for Writing of References:

For Journals

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014; 311:579-86.

For Books

Chabner ba, Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

For chapters taken from books

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.

For conference papers

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming, EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

For online articles

U.S. Renal Data System. *USRDS 2007 annual data report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

For journal annexes

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.

The above-mentioned examples are used for Turkish references not included in the Index Medicus, but the journal names are written without abbreviation.

Tables:

Tables should come after references and each table should be on a separate page. Tables should be numbered with Roman numerals according to their order in the text. Table titles should be short and simple and the title should be placed at the top of the table. Table details and abbreviations should be included at the bottom of the table. Each table must be referred to in the text.

Figures:

Should be placed on a page separate from the text. The figures should either be drawn or photographed professionally or sent digitally in photo quality. In addition to the versions of the figures suitable for printing, the electronic files should be sent as a high-resolution electronic image such as JPEG or GIF and the authors should check the image quality of these files on the computer screen before sending. Symbols, arrows, and letters should contrast with the background. The magnification and staining techniques used in microscopy images must be specified. If a human image is used, either the person should not be recognized in the picture or written permission should be obtained. (See ethics section) The figure and image legends should be placed at the bottom together with Arabic numerals (1,2,3,...). The figures should be numbered according to their order in the text. The location of the figures should be specified in the text. Each figure should be referred to in the text. Colored figures can

be printed if deemed necessary by the Editor or if the author meets the additional cost.

Sending Articles to the Journal:

The articles should be sent as an electronic file written in Microsoft Word 2003 and above versions together with the “Copyright Transfer Form” and a cover letter stating that the article is sent for publication and specifying the relevant Akdeniz Medical Journal section (original research, case presentation, collected studies). The author will be notified of the receipt of the article with an article number. This article number will be used in all correspondence. The following order should be used in the articles and each part should start with a new page:

- | | |
|---------------|------------------------|
| 1. Title page | 4. Acknowledgements |
| 2. Abstract | 5. References |
| 3. Text | 6. Tables and Figures. |

All pages should be numbered consecutively. The Akdeniz Medical Journal accepts articles sent as three printed copies or in the form of an electronic article on a CD and/or as an e-mail attachment. Electronic mail saves time and postal fees and the electronic form of the article provides advantages during the evaluation process. The articles should be sent online according to the instructions in the related parts of the Akdeniz Medical Journal website (<https://dergipark.org.tr/pub/akd>) and the peer-review procedure will proceed as specified. A checklist is provided below for authors to make sure that everything is complete before sending their articles.

Final Checklist:

- Cover letter to editor; a) Category of the article, b) Statement specifying that the article has not been sent to another journal, c) Any relationship with a sponsor or commercial company (specify if present), d) A statement specifying that a statistical check was performed (for research articles), e) That the text of the article was checked for any language-related errors
- Copyright transfer form
- Permission statement if any previously published document (text, figure, table) is used
- If a human factor is used, the “material and methods” section should include statements on compliance with the HELSINKI Declaration principles and should mention that ethics committee approval and “informed consent” from the patients have been obtained.
- If an animal factor is used, compliance with the “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” principles should be stated in the “material and methods” section.
- Cover page including a) Turkish and English title of the article (preferably a single line) b) The authors and their institutions c) Correspondence address of all authors, work phone number, mobile phone number, E-mail addresses (this information should only be in the original copy of the article and not in the other three copies.)
- Abstracts: 250 words (Turkish and English)
- Key words: 3 to 10 in number (Turkish and English)
- Acknowledgements
- References
- Tables – Figures

Correspondence Address:

Prof. Dr. Erkan Çoban
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Turkey
Phone: (242) 2493578
E-mail: ecoban@akdeniz.edu.tr

- 01** Physiological Changes and Mask-Related Discomforts in Healthcare Personnel Working With Surgical Face Masks at 4-hour and 8-hour Shifts During the COVID-19 Pandemic
COVID-19 Pandemisi Sırasında 4 ve 8 Saatlik Vardiyalarda Cerrahi Yüz Maskesi ile Çalışan Sağlık Personelinde Fizyolojik Değişiklikler ve Maskeye Bağlı Rahatsızlıklar
Hülya DİROL - Turbat AMİRASLANOV - Ege ALKAN
- 07** Alanya’da Yatarak Tedavi Gören COVID-19 Hastalarının Geriye Dönük Analizi
Retrospective analysis of hospitalized COVID-19 cases in Alanya
Haluk ERDOĞAN - Aşkın ERDOĞAN
- 15** Covid-19 Pandemisinde Sosyal İzolasyonun Çocuklarda Beslenme Alışkanlıkları, Diyet Kalitesi, Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Obezite Üzerine Etkisi
The Effect of Social Isolation on Nutritional Habits, Diet Quality, Lifestyle Changes and Obesity in Children in the Covid-19 Pandemic
Nilgün SEREMET KÜRKLÜ - Hülya KAMARLI ALTUN - Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU
- 23** Pandemi Sürecinde Çocuk Hastaların Ebeveynlerinin Hastaneye Başvurmak ile İlgili Tedirginlik Yaşama Durumları ve Sebepleri
Concerns of Child Patients' Parents When Applying to the Hospital During the Pandemic Era
Mine ERKAN - Ercan MIHÇI - Sevtap VELİPAŞAOĞLU
- 30** Clinicopathological Features and Survival Outcomes Of Very Young Women Aged 30 and Under With Breast Cancer
Otuz Yaş Altı Meme Kanseri Kadınların Klinikopatolojik Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları
Melek Karakurt ERYILMAZ - Mustafa KORKMAZ - Mustafa KARAĞAÇ - Mehmet ARTAÇ
- 37** Erişkin Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastane Enfeksiyonu Etkenlerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma
Evaluation of Hospital-Acquired Infections in Adult Patients in Intensive Care Unit: Retrospective Study
Recep ALANLI - Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU
- 44** Clinical Outcomes of COVID-19 in Sickle Cell Patients in the Hatay Province of Turkey
Türkiye'nin Hatay İlinde Orak Hücre Hastalarında COVID-19'un Klinik Sonuçları
Murat KAÇMAZ - Gül İLHAN - Gönül OKTAY
- 51** The Use of Complementary and Integrative Health Approaches in Patients with Behcet Disease and Its Relationship with Quality of Life
Behçet Hastalığı Olan Hastalarda Tamamlayıcı ve Bütüncü Sağlık Yaklaşımlarının Kullanımı ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi
Zeynep ERDOĞAN - Mehmet Ali KURCER - Ufuk DEMİREL
- 60** Bakım Faktörü Ölçeği'nin Öz Bakım ve Yöneticinin Bakımı Sürümlerinin Türkçe Uyarlaması, Geçerlik ve Güvenirliği
Turkish Adaptation, Validity and Reliability of Caring for Self and Caring of Manager Versions of the Caring Factor Scale
Ayla KAYA - Sebahat GÖZÜM - Emine KOL - Fatma ARIKAN - Nezaket YILDIRIM - Ayşe AKGÖZ - John W NELSON
- 69** Evaluation of Musculoskeletal System Problems in Shipyard Workers
Tersane Çalışanlarında Kas İskelet Sistemi Sorunlarının Değerlendirilmesi
Mustafa ÇAKIR - Ekrem AKTUĞ - Faruk DEMİRHAN - Selim YÜKSEL - Ahmet AKALAN

76

The Effects of Sleep Deprivation on Insulin, Resistin and Visfatin Levels in Healthy Humans
Sağlıklı İnsanlarda Uyku Yoksunluğunun İnsülin, Resistin ve Visfatin Düzeylerine Etkileri
Elif Ezgi GÜREL - Lokman AYZAZ - Levent ÖZTÜRK

82

Ovaryum Kriyoprezervasyonu ve Yeniden Transplantasyondan Sonra Dnmt3a ve Dnmt3b Protein İfadelerinin Düşmesi
Bu Süreçte DNA Metilasyonunun Bozulduğunu Gösterir
Dnmt3a and Dnmt3b Expressions Decrease After Cryopreservation and Re-Transplantation of Ovarian Tissue
Fatma UYSAL - Soner ÇELİK - Ferda TOPAL ÇELİKKAN Çiler ÇELİK ÖZENCİ - Sinan ÖZKAVUKÇU
Alp CAN - Gökhan AKKOYUNLU

90

The Effect of Mechanical Insufflation - Exsufflation Device on the Quality of Life and Hospitalization in
Children with Neuromuscular Disorders
Mekanik İnsüflasyon-Eksüflasyon Cihazının Nöromusküler Hastalıkları Olan Çocuklarda Yaşam Kalitesine ve
Hastane Yatışına Etkisi
Abdurrahman Erdem BAŞARAN - Ayşen BAŞARAN - Tuğba KAZLI - Suzan YILMAZ DURMUŞ - Özgür DUMAN
Şenay HASPOLAT - Ayşen BİNGÖL

DERLEME Review

98

Covid-19 Pandemisi ile Gündeme Gelen İlaçlar ve Potansiyel Etkin Olabilecek Auranofin'in Değerlendirilmesi
Evaluation of Drugs That Came To The Fore With The Covid-19 Pandemic And Auranofin, Which May Be
Potentially Effective
İbrahim Aydın CANDAN - Erkan MAYTALMAN - Malik Ejder GÜLPAK

OLGU SUNUMU Case Report

106

Aynı Evde Yaşayan ve Astım Atak Tablosu İle Başvuran İki Olgu: Nedeni Eroin İnhalasyonu
Two Cases Living In The Same Home And Applied With Asthma Exacerbation: The Reason Is Heroin Inhalation
Meltem YILMAZ

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hülya DİROL
Chest Disease Department,
Faculty of Medicine,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey

hulyadirol@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi : Haz 23, 2021
Received

Kabul Tarihi : Ocak 4, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as

Dirol H, Amiraslanov T, Alkan E.
Physiological Changes and
Mask-Related Discomforts in
Healthcare Personnel Working
With Surgical Face Masks at
4-hour and 8-hour Shifts During
the COVID-19 Pandemic

Akd Med J 2023; 9(1): 1-6

Hülya DİROL
Chest Disease Department,
Faculty of Medicine,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey
ORCID ID: 0000-0002-7712-6467

Turbat AMİRASLANOV
Chest Disease Department,
Faculty of Medicine,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey
ORCID ID: 0000-0002-2157-4631

Ege ALKAN
Anatomy Department, Faculty of
Medicine, Akdeniz University,
Antalya, Turkey
ORCID ID: 0000-0002-7805-5808

Physiological Changes and Mask-Related Discomforts in Healthcare Personnel Working With Surgical Face Masks at 4-hour and 8-hour Shifts During the COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemisi Sırasında 4 ve 8 Saatlik Vardiyalarda Cerrahi Yüz Maskesi ile Çalışan Sağlık Personelinde Fizyolojik Değişiklikler ve Maskeye Bağlı Rahatsızlıklar

ABSTRACT

Objective:

Disturbing effects of face masks may be beyond the psychological effect and may endanger healthcare personnel's health. Based on this theory, here, we investigated the mask-related psychological and physiological changes in healthcare personnel working with a surgical face mask for a 4 and 8-hour shift.

Method:

The study was conducted in a tertiary hospital with 102 healthcare workers between January-March 2021. Individuals with heart/lung disease or current smokers were excluded. Body temperature, respiratory/heart rate, blood pressure, fingertip oxygen-saturation (SpO₂) measurements of participants, and the mask-discomfort questionnaire were performed at the beginning, mid and end-shift.

Results:

Of the 102 volunteers participating in the study, 63 (61.8%) were women and the mean age was 30.92 ± 6.38. The most disturbing mask discomfort was resistance at mid-shift and fatigue at end-shift. The scores of all parameters in the questionnaire were significantly higher at both mid-shift and end-shift compared to the beginning (p=0.000. for all parameters). There were significant increases in scores of humidity, resistance, temperature, salinity, smell, and fatigue at end-shift compared to mid-shift (p=0.001, p=0.023, p=0.024, p=0.022, p=0.013 and p<0.000, respectively). Temperature, blood pressure, heart, and respiratory rate increased significantly (p<0.001, for all) at mid-shift compared to the beginning, while SpO₂ decreased significantly (p=0.003). All parameters except diastolic blood pressure showed significant changes at end-shift compared to the beginning. However, there was no significant difference in parameters at mid-shift and at end-shift.

Conclusion:

Our study revealed significant physiological effects and mask-related discomforts in healthcare personnel working with surgical face masks.

Key Words:

Surgical masks, Physiology, Health Personnel, Psychological Side Effects

Amaç:

Yüz maskelerinin rahatsız edici etkileri psikolojik etkinin ötesinde olabilir ve sağlık personelinin sağlığını tehlikeye atabilir. Bu çalışmada, 4 ve 8 saatlik vardiyalı cerrahi yüz maskesi ile çalışan sağlık personelinde maskeye bağlı psikolojik ve fizyolojik değişiklikleri saptamaktır.

Yöntem:

Çalışma, Ocak-Mart 2021 tarihleri arasında 102 sağlık çalışanı ile üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirildi. Kalp/akciğer hastalığı olan veya halen sigara içen kişiler çalışma dışı bırakıldı. Katılımcıların vücut ısısı, solunum/kalp hızı, kan basıncı, parmak ucu oksijen doygunluğu (SpO₂) ölçümleri ve maske-rahatsızlık anketi vardiya başında, ortasında ve sonunda yapıldı.

Bulgular:

Araştırmaya katılan 102 gönüllünün 63'ü (%61,8) kadın olup, yaş ortalaması 30,92 ± 6,38'dir. En rahatsız edici maske rahatsızlığı, vardiya ortasında direnç ve vardiya sonunda yorgunluktu. Anketteki tüm parametrelerin puanları hem vardiya ortasında hem de vardiya sonunda başlangıca göre anlamlı olarak daha yüksekti (tüm parametreler için p=0,000). Vardiya sonunda nem, direnç, sıcaklık, tuzluluk, koku ve yorgunluk puanlarında vardiya ortasına göre anlamlı artışlar vardı (p=0,001, p=0,023, p=0,024, p=0,022, p=0,013 ve p <0,000, sırasıyla). Sıcaklık, kan basıncı, kalp ve solunum hızı, vardiyanın ortasında, başlangıca kıyasla önemli ölçüde artarken (tümü için p<0,001) SpO₂ önemli ölçüde azaldı (p=0,003). Diyastolik kan basıncı dışındaki tüm parametreler, vardiya sonunda başlangıca göre önemli değişiklikler gösterdi. Ancak, orta vardiyada ve son vardiyada parametrelerde anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç:

Çalışmamız, cerrahi yüz maskeleri ile çalışan sağlık personelinde önemli fizyolojik etkiler ve maskeye bağlı rahatsızlıkları ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Cerrahi maskeler, Fizyoloji, Sağlık Personeli, Psikolojik Yan Etkiler

INTRODUCTION

Coronavirus disease (COVID-19) is a highly contagious disease caused by a newly discovered virus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) (1). SARS-CoV-2 can cause clinical manifestations ranging from mild respiratory symptoms to severe acute respiratory failure syndrome. This virus is spread from person to person primarily through droplets scattered during coughing or sneezing (2). One of the most effective ways of protection from this virus, which spreads rapidly all over the world with these droplets, is the use of masks.

Many international associations and health authorities have recommended the use of masks in all outdoor activities and closed collective work areas. Healthcare workers have to

work with masks for long hours. This puts a little more strain on healthcare professionals who are already overwhelmed by too much stress and workload. Moreover, working with a mask during the entire shift under these difficult conditions may endanger the health of healthcare workers.

In this study, we investigated the disturbing effects of the masks and the physiological changes in healthcare personnel working with surgical face masks, and the alterations of these parameters with the working hours.

MATERIAL and METHOD

Written permission was obtained from Akdeniz University Hospital Management for the study. Approval for the study was granted by the Clinical Research Ethics Committee of Akdeniz University (Number: KA EK-235). The research was carried out in accordance with publication ethics and the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the participants.

Participants:

All the participants (n=102) were healthcare personnel working with a surgical face mask in various clinics for 8-hours-daytime-shift. Since they were caring for post-COVID patients or patients with diseases other than COVID-19, they wore only their uniforms and a three-layer surgical face mask as personal protective equipment. Individuals with heart/lung disease or active smokers were not included in the study. A written informed consent was obtained from all participants.

Measurements:

The age, gender, height, and weight information of the healthcare personnel included in the study were recorded. Pre-shift body temperature, respiratory rate, heart rate, blood pressure, fingertip oxygen saturation (SpO₂) measurement and the mask discomfort questionnaire were performed. The same measurements were repeated 4 hours later (mid-shift) and 8 hours later (end-shift). All measurements were made by the same assistant physician while wearing a mask and after resting for at least 15 minutes. The mask discomfort questionnaire was developed from a previously performed study conducted by Li et al (2). The 'Mask discomfort questionnaire' contained 10 questions. The participants were questioned "How do you feel with the mask?" and asked rating on a scale ranging from 0 to 10, with 0 representing "not at all", 5 representing "acceptable" and 10 representing "very fond of". Pre, mid, and end-shift physiological parameters and mask discomfort questionnaire scores were compared with each other. We used Erka Perfect Aneroid (München, GERMANY) for blood pressure, Jumper Infrared Thermometer (JPD-FR202, Guangdong, CHINA) for body temperature and Carescape Monitor B650, GE Healthcare (Helsinki, Finland) for heart and respiratory rate. All the devices had been calibrated before the measurements.

RESULTS

Of the 102 volunteers participating in the study, 63 (61.8%) were women and the mean age was 30.92 ± 6.38 . The measurements were made at the beginning, middle (4th hour), and end (8th hour) of the shifts, and in total, 306

measurements were performed in this study. The average values of the measurements, standard deviations, between-subject repeated measurements ANOVA results, and paired t-test results of physiological parameters at the beginning, mid and end shift are given in table I.

Table I: Physiological parameters of healthcare workers with surgical face mask at the beginning of the shift, mid-shift, and end-shift.

Parameter	Beginning of Shift (0th hour)	Mid-shift (4th hour)	End of Shift (8th hour)	ANOVA	0th vs. 4th	4th vs. 8th	0th vs. 8th
Skin Temperature (°C)	36.25 ± 0.22	36.39 ± 0.26	36.44 ± 0.36	<0.001^b	<0.001	0.343	<0.001
Systolic Blood Pressure (mmHg)	109.53 ± 11.20	113.43 ± 11.15	114.24 ± 13.90	0.001^b	<0.001	1.000	0.006
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	69.10 ± 8.40	71.89 ± 8.04	71.01 ± 9.11	0.001^a	<0.001	0.705	0.052
Heart Rate (beat/min)	83.02 ± 12.40	86.00 ± 12.23	85.57 ± 12.63	0.001^a	<0.001	1.000	0.018
Respiratory Rate (resp/min)	17.38 ± 3.14	18.16 ± 2.89	18.15 ± 2.83	<0.001^b	<0.001	1.000	<0.001
SpO ₂ (%)	97.79 ± 1.34	97.36 ± 1.49	97.46 ± 1.34	0.002^b	0.003	1.000	0.005

Measurements of healthy volunteers while wearing surgical mask, at beginning shift (beginning of shift 0th hour), at mid-shift (mid-shift 4th hour) and end of shift (end of shift 8th hour) given as mean ± standard deviation. Within subjects repeated measures ANOVA results and paired samples t-test results between beginning and 4th hour of shift (0th vs 4th), between 4th hour and end of the shift (4th vs. 8th), between beginning and end of the shift (0th vs 8th), given as p-values. Statistically significant results are indicated in bold. a Mauchly's Test of Sphericity a Mauchly's Test of Sphericity was assumed. b Mauchly's Test of Sphericity was not performed, Greenhouse-Geisser correction was used ($\epsilon < 0.75$).

Changes in physiological parameters

The mean body temperature of the participants at the beginning of the shift was $36.25 \pm 0.22^\circ\text{C}$. Body temperature increased by an average of 0.133°C (0.37%) at the mid-shift (4th hour) while it increased by 0.189°C (0.52%) at the end of the shift (8th hour). There was a significant increase in the body temperature at the end of the shift compared to the beginning of the shift ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in body temperature between the mid and end of the shift ($p = 0.343$).

There was an also progressive increase in blood pressure with the working hours. Systolic blood pressure increased significantly by the mid and end of the shift compared to the beginning of the shift ($p < 0.001$, $p = 0.006$, respectively). Systolic blood pressure increased by an average of 3.902 mmHg (3.56%) in the middle of the shift and 4.706 mmHg (4.15%) at the end of the shift, compared to the beginning of the shift. But there was no statistically significant difference in systolic blood pressure between the mid and end of the shift ($p = 1.000$). Diastolic blood pressure at the mid-shift increased by an average of 2.794 mmHg (4.04%), compared to the beginning of the shift and this increase was statistically significant ($p < 0.001$). But there was no significant difference in diastolic pressure between neither the beginning and the end shift and nor the mid and end shift ($p < 0.001$ and $p = 0.069$, respectively).

At mid-shift, the heart rate increased by an average of 2.98 beats/min (3.59%), while at the end-shift, heart rate increased by an average of 2.45 beats/min (2.96%) compared to the beginning, and these increases were statistically significant

($p = 0.001$, $p = 0.018$, respectively). But there was no significant difference between mid-hours and end-of-hours heart rate measurements ($p = 1.000$).

The mean respiratory rate at mid and end shifts was significantly higher than in the beginning ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). There was an average increase of 0.775 breaths/min (4.46%) in the respiratory rate at the mid-shift and 0.765 breaths/min (4.21%) at the end-shift. Fingertip oxygen saturation decreased significantly at the end shift compared to the beginning ($p = 0.005$). The decrease in oxygen saturation at mid-shift compared to the beginning was also significant ($p = 0.003$). But there was no significant difference in oxygen saturation at mid shift and end shift ($p = 1.000$).

Mask Incompatibility Survey

The average values and standard deviations of the scores given by the participants to the mask incompatibility survey and repeated measurements in ANOVA and the results of the matched t-test analysis are given in table II.

The most disturbing mask discomfort was resistance at mid-shift and fatigue at the end shift. All the scores of the parameters in the Mask Incompatibility Survey increased progressively with the working hours. There was a significant increase in the scores of all mask-discomfort parameters at the mid and end shifts compared to the beginning. There was a significant increase in scores of some mask-discomfort parameters at the end shift compared to the mid-shift also. These were humidity, resistance, temperature, salinity, smell,

and $p < 0.000$, respectively). However, there was no significant difference between mid-shift and end-shift scores to

itching, tightness, and incompatibility questions ($p = 0.056$, $p = 0.125$, $p = 0.230$, respectively).

Table II: Disturbing effects of surgical face mask in healthcare workers at the beginning of the shift, mid-shift, and end-shift.

Parameter	Beginning of Shift (0th hour)	Mid-shift (4th hour)	After Shift (8th hour)	ANOVA	0th vs. 4th	4th vs. 8th	0th vs. 8th
Moisture	2.88 ± 2.94	5.71 ± 2.84	6.73 ± 2.96	0.000^a	0.000	0.001	0.000
Heat	3.11 ± 3.02	6.10 ± 2.77	6.86 ± 2.84	0.000^b	0.000	0.024	0.000
Resistance	3.51 ± 2.94	6.32 ± 2.53	7.10 ± 2.85	0.000^a	0.000	0.023	0.000
Itchiness	1.81 ± 2.40	3.83 ± 3.30	4.35 ± 3.80	0.000^b	0.000	0.056	0.000
Tightness	3.61 ± 3.08	5.66 ± 2.81	6.21 ± 3.13	0.000^b	0.000	0.125	0.000
Saltiness	1.50 ± 2.46	3.22 ± 3.32	3.80 ± 3.83	0.000^b	0.000	0.022	0.000
Incompatibility	3.24 ± 2.96	4.73 ± 3.28	5.18 ± 3.48	0.000^a	0.000	0.237	0.000
Odor	3.35 ± 3.34	4.81 ± 3.14	5.45 ± 3.49	0.000^b	0.000	0.013	0.000
Fatigue	3.09 ± 3.25	5.99 ± 2.93	7.44 ± 3.11	0.000^b	0.000	0.000	0.000
Overall discomfort	5.25 ± 3.65	6.98 ± 2.90	7.48 ± 3.18	0.000^b	0.000	0.047	0.000

Discomfort survey results of healthy volunteers at beginning of shift (0th hour), mid-shift (4th hour) and end-shift (8th hour) given as mean ± standard deviation. Repeated measures ANOVA and paired samples t-test results between beginning and 4th hour of shift (0th vs 4th), between 4th hour and end of the shift (4th vs. 8th), between beginning and end of the shift (0th vs 8th), given as p-values. Statistically significant results are indicated in bold. a Mauchly's Test of Sphericity was performed. b Mauchly's Test of Sphericity was not performed, used Greenhouse - Geisser correction ($\epsilon < 0.75$).

DISCUSSION

Here in this study, we investigated the discomfort caused by the use of masks and the physiological changes that develop during the work in healthcare workers. We observed that the most disturbing mask effects were resistance, heat, fatigue, and moisture in descending scores. Relatively, itchiness, saltiness, odor were more tolerable ailments. Healthcare workers did not complain too much about the tightness and incompatibility of the masks. All these mask-related disturbing perceptions increased by the progressing working hours. At the end of the shift, the hardest mask-related discomforts to endure were resistance, heat, and fatigue. In addition, the mask may not only cause the perception of mask-related discomfort but may also be responsible for some important physiological changes. There was a significant increase in body temperature, blood pressure, heart rate and respiratory rate and a significant decrease in oxygen saturation during working with surgical face mask.

Resistance seems to be the most bothering feeling in surgical face mask use among healthcare workers. It is not known whether this is psychological, or perception of the physiological changes related to face masks. Masks may change the airway resistance. N95 has been shown to increase inspiratory and expiratory airflow resistance (3,4). Additionally, the average minimum cross-sectional area of the nasal cavity increased with the use of a 3-hour face mask that caused an increase in nasal resistance (5). Moreover, N95 resulted in greater nasal resistance than the surgical face mask and this

change in the nasal cavity continued for a while after the mask was removed (5). Apart from changes in nasal resistance, the mask may also impair respiratory functions. Previously, the surgical mask was determined to cause a significant decrease in forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF) (6). In contrast, in another study, the only pulmonary function test parameter that decreased significantly after mask use was maximal voluntary ventilation, and FEV1, FVC, PEF did not change with mask use (7). It is not certain whether the masks contribute to the increase in upper and even lower airway resistance or not, but it is obvious that they cause a resistance perception that contributes to the overall discomfort during working.

The second most disturbing mask-effect was the heat in our study. Body temperature is regulated by many mechanisms based on the stimuli from thermoreceptors all over the body. The majority of these receptors are located in the skin of the face (8-10). Previously, the facial mask was found to increase the facial temperature by 5 °C in surgeons (11). Recently, Scarano et al. demonstrated perioral skin temperature increase by thermal infrared imaging (12). It is estimated that there occurs a microclimate beneath the mask. Presumably, the temperature of this microclimate is higher than in the outer region of the mask, which is why mask wearers perceive more heat. While the heat felt by the stimulation of the perioral temperature receptors increases, the body skin temperature is expected to decrease through negative

feedback such as sweating. But, in our study, body temperature also increased beside the perception of heat. Reflex negative feedbacks, during the intense muscle activity, seem to be insufficient to reduce body temperature. Thus, working with masks results in much more heat perception.

The other major discomforts of the healthcare personnel working with surgical face masks were fatigue, moisture, tightness, and odor in our study. The most disturbing effects of the masks were more tolerable by the mid-shift. Working with a mask for 8 hours was tiring. Both resistance and fatigue at the end shift were significantly higher compared to mid-shift. The severity of all other mask-related discomforts other than itchiness, tightness, and incompatibility at the end shift was significantly higher than the mid shift also. Overall discomfort related to working with masks for 8 hours in healthcare centers was much more intense than working for 4 hours. Moreover, fatigue and resistance reached levels that pushed the limits of endurance by the end of the shift. Therefore, we suggest rearranging the shift hours of healthcare professionals working with surgical face masks during pandemics.

Apart from the subjective-perceptual effects, working with a surgical face mask resulted in also significant objective-physiological changes in healthcare workers. We found that the respiratory rate in healthcare workers with surgical face masks increased significantly in the mid and end shift compared to the beginning. Based on previous studies, masks are supposed to cause an increase in airway resistance (5,6, 13). The increasing respiratory rate could be a compensation mechanism to maintain tidal volume despite increased airway resistance. However, increased breathing rate and respiratory resistance can cause respiratory overload and fatigue in healthcare workers. So, one of the reasons for this so much fatigue at the end of the shift may be respiratory overload during working with masks.

Excessive respiratory muscle activity results in increased energy consumption and heat release. Besides these, it is well-known that in case of an increase in respiratory work, a significant part of the cardiac output is directed to the respiratory musculature (14). Additionally, also heart rate increases to meet the energy demand of respiratory muscles. In a previous study, the heart rates of workers working with a respirator both in the experimental laboratory environment and in the real field were found to be significantly increased (15). Previous studies have revealed that the increase in intrathoracic pressure due to increased airway resistance caused by masks give rise to the augmentation in both preload and afterload, and overall cardiac overload (16-18).

Besides heart and respiratory rate increase, we found that the oxygen saturation decreased significantly at mid-shift and end-shift. Similarly, the surgical mask caused decreased SpO₂ during major surgery (19). Decreased O₂ delivery leads to an increase in heart rate and blood pressure. All of these can lead to increased left ventricular pressures and thus coronary demand (20). This excessive cardiac and pulmonary

stress possibly contribute to the early and exaggerated feeling of fatigue at the end of the shift.

There are also some limitations of this study. Firstly, the workload and working areas were not uniform in our study, so we could not measure the workload of healthcare workers. We did not perform any external intervention to the daily workload of the individuals in this real-life study. Secondly, we could not standardize the temperature and humidity that may affect the discomfort score. Finally, in our study, there was no control group. Especially fatigue and all other findings may not be directly associated with the mask. Prolonged workload and overtime may have caused all of these. There should have been a control group to distinguish whether they were caused by the mask, but due to the pandemic, a control group could not be created. It was not possible to perform the measurements in healthcare personnel working without surgical face masks.

CONCLUSION

In conclusion, we observed in our study that the healthcare personnel working with surgical face masks during the whole shift have some mask-related discomforts. The most disturbing-mask-effects were resistance, heat, fatigue, and moisture. Our study revealed also significant physiological changes. Many of the psychological and physiological parameters were getting worse by the increasing workhours. Long term effect of these physiological changes over health is not known.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz Medical Faculty Ethical Committee, Akdeniz University (approval number: KAEEK-235).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept – H.D., T.A., E.A.; Design - H.D., T.A.; Supervision - H.D.; Resources - T.A.; Materials - T.A., E.A.; Data Collection and/or Processing - T.A., E.A.; Analysis and/ or Interpretation - E.A.; Literature Search - H.D.; Writing Manuscript - H.D.; Critical Review - H.D., T.A., E.A.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

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

1. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12(3): e7423.
2. Dhand R, Li J. Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2. 2020;202(5):651-9.
3. Li Y, Tokura H, Guo YP, Wong AS, Wong T, Chung J, Newton E. Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(6):501-9.
4. Lee HP, Wang de Y. Objective assessment of increase in breathing resistance of N95 respirators on human subjects. *Ann Occup Hyg*. 2011;55(8):917-21.
5. Zhu JH, Lee SJ, Wang D, Lee HP. Jol, pulmonary, research r. Effects of Long-Duration Wearing of N95 Respirator and Surgical Facemask: A Pilot Study. 2014;1.
6. Fikenzler S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, et al. Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(12):1522-30.
7. Ciocan C, Clari M, Fabbro D, De Piano ML, Garzaro G, Godono A, et al. Impact of wearing a surgical mask on respiratory function in view of a widespread use during COVID-19 outbreak. A case-series study. *La Medicina del lavoro*. 2020;111(5):354-64.
8. Nadel ER, Mitchell JW, Stolwijk JA. Differential thermal sensitivity in the human skin. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 1973;340(1):71-6.
9. Nakamura M, Yoda T, Crawshaw LI, Kasuga M, Uchida Y, Tokizawa K, et al. Relative importance of different surface regions for thermal comfort in humans. *European journal of applied physiology*. 2013;113(1):63-76.
10. Stevens JC, Choo KK. Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosensory & motor research*. 1998;15(1):13-28.
11. Enerson DM, Eisenfeld LI, Kajikuri H. Heat and moisture trapping beneath surgical face masks: a consideration of factors affecting the surgeon's discomfort and performance. *Surgery*. 1967;62(6):1007-16.
12. Scarano A, Inchingolo F, Lorusso F. Facial Skin Temperature and Discomfort When Wearing Protective Face Masks: Thermal Infrared Imaging Evaluation and Hands Moving the Mask. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(13).
13. Lässig J, Falz R, Pökel C, Fikenzler S, Laufs U, Schulze A, et al. Effects of surgical face masks on cardiopulmonary parameters during steady state exercise. *Scientific Reports*. 2020;10(1):22363.
14. Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nickle GA, Nelson WB, et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 1998;85(2):609-18.
15. Laird IS, Goldsmith R, Pack RJ, Vitalis A. The effect on heart rate and facial skin temperature of wearing respiratory protection at work. *Ann Occup Hyg*. 2002;46(2):143-8.
16. Cheyne WS, Harper MI, Gelinis JC, Sasso JP, Eves ND. Mechanical cardiopulmonary interactions during exercise in health and disease. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 2020;128(5):1271-9.
17. Convertino VA, Cooke WH, Lurie KG. Inspiratory resistance as a potential treatment for orthostatic intolerance and hemorrhagic shock. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2005;76(4):319-25.
18. Ryan KL, Cooke WH, Rickards CA, Lurie KG, Convertino VA. Breathing through an inspiratory threshold device improves stroke volume during central hypovolemia in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 2008;104(5):1402-9.
19. Beder A, Büyükoçak U, Sabuncuoğlu H, Keskil ZA, Keskil S. Preliminary report on surgical mask induced deoxygenation during major surgery. *Neurocirugia (Asturias, Spain)*. 2008;19(2):121-6.
20. Melnikov VN, Divert VE, Komlyagina TG, Consedine NS, Krivoschekov SG. Baseline values of cardiovascular and respiratory parameters predict response to acute hypoxia in young healthy men. *Physiological research*. 2017;66(3):467-79.

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Haluk ERDOĞAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

haluk.erdogan@alanya.edu.tr

Geliş Tarihi : Haz 23, 2021

Received

Kabul Tarihi : Ocak 14, 2022

Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Erdoğan H, Erdoğan A.

Alanya'da Yatarak Tedavi Gören
COVID-19 Hastalarının Geriye
Dönük Analizi

Akd Tıp D 2023; 9(1): 7-14

Haluk ERDOĞAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9033-4236

Aşkın ERDOĞAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0203-8075

Sunulduğu Kongre:

Bu çalışmanın verileri 9.
Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu,
XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi ve
III. Uluslararası Akdeniz Bilimsel
Araştırmalar Kongresinde
sunulmuştur.

Alanya'da Yatarak Tedavi Gören COVID-19 Hastalarının Geriye Dönük Analizi

Retrospective Analysis of Hospitalized COVID-19 Cases in Alanya

ÖZ

Amaç:

SARS-CoV-2 virüsünün etkeni olduğu COVID-19 pandemisi dünya genelinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışmada Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak takip ettiğimiz kesin tanı almış ilk 50 COVID-19 hastası geriye dönük irdelendi.

Yöntemler:

Hastanemizde Mart 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile yatırılarak takip ettiğimiz hastalar retrospektif olarak tarandı. Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS CoV-2 viral nükleik asit testi pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden hastaların kayıtları ve dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalığın ciddiyeti hafif, orta, ciddi ve kritik olarak sınıflandırıldı. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri hazırlanan formlara işlendi.

Bulgular:

Onaltı hafif/orta, 34 ciddi/kritik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58±15,9 yıl olup %64'ü erkek idi. Hipertansiyon (%28) ve Diabetes mellitus (DM) (%28) en sık saptanan komorbid hastalıklardı. Ciddi ve kritik hastalarda ileri yaş, DM, solunum sıkıntısı, derin lenfopeni (<800), d-dimer yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) normal sınırın >20 kat yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği (>0.25ng/ml) istatistiksel olarak (p<0.05) anlamlı bulundu. Hastaların %92'ne favipiravir verildi. Onsekizi deksametazon (6 mg/gün, 5-10 gün), 3'ü IL-6 reseptör blokleri ve 2'si immün plazma tedavisi aldı. Hafif vakalar dışında tüm hastalara profilaktik veya tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Beş (%10) olguda mortalite gelişti. Mortalite gelişen olguların hepsi erkek, 50 yaş üzerinde olup en az bir komorbiditesi vardı.

Sonuçlar:

Ciddi ve kritik seyreden olgularda ileri yaş, DM, derin lenfopeni, d-dimer yüksekliği, CRP'nin normal sınırın 20 kat üzerinde olması ve prokalsitonin yüksekliği anlamlı bulundu. COVID-19 hastalarında anti-biyotik tedavisinin düzenlenmesinde prokalsitonin önemli bir biyobelirteçtir.

Anahtar Kelimeler:

Koronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemi

ABSTRACT

Objective: COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has resulted in serious morbidity and mortality around the world. In this study, COVID-19 patients hospitalized in Alanya Alaaddin Keykubat University Alanya Training and Research Hospital were examined.

Methods:

A retrospective analysis was performed for COVID-19 patients hospitalized between March 2020 and May 2021. The definitive diagnosis was made by the detection of SARS-CoV-2 nucleic acid by RT-PCR. The degree of the illness was classified as mild, moderate, severe and critical. The demographic, clinical and laboratory values were obtained through the medical records.

Results:

Sixteen mild/moderate and 34 severe/critically ill patients were included. The mean age was 58±15.9 years, 64% being males. Hypertension (28%) and Diabetes mellitus (DM) (28%) were the most common comorbidities. Being elderly, DM, dyspnea, profound lymphopenia, elevated d-dimer level, CRP being 20 times higher than the upper limit of normal, and high procalcitonin levels were statistically significant ($p<0.05$) in severe and critically ill patients. Ninety two percent received favipravir. Eighteen received dexamethasone (6 mg/day, 5-10 days), 3 received IL-6 receptor blockers, and 2 received immune plasma treatment. All patients received low-molecular-weight heparin in prophylactic or therapeutic doses except mild cases. Five patients that had developed mortality were male gender, elderly and had at least one comorbidity.

Conclusion:

Severe and critically ill patients were significantly more likely to have old age, DM, elevated d-dimer level, profound lymphopenia, CRP being 20 times more than the upper limits of normal, and high levels of procalcitonin. Procalcitonin is an important biomarker to guide the need for antimicrobial chemotherapy in COVID-19 patients.

Key Words:

Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemic

GİRİŞ

Koronavirüsler kuş ve memelilerde enfeksiyona neden olan zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. Yaralar koronavirusun doğal kaynağıdır. İnsanlarda her yıl kış ve bahar aylarında görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarının %15-30'undan sorumludurlar. Koronavirüslerin 2003 yılında ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS)'na ve 2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'na neden olması dünya genelinde oldukça tedirginlik yaratmıştır. Çin Halk Cumhuriyeti 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü'ne Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde nedeni bilinmeyen atipik pnömoni olguları bildirmiş ve 7 Ocak 2021'de

etkeninin yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu gösterilmiştir (1-3). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi 11 Şubat 2020'de SARS-CoV'e benzerliği nedeni ile yeni koronavirüse 'SARS-CoV-2' adını vermiş, aynı gün Dünya Sağlık Örgütü hastalığı COVID-19 olarak isimlendirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 30 Ocak'ta yeni koronavirus salgını uluslararası öneme haiz olan acil halk sağlığı durumu, 11 Mart'ta pandemi ilan etmiştir. Ülkemizde de ilk COVID-19 vakası 10 Mart'ta bildirilmiştir. Olgu fetalite hızı SARS salgınında %11, MERS-CoV'da %35-50 arasında iken, COVID-19 salgınında fatalite hızı %2-10 olarak değişmektedir. 21 Aralık 2021 itibari ile dünyada yaklaşık 276 milyon vaka bildirilmiş ve yaşamının yitiren hasta sayısı 5 milyonu aşmıştır. Ülkemizdeki vaka sayısı ise 9 milyonu aşmış ve yaşamını yitiren 80591 olarak bildirilmiştir (4). Ağır hastalığı olan ve ölen kişilerin büyük kısmı 65 ve üzeri yaşta olanlar, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) gibi altta yatan kronik hastalıkları olan kişilerden oluşmaktadır. Genç sağlıklı erişkinlerde hastalık nispeten hafif seyretmektedir. 2021 yılına İngiltere'de saptanan bulaştırıcılığının %40 dan fazla arttığı gösterilen SARS CoV-2'nin yeni mutasyonu B.1.1.7 (501Y.V1) ile girildi ve B.1.351 (501Y.V2) ve P1 (501Y.V3) varyantları takip etti. Bu varyantları da daha bulaşıcı ve aşılardan veya geçirilmiş enfeksiyon ile oluşan antikordardan daha az etkilenen omikron varyantı izledi (5-7). Ülkemizden COVID-19 veya SARS-CoV-2 hakkında yayınlanmış bilimsel makale sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatırarak takip ettiğimiz kesin tanı alan ilk 50 COVID-19 hastasının özelliklerini belirlemek amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından (27-01-2021 tarihinde 02-17 sayı) izin alınmış, Araştırma ve Yayın Etiği ilkelerine ve Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür.

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde COVID-19 hastalarının takip edildiği servisler kuruldu. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Genel Dahiliye, Nöroloji, Kardiyoloji, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzman Doktorları COVID-19 hastalarını yatırarak takip etmekle görevlendirildi. Diğer uzmanlık alanları ve pratisyen hekimler oluşturulan COVID-19 polikliniklerinde hasta bakmakla görevlendirildi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Genel Dahiliye ve Göğüs Hastalıkları Uzmanından oluşan COVID-19 Danışma Kurulu ciddi vakalara danışmanlık hizmeti verdi. Bu çalışmada makalenin yazarları tarafından COVID-19 servisinde ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen kesin tanı almış ardışık 50 erişkin COVID-19 olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri hasta dosyalarından, hastane bilgi yönetim sisteminden alındı ve hazırlanan formlara işlendi. Hastalığın şiddeti daha önceki tanımlamalara uygun olarak hafif, orta, ciddi ve kritik olarak sınıflandırıldı. Hastalığın sınıflandırılmasında solunum sıkıntısı veya

anormal göğüs görüntülemesi olmayan COVID-19'un belirti ve semptomlarından herhangi birine (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, vb.) sahip olanlar hafif hastalık; alt solunum yolu hastalığı semptom ve bulguları olan, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) \geq % 94 ve oksijen desteğine ihtiyacın olmaması orta derecede hastalık; solunum hızı dakikada \geq 30, PaO₂ / FiO₂ 300 mmHg'den az, akciğer infiltrasyonları %50'den fazla, SpO₂ $<$ % 94 olup non-invazif oksijen desteğine ihtiyacın olması ciddi hastalık; solunum yetmezliği sonucu mekanik ventilasyon, ECMO cihazına bağlanma, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonları olması, pozitif inotropik tedaviye ihtiyaç duyulması kritik hastalık olarak isimlendirildi (8,9). COVID-19 pnömonisinin karakteristik toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) bulgusu olarak bilateral multilober, periferik yerleşimli, yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri kabul edildi (10).

Hastalara T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde önerildiği şekilde favipiravir ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Ayaktan başlanan hidroklorik tiazid tedavileri yatan hastalarda kesildi. Deksematazon 6 mg/gün IV ciddi ve kritik hastaların tedavisinde kullanıldı, hastaların hiçbirine pulse steroid tedavisi verilmedi. Hasta takiplerinde oksijen saturasyonunu (SpO₂) \geq %94 tutmak hedeflendi. Tosulizumab ve immün plazma tedavisi hasta bazında ulusal rehberlerin önerilerine göre başlandı. Yoğun Bakım Ünitesi yatışında T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi esas alınarak Anestezi Uzmanı konsültasyonu sonucuna göre karar verildi.

Solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 varlığı, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından gönderilen gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kiti Biospeedy SARS CoV-2 RT-qPCR (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırıldı.

İstatistiksel analiz için elde edilen veriler kodlanarak daha önceden hazırlanan formlara aktarıldı. Bilgisayarda SPSS 20.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ortamında kaydedildi. Tanımlayıcı analiz ile kategorik değişkenlerin sıklık ve yüzdelikleri belirlendi. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Bütün testlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince acil servise ve COVID-19 polikliniğine başvuran 70 hasta COVID-19 ön tanısı ile yatırıldı. SARS CoV-2 RT-PCR testi negatif olan, akciğer tomografi görüntülemesi COVID-19 ile uyumlu bulunmayan ve COVID-19 dışı tanı alan (örneğin Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, bruselloz, vb) 19 hasta çalışma dışı bırakıldı. Özkıyım amaçlı korozif madde alımı ile yatırılan ve endoskopi öncesi yapılan tarama testinde SARS CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan bir hasta da çalışma dışı bırakıldı. SARS CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan ardışık 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58±15,9 yıl olup 32 (%64)'ünün erkek olduğu görüldü. COVID-19 hastalığının ciddiyetine göre değerlendirildiğinde olguların 5 (%10)'u hafif, 11 (%22)'i orta, 29 (%58)'i ciddi ve 5 (%10)'u kritik olarak sınıflandırıldı. En sık saptanan komorbid hastalıklar DM 14 (%28) ve HT 14 (%28) bulunmuştur. Hastaneye başvururucu yakınmaları sırası ile 37 (%78)'inde

solunum yolu semptomları, 34 (%68)'inde yüksek ateş, 20 (%40)'inde gastrointestinal semptom (ishal, bulantı, kusma), 18 (%36)'ında baş ağrısı, 6 (%12)'sinde koku ve tat almada bozukluk olarak bulundu. Yatış sırasında hastaların 16 (%32)'inde akciğer grafisi ve 40 (%80)'inde toraks BT'si olduğu görüldü. Laboratuvar bulgularında hastalarda sırası ile 28 (%56)'ında d-dimer yüksekliği, 27 (%54)'ünde lenfopeni, 23 (%46)'inde aspartat amino transferaz (AST) yüksekliği, 21 (%42)'inde trombositopeni, 15 (%30)'unda ferritin yüksekliği, 14 (%28)'inde alanin amino transferaz (ALT) yüksekliği ve 10 (%20)'inde lökopeni saptandı. Olguların demografik ve komorbid hastalıkları Tablo-I'de, başvururucu semptomları Tablo-II'de ve yatış sırasında alınan laboratuvar tetkikleri Tablo-III'de verildi.

Tablo I: Hastaların Demografik Özellikleri.

	Tüm hastalar (n:50)	Hafif ve orta hastalık (n:16)	Ciddi ve kritik hastalık (n:34)	p*
Yaş (yıl)				0,005*
≤50	15	9	6	
51-64	18	6	12	
≥65	17	1	16	
Cinsiyet				0,211
Kadın	18	8	10	
Erkek	32	8	24	
Komorbid hastalıklar				
Diabetes mellitus	14	1	13	0,021*
Hipertansiyon	14	2	12	0,175
Koroner arter hastalığı	4	0	4	
SVO	3	1	2	
KOAH	3	0	3	
Solid organ tümörü	2	1	1	
Kronik Böbrek Hastalığı	2	0	2	
Anemi	1	0	1	
Depresyon	1	0	1	
Venöz yetmezlik	1	1	0	

*p<0,05 , KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serobro vasküler olay

Tablo II: Hastaların Başvururucu Semptomları.

	Tüm hastalar (n=50)	Hafif ve orta hastalık (n=16)	Ciddi ve kritik hastalık (n=34)	p*
Semptomlar	n (%)	n(%)	n(%)	
Ateş	34 (%68)	11 (%68,8)	23 (%67,6)	1,000
Öksürük	28 (%56)	9 (%56,3)	19 (%55,9)	1,000
Solunum sıkıntısı	23 (%46)	2 (%12,5)	21 (%63,6)	0,001*
GIS semptomları**	20 (%40)	6 (%43,8)	14 (%32,4)	1,000
Baş ağrısı	18 (%36)	7 (%28,6)	11 (%23,3)	0,532
Koku ve tat alamama	6 (%12)	12 (%12,5)	4 (%11,8)	1,000

*p<0,05

** İshal, bulantı, kusma

Tablo III: Hastaların Başvuru Sırasındaki Laboratuvar Parametreleri.

Laboratuvar testleri (normal aralıklar)	Tüm olgular (n= 50)	Hafif ve orta hastalık (n=16)	Ciddi ve kritik hastalık (n =34)	P
Lökopeni (4490-12680/ μ l)	10	4	6	0,707
Lenfopeni (1260-3350/ μ l)	27	6	21	0,136
Derin lenfopeni (< 800 / μ l)	8	0	8	0,043*
Trombositopeni (<17300/ μ l)	21	8	13	0,547
CRP > 10 x NDÜS(0-0,5mg/dl)	32	7	25	0,060
CRP > 20 x NDÜS(0-0,5 mg/dl)	23	1	22	0,000*
Prokalsitonin yüksekliği (>0,25ng/ml)	7	0	7	0,037*
Ferritin yüksekliği (7-306,5 ng/l)	15	2	13	0,170
Ferritin>500 ng/ml	16	2	14	0,084
D-dimer yüksekliği (0-240 ng/l)	28	4	24	0,004*
D-dimer >1000 ng/ml	15	3	12	0,293
ALT yüksekliği (0-55 U/l)	14	3	11	0,501
AST yüksekliği (5-34 IU/l)	23	6	17	0,546

AST: Aspartat amino transferaz,

ALT: Alanin amino transferaz, NDÜS: Normal değer üst sınırı

Tablo IV: Hayatının Kaybeden Beş Hastanın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.

Olgu	Yaş (yıl)	Cins	Eşlik eden hastalık	Yatış sırasındaki laboratuvar testlerinde kötü prognoz kriterleri*	YBÜ günü (n)	MV günü (n)	Hastane yatış günü (n)
1	79	E	DM, HT, AF	Derin lenfopeni, CRP \uparrow , D-Dimer \uparrow , ferritin \uparrow	7	1	7
2	83	E	HT	CRP \uparrow , D-dimer \uparrow	1	1	1
3	52	E	DM, HT	CRP \uparrow , Ferritin \uparrow	4	2	20
4	75	E	DM, KOA, HT, humoral immün yetmezlik	CRP \uparrow , Ferritin \uparrow	9	-	15
5	53	E	Uyku apnesi	Derin lenfopeni, CRP \uparrow , Ferritin \uparrow , D-dimer \uparrow ,	12	12	12

*T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre kan lenfosit sayısı <800/ μ l, CRP > 10 x

Normal değer üst sınırı, ferritin >500 ng/ml, D-Dimer >1000 ng/ml.

DM: Diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, AF:Atrial fibrilasyon, KOAH: Kronik Obstrüktif

Akciğer Hastalığı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, MV: Mekanik Ventilator

İleri yaşta olan (65 yaş ve üzeri) 17 hastanın 16'sında ciddi-kritik ve birinde ise hafif-orta hastalık saptandı. Cinsiyete göre bakıldığında erkek cinsiyeti olan hastaların dörtte üçünde ciddi-kritik hastalık saptandı. Ciddi-kritik hastalığı olanlarda en sık saptanan komorbid hastalıklar DM ve HT bulunmuştur. Başvurdurucu semptomları içerisinde solunum

sıkıntısını ciddi-kritik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Ciddi ve kritik hastalığı olanlarda yüksek D-dimer seviyeleri (>1000 ng/ml), derin lenfopeni (<800 /ml), CRP normal değer üst sınırının 20 kat yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Favipiravir 46 (%92) hastanın tedavisinde kullanıldı. Hastaların 5 (%10)'u hidroklorikini yatmadan önce kullandığı saptandı ve hastaneye yatışlarında kesildi. Hastaların 18 (%36)'ında deksametazon (6 mg/gün 5-10 gün), 3 (%6)'ında IL-6 reseptör blokleri ve 2 (%4)'ünde immün plazma tedavisi verildi. Pulse steroid hiçbir hastada kullanılmadı. Ciddi ve kritik hastalığı olmayan ve COVID-19 tanısından sonra gelişen bilateral ayak bileklerindeki artrit gelişen bir hastada hipoksemi olmamasına rağmen düşük doz deksametazon kullanıldı. Hastaların 20 (%40)'ına antibiyotik tedavisi başlandı ve başlanan antibiyotiklerin üçte ikisinde solunum yolu kinolonları tercih edildi.

Çalışma süresince 5 (%10) olguda mortalite gelişti. Mortalite gelişen olguların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri Tablo-IV'de özetlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatırarak takip ettiğimiz kesin tanı alan ilk 50 COVID-19 hastasının özelliklerini belirlemek amaçlandı. Onaltı hafif/orta, 34 ciddi/kritik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $58\pm 15,9$ yıl olup %64'ü erkek idi. HT ve DM en sık saptanan komorbid hastalıklardı. Ciddi ve kritik hastalarda ileri yaş, DM, solunum sıkıntısı, derin lenfopeni (<800), d-dimer yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) normal sınırın >20 kat yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği (>0.25ng/ml) istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlı bulundu. Mortalite gelişen beş olgunun hepsi erkek, 50 yaş üzerinde olup en az bir komorbiditesi vardı.

COVID-19 hastalığı asemptomatik enfeksiyondan hayatı tehdit edici ciddi enfeksiyona kadar geniş bir yelpazede kendini göstermektedir. Konakçı faktörlerinden ileri yaş, erkek cinsiyet, komorbid hastalık varlığı, obezite, sigara içiciliği, ciddi hastalık gelişimi için risk faktörleridir (9-12). Çalışmamızda ciddi ve kritik hastalığı olanların ileri yaşta olduğu ve erkek/kadın oranının 2 kattan fazla olduğu görülmüştür. Hastalarımızda HT ve DM en sık görülen komorbid hastalıklardır. Yaşla birlikte immün fonksiyonlarda düzensizlik veya azalma görülmektedir (12). SARS CoV-2'nin hücre içerisine girmesinde önemli olan ACE-2 reseptörlerinin ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) seviyesinin erkeklerde yüksek olması, immünolojik yanıtın da cinsiyete göre değişiklik göstermesi; örneğin nitrik oksit yanıtının az olması, östrojenin koruyucu etkisinin bulunmaması ve cinsiyetler arası davranışların farklılık göstermesi; örneğin sigara içiciliği, komorbid hastalık prevalansının yüksek olması COVID-19 hastalığının erkeklerde daha ciddi seyretmesinin nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (13). Virüslara karşı oluşturulan immün yanıtta rol oynayan bazı genler de X kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda COVID-19 sonrasında oto antikorların

sıklıkla olduğu gösterilmiştir. Bu otoantikörlerin bazıları immün yanıtta önemli rol oynayan bileşenlere örneğin interferonlara karşı gelişir. Uluslararası yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalığına bağlı hayatı tehdit edici pnömonisi olan hastaların %10'unda interferonlara karşı otoantikörler gösterilmiş ve oluşan otoantikörlerin %94'ü erkeklerde saptanmıştır. Bu da erkeklerde COVID-19 ağır geçirmesinin başka bir nedeni olabilir (14). Çeşitli çalışmalar ve meta analizler diyabetik hastalarda ciddi COVID-19 riskinin anlamlı oranda yüksek olduğu ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (15). Hiperglisemi ACE2 ekspresyonunu artırır ve SARS-CoV-2 ile hücrelerin invazyonunu kolaylaştıran ACE2 nin glikozilasyonunu indükler. Çin Halk Cumhuriyeti Hubei eyaletinde Zhu ve ark. (16) çalışmasında 19 hastanede COVID-19 nedeniyle yatırılan 7337 hastanın retrospektif olarak incelenmiş, diyabetik hastaların mortalitesi %7,8 iken diyabeti olmayan hastaların mortalitesi %2,7 bulunmuştur. Çalışmalarında ayrıca kötü kontrollü diyabeti olanların mortalitesini daha yüksek bulmuşlardır. İspanya'da Sánchez ve ark. (17) tarafından yapılan başka bir çalışmada ardışık kritik olmayan 11312 COVID-19 hastanın %18,9'nun diyabetik olduğu ve %20,4'ünde hastanede mortalite geliştiğini bildirmiştir. Hastaneye başvuru anında bakılan kan glukoz seviyesine göre mortalite oranlarını sırası ile %15,7 (<140 mg/dl), %33,7 (140-180 mg), %41,1 (>180 mg/dl) olarak saptamışlardır. Hastanede yatan kritik olmayan COVID-19 hastalarda yatış sırasındaki hipergliseminin diyabet öyküsüne bakılmaksızın tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir prediktör olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde Günel ve ark. (18) çalışmalarında ileri yaş, erkek cinsiyet ve DM varlığı yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ersan ve ark.(19) çalışmasında da HT ve DM en sık saptanan komorbid hastalıklardır.

Olgularımızın laboratuvar bulgularında sırası ile %56'ında D-dimer yüksekliği, %54'ünde lenfopeni, %42'inde trombositopeni saptandı. Ciddi ve kritik hastalığı olanların yaklaşık üçte birinde yüksek D-dimer seviyeleri (>1000 ng/ml) ve dörte birinde derin lenfopeni (<800 / l) vardı. Bu bulgular güncel literatür ile uyumludur (20-23). İmmün sistem fonksiyonlarının sürdürülmesinde lenfositler ve alt guruplarının önemli rolü vardır. COVID-19 olgularında kayda değer lenfopeni ve nötrofil sayılarında artış olduğu gösterilmiştir. Nötrofil artışı sitokin fırtınası ile ilişkili akut inflamatuvar yanıtı gösterirken, lenfopeni daha çok COVID-19'un erken dönemindeki hücre aracılıklı immünitinin etkisini gösterir. CD4 ve CD8 T hücrelerinde, B hücrelerinde ve doğal öldürücü hücrelerde azalma lenfopeniyi meydana getirir. Bu nedenle lenfopeni ve yüksek nötrofil-lenfosit oranı COVID-19 ilişkili ölümleri tahmin etmede iyi bir belirteçdir (20). Çalışmalar, kompleman aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu da ciddi COVID-19 hastalarında görülen mikrovasküler tromboz ve çoklu organ yetmezliğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. COVID-19'da endotel disfonksiyonu ile şiddetlenen yaygın mikrotromboz D-dimer artışını ve trombositopeniyi açıklayabilir (21).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Rehberinde kan lenfosit sayısı <800/µl, CRP > 10 x Normal değer üst sınırı, ferritin >500 ng/ml, D-Dimer >1000 ng/ml kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir (10). Bizim çalışmamızda ciddi ve kritik hastalarda CRP'nin normal değer üst sınırından 20 kat fazla olması ve prokalsitonin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Prokalsitonin viral ve bakteriyel ayrımını yapabilen iyi bir biyo belirteçdir. Çeşitli çalışmalarda ciddi COVID-19 hastalarında prokalsitonin değerleri yüksek saptanmıştır. Guan ve ark. (22) çalışmasında %13,7'sinde, Huang ve ark.(23) ise %11,7'sinde prokalsitonin değeri yüksek (>0.5) saptanmıştır.

COVID-19 olgularının rutin doğrulaması RT-PCR gibi bir nükleik asit amplifikasyon testleri ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması temeline dayanmaktadır (9-11). Çalışmaya alınan hastalarımızın RT-PCR sonucu SARS-CoV-2 viral RNA'sı pozitif olup kesin tanı almış hastalardır. Toraks BT'de RT-PCR testi negatif COVID-19 hastalarında, erken dönemde duyarlı bir tanısall yaklaşımdır. Bununla birlikte akciğer grafisi hem tanıda hem de takipte kullanılabilir ucuz ve ulaşımı kolay bir tetkik olması nedeni ile hasta takibinde değerli olduğu mutlaka gözönünde tutulmalıdır. Acil servise başvuran hastalarımızın sadece %32'ne akciğer grafisi çekilmiş olması üzerinde düşünülmesi gereken bir durumdur.

Olgularımızın tedavisinde T.C. Sağlık Bakanlığı rehberi önerileri doğrultusunda antiviral olarak favipiravir ve antiagregan tedavileri kullandık. Favipiravir Japonya'da 2014 yılında influenza virüsüne karşı onaylanmış oral bir antiviral olup SARS CoV-2'ye karşı invitro etkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda bazı ülkeler tedavi klavuzlarına favipiraviri de eklemiştir. Bununla birlikte favipiravirin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (24,25). Osetemavir, lopinavir-ritonavir, hidroksiklorokin yapılan çok sayıda randomize çalışmalar sonucunda profilaksi ve tedavide bir seçenek olmaktan çıkmıştır (9). Olgularımızda deksametazon oksijen ihtiyacı olan hipoksemik hastalarda kullanıldı. Çalışmalarda etkinliği gösterilmiş steroid olan deksametazon 6 mg/gün dozunda 5-10 gün süre ile verildi. IL-6 reseptör bokerlerini makrofaj aktivasyon sendromu düşündüğümüz üç hastada kullandık. Bu olgularımızda YBÜ'ne gidiş ve invazif mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı. Antibiyotikler hastalarımızın yaklaşık yarısında kullanılmıştır. Ciddi ve kritik olgularımızın tedavisinde ampirik başlanan antibiyotikler ardışık bakılan iki prokalsitonin değeri 0,25 altında ise kesilmiştir. Yaşlı ve eşlik eden komorbid hastalığı olan COVID-19 hastalarında mortalite anlamlı oranda yüksektir (26,27). Mortal seyreden olgularımızın üçü 75 ve üzeri yaşta olup altta yatan en az bir komorbiditesi olan erkek hastalardı. Mortalite gelişen olgularımızdan birinin hastaneden erken taburcu edildiği, ikisinin ise hastaneye yatışının geç olduğu görülmüştür. Diğer iki olgunun birinde kötü metabolik kontrollü DM diğerinde humoral immün yetmezlik gibi ciddi immün süpresyon yaratan komorbiditesi vardı. Bu olgularımız ayrıca

hipoksemi nedeni ile steroid tedavileri aldılar. Hastalarımızdaki gibi steroid tedavisi de alan immünesüpresif olgularda mortalitesi yüksek ve tanıda zorlukları olan invazif fungal enfeksiyonlara yönelik (Pneumocystis jirovecii Pnömonisi, vb) profilaktik tedavi başlanması gerekliliği tartışılmalıdır. Çalışmanın sınırlılıkları olgu sayısının düşük olmasıdır. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunda da hastane içerisinde bölümler arasında bile takip ve tedavide farklılıklar olması önemli bir etken olmuştur. Diğerleri ise retrospektif çalışmanın getirdiği dezavantajlardır.

SONUÇ

Sonuç olarak; ülkemizde COVID-19 hakkında yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu alanda yapılacak her çalışma ülkemizin bölgesel ve ulusal verilerinin olmasını sağlayacak, tanı ve tedavide bizlere yol gösterecektir. Çalışmamızda ciddi ve kritik seyirli olgularda ileri yaş, DM, dispne varlığı, derin lenfopeni, prokalsitonin yüksekliği ve CRP'nin 20 kat yüksekliği anlamlı saptanırken mortalite gelişen beş erkek olgunun üçünde ileri yaş (75 yaş ve üzeri) ve en az bir komorbiditesi vardı.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (27-01-2021/ 02-17).

Yazar Katkıları:

Fikir - A.E., H.E.; Tasarım - A.E., H.E.; Denetleme - A.E., H.E.; Kaynaklar - A.E., H.E.; Malzemeler - A.E., H.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.E., H.E.; Analiz ve/veya Yorum - A.E., H.E.; Literatür Taraması - A.E., H.E.; Yazıyı Yazan - A.E., H.E.; Eleştirel İnceleme - A.E., H.E.;

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Alp Ş, Ünal S. Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı pandemic: Gelişmeler ve güncel durum. *FLORA* 2020; 25 (28 Mayıs 2020).
2. Erensoy S. COVID-19 pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(3):497-509.
3. Karakoç ZÇ, Pınarbaşı-Şimşek B, Asil R, Dodurgalı R, Çalışkaner F, Özseri A, Tuğrul S, Ece F. First wave in COVID-19 pandemic: A single center experience. *Klimik Derg* 2020; 33(3):223-9.
4. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Koronavirüs bilgilendirme sayfası. Erişim tarihi: 28 Aralık 2021. <https://www.klimik.org.tr/koronavirus/>
5. WHO. 6 Şubat 2021 <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
6. CDC: Emerging SARS-CoV-2 Variants. Update January, 28, 2021. 6 Şubat 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
7. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-22.
8. NIH COVID-19 treatment guidelines. 6 Şubat 2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
9. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 6 Şubat 2021 <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.7.0.pdf>
10. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi. 6 Şubat 2021. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklen-ti/39297/0/covid19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>
11. European Centre for Disease Prevention and Control, case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19). 6 Şubat 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
12. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevela NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021; 65: 101205.
13. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2021;16(1):38-47.
14. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):e-abd4585.
15. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:535-45.
16. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31:1-10.
17. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021;53(1):103-116.
18. Günel Ö, Türe E, Bayburtlu M, Arslan U, Demirağ MD, Taşkın MH, Kılıç S. COVID-19 tanıli hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(4):575-82.
19. Ersan G, Akkiraz Bağ G, Yüksel Ö, Yıldız FŞ, Papıla Ç, Arsu G, Özçukurlu AR, Aktaş O, Ersan S, İnan AH, Şenoğlu N. The Demographic and Clinical Features of 479 COVID-19 Patients: A Single-center Experience. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2020;9:9.
20. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia, *The Journal of Infectious Diseases*, 2020; 221 (11): 1762-9.
21. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Biol*. 2020;40(9):2033-44.

22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
23. Huang M, Yang Y, Shang F, Zheng Y, Zhao W, Luo L, Han X, Lin A, Zhao H, Gu Q, Shi Y, Li J, Xu X, Liu K, Deng Y, Cao Q, Wang W. Clinical Characteristics and Predictors of Disease Progression in Severe Patients with COVID-19 Infection in Jiangsu Province, China: A Descriptive Study. *Am J Med Sci.* 2020;360(2):120-8.
24. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;102:501-8.
25. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, Luo R, Yang X, He L, Lu X, Zhao Q, Liang T, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *Eur J Pharm Sci.* October 2020:105631.
26. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)- United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2020; 69:343-6.
27. Zhang L, Huang B, Xia H, Fan H, Zhu M, Zhu L, Zhang H, Tao X, Cheng S, Chen J. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e199.

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Nilgün SEREMET KÜRKLÜ

Akdeniz Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye

nseremetkurklu@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi : Haz 29, 2021

Received

Kabul Tarihi : Ekim 6, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Seremet Kürklü N,

Kamarlı Altun H,

Karaçil Ermumcu MŞ.

Covid-19 Pandemisinde
Sosyal İzolasyonun Çocuklarda
Beslenme Alışkanlıkları,
Diyet Kalitesi, Yaşam Tarzı
Değişiklikleri ve Obezite
Üzerine Etkisi

Akd Tıp D 2023; 9(1): 15-22

Nilgün SEREMET KÜRKLÜ

Akdeniz Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1394-0037

Hülya KAMARLI ALTUN

Akdeniz Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-9878-9297

Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU

Akdeniz Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-2023-8433

Covid-19 Pandemisinde Sosyal İzolasyonun Çocuklarda Beslenme Alışkanlıkları, Diyet Kalitesi, Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Obezite Üzerine Etkisi

The Effect of Social Isolation on Nutritional Habits, Diet Quality, Lifestyle Changes and Obesity in Children in the Covid-19 Pandemic

ÖZ

Amaç:

Bu kesitsel çalışmada Covid-19 pandemisinde sosyal izolasyonun çocukların beslenme alışkanlıkları, diyet kalitesi, yaşam tarzı değişiklikleri ve obezite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Covid-19 karantina döneminde evde kalma zorunluluğu olan 6-18 yaş arası 222 (110 erkek ve 112 kız) çocuk ve adolesan çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma verileri web tabanlı anket formu aracılığı ile toplanmıştır. Çocuk ve adolesanların demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, Akdeniz Diyet Kalite İndeksi (KIDMED), uyku süresi, ekran başında geçirilen süre, fiziksel aktivite durumları ve antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boy uzunluğu) sorgulanmıştır.

Bulgular:

Pandemi döneminde çocukların ekran başında geçirdikleri süre ile uyku sürelerinin her iki cinsiyette de arttığı, fiziksel aktivite yapanların oranının azaldığı, çocukların vücut ağırlığının ortalama 1,5±2,21 kg ve beden kütle indekslerinin ise ortalama 0,6±0,91 kg/m² artış gösterdiği belirlenmiştir. Çocukların pandemi döneminde toplam KIDMED skorunun ortalama 6,4±2,37 puan olduğu ve çocukların yarısından fazlasının Akdeniz diyetine uyumlarının orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu dönemde çocukların pandemi öncesi döneme göre daha fazla çeşit atıştırma (tatlı ve tuzlu), tatlı ve hamur işi ürünler tükettikleri, ancak pandemi sırasında sebze, meyve, kuruyemiş ve yağlı tohum tüketimi gibi diğer sağlıklı beslenme alışkanlıklarının da artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç:

Pandemi döneminde sosyal izolasyon nedeniyle evde geçirilen sürelerdeki artış çocukların beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumlarında azalma ve vücut ağırlığında artış ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle sosyal izolasyonun uygulandığı karantina dönemlerinde çocukların beslenme durumlarının sıklıkla izlenmesi ve değerlendirilmesinin toplum sağlığı açısından oluşabilecek başka salgın dönemleri için çocukların beslenmelerine yönelik plan ve politikaların oluşturulmasında önemlidir.

Anahtar Kelimeler:

Akdeniz diyeti, Beslenme alışkanlıkları, Covid-19, Çocuk, Yaşam tarzı değişiklikleri

ABSTRACT**Aim:**

This cross-sectional study aimed to evaluate the effects of social isolation on children's nutritional habits, diet quality, lifestyle changes, and obesity during the Covid-19 pandemic.

Material and Methods:

This study was conducted on 222 (110 boys and 112 girls) children and adolescents aged 6-18 years who were forced to quarantine themselves at home. A web-based survey was used to obtain study data. Children and adolescents were asked about their demographic characteristics, eating habits, the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED), sleep duration, screen time, physical activity status and anthropometric measurements (body weight and height).

Results:

It was found that children's screen time and sleep duration increased in both gender and percentage of doing physical activity decreased during the pandemic. Body weight and body mass index of children increased at a mean of 1.5 ± 2.21 kg and 0.6 ± 0.91 kg/m² respectively. The mean KIDMED score of children was 6.4 ± 2.37 and more than half of children complied with Mediterranean diet moderately during the pandemic. It was determined that children consumed more snacks (sweet and salty), dessert and pastry products than before the pandemic period, but some healthy eating habits such as vegetables, fruits, nuts, and oilseed consumption increased during the pandemic.

Conclusion:

Children's increased weight gain, changed eating habits and physical activity may be associated with increased times spent at home due to social isolation during the pandemic. For this reason, frequent monitoring and evaluation of the nutritional status of children during the Covid-19 lockdown is very important for public health authorities to make future policies on children's nutritional recommendations when new pandemics arrive and lockdown policies are implemented.

Key Words:

Mediterranean diet, Covid-19, Children, Nutritional habits, Lifestyle changes

GİRİŞ

İlk olarak Aralık 2019'un sonunda Çin'in Wuhan kentinde bildirilen ve dünya geneline hızlıca yayılan Covid-19 hastalığı Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (1,2). Türkiye'de ilk vaka 2020 yılı Mart ayında görülmüş olup, hastalığın yayılım hızının yüksek olması ve hastalığa bağlı ölümler nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde genelinde de okullar/üniversiteler, spor salonları, mağazalar ve fabrikalar gibi bulaşı hızlandıracak ortamlardaki faaliyetlerin durdurulmasına karar verilmiştir. Özellikle bulaşı hızlandırmaları nedeniyle okul çağındaki çocuklar ve adölesanlar (20 yaş altı) ile hastalıktan etkilenme olasılığı yüksek olan yaşlıların (65

yaş üstü) sosyal izolasyon nedeniyle evde kalmaları gerekmektedir (3,4).

Salgın dönemlerine sosyal izolasyon nedeniyle karantina süreçlerinin de eklenmesi yüksek olan stres düzeylerini daha da arttırmaktadır. Karantina süreci bireylerin beslenme ve fiziksel aktivite başta olmak üzere yaşam tarzını da olumsuz etkileyebilmektedir. Covid-19 pandemisinde evde kalmak zorunda olan çocuk ve adölesanların beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumları, uyku alışkanlıklarında ani ve köklü bir değişimler meydana geldiği belirtilmektedir. Eğitime evde online olarak devam eden çocukların ekran başında geçirdikleri sürenin arttığı ve daha sedanter oldukları saptanmıştır. Ayrıca pandemi döneminde yaşanan stres ve uyku sürelerindeki değişimler de beslenme alışkanlıklarını olumsuz etkilemektedir (5-7).

Yeterli ve dengeli beslenme güçlü bir bağışıklık sistemi için gereklidir ve Covid-19 gibi enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde önemli rol almaktadır (6,8,9). Beslenme ve sağlık arasındaki güçlü ilişki nedeniyle Covid-19 pandemi döneminde beslenme önerileri daha da önem kazanmaktadır (10). Özellikle bazı besinlerin bağışıklığı güçlendirdiği vurgulanmasına rağmen besin ve besin öğelerinden çok diyetin bir bütün olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu amaçla bireylerin günlük besin ve besin öğeleri alım miktarları ile birlikte, beslenme önerilerine uyumlarının değerlendirilmesi amacıyla diyet kalite indeksleri geliştirilmiştir (11). Akdeniz Diyet Kalite İndeksi (KIDMED) de bu indekslerden biridir (12). Akdeniz diyeti Akdeniz ülkelerinin beslenme özelliklerini yansıtan, sebze, meyve, tam tahıllar, balık ve zeytinyağının tüketildiği, işlenmiş besin alımının az olduğu bir beslenme modelidir. Covid-19'dan korunmada önerilen bir beslenme modelinin olmasının yanı sıra çocuk ve adölesan sağlığı için de önemli bir belirleyicidir (13).

Normal şartlarda dünyadaki çocukların %80'inden fazlası hareketsiz olduğu, %60'ından fazlasının ekran başında kalma kurallarına uymadığı ve yaklaşık yarısının Akdeniz diyetine uyumlarının çok düşük olduğu belirtilmektedir. Covid-19 pandemisi ile birlikte çocuk ve adölesanların fiziksel hareket kısıtlılıkları, ekran maruziyetleri ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimler göz önünde bulundurulduğunda gelecekte sağlıklarının olumsuz etkileneceği düşünülmektedir (14). Bu verilerden yola çıkarak bu çalışma ülkemizde Covid-19 pandemisinin başlamasıyla birlikte en sıkı sosyal izolasyon tedbirlerinin uygulandığı iki aylık dönemde çocuk ve adölesanların yaşadığı karantina sürecinin beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, Akdeniz diyetine uyum ve antropometrik ölçümleri üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Web tabanlı bu kesitsel çalışmaya, Antalya'da ikamet eden, pandemi döneminin 01 Nisan-30 Mayıs 2020 tarihleri arasında sokağa çıkma kısıtlaması bulunan 6-18 yaş arası 110 erkek ve 112 kız olmak üzere toplamda 222 çocuk dahil edilmiştir. Araştırmanın Covid-19 konusunda bilimsel araştırma izni T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformundan ve etik onayı ise Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (13.05.2021-341) alınmıştır. Çalışmaya dahil

edilen çocukların ailelerinden ilgili izinler online onam şeklinde alınmıştır. Çocuk ve adölesanların demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları (ana ve ara öğün sayıları), Akdeniz diyetine uyumları, uyku ve ekran başında geçirdikleri süre (online eğitim dışında Tv izleme, tablet ya da bilgisayar kullanım süresi), fiziksel aktivite yapma durumları (evet ya da hayır) ile pandemi döneminde bireylerin bazı besin ve besin grupları tüketimlerini pandemi öncesi döneme göre tercih sıklığındaki değişimler (arttı, azaldı veya değişmedi) ailelerinin beyanı esas alınarak, araştırmacılar tarafından hazırlanan anketin çevrimiçi uygulanması (Google forms aracılığıyla) ile elde edilmiştir.

Antropometrik ölçümler

Çocukların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu çocukların ve ailelerinin beyanına dayalı alınmıştır. Çocukların beden kütle indeksleri (BKİ) hesaplanmış olup WHO Antro Plus Program aracılığıyla yaşa göre BKİ Z-skor (SD) kesişim noktalarına (<-1SD: zayıf, ≥1SD-<1SD: normal, ≥ 1SD hafif şişman/obez) göre değerlendirilmiştir (15).

Diyet kalitesinin değerlendirilmesi

Çocuk ve adölesanların Akdeniz diyetine uyumunun ve diyet kalitelerinin değerlendirilmesinde Akdeniz Diyet Kalite İndeksi (KIDMED) kullanılmıştır. Akdeniz diyetine uyumla ilgili olan on altı maddeden oluşan indeksin, altıncı maddesi pandemi koşullarına göre düzeltilmiştir. "Haftada bir defadan fazla bir fast-food restoranına (hamburger) giderim" cümlesi "Haftada bir defadan fazla bir fast food restoranından (hamburger) sipariş ediyorum" olarak değiştirilmiştir.

İndeksin Akdeniz diyetiyle ilgili olumsuz dört sorusu -1 değeri ve olumlu on iki sorusu ise +1 olarak puanlanmıştır. İndeksten elde edilen toplam 1-12 arasında değişmektedir. Çocuk ve adölesanlar arasında 8 ve üzerindeki puana sahip olanlar Akdeniz diyetine uyumu "iyi", 4-7 puana sahip

olanlar "orta" ve 3 ve altı puana sahip olanlar ise "düşük" olarak belirtilmiştir (12).

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 24.0 paket programı kullanılmıştır. Araştırmanın örneklemini, çocukların diyet kaliteleri ve yaşam tarzı değişiklikleri arasındaki ilişki minimum etki büyüklüğünde (p:0.15) ve %80 güven aralığında kabul edilerek ve ilgili parametrelerle çift yönlü bir hipotez kurularak, G-POWER programı aracılığıyla belirlenmiştir. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılması bağımsız ve normal dağılım gösterip göstermemesine göre Mann-Whitney U ve t-testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri p<0.05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan çocukların %49'u erkek, %51'i ise kız olup, yaş ortalamaları sırasıyla 11,2±3,07 ve 12,5±3,52 yıldır (p<0,05). Çocukların beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı değişiklikleri (uyku ve ekran başında geçirilen süre), fiziksel aktivite ve obezite durumlarının değerlendirilmesi Tablo I'de gösterilmiştir. Pandemi döneminde tüketilen ana öğün sayısı pandemi öncesine göre azaldığı ve ara öğün sayısının ise istatistiksel olarak arttığı belirlenmiştir. Pandemi sırasında kız ve erkeklerin gündüz ve gece uyku süreleri pandemi öncesine göre arttığı (p<0,001), tüm çocuklarda ekran başında geçirdikleri sürenin de (2,8±2,47 saat) anlamlı düzeyde yükseldiği saptanmıştır (p<0,05). Fiziksel aktivite yapma durumunun pandemi öncesine göre erkeklerde azaldığı (p<0,05) kızlarda ise benzer olduğu bulunmuştur. Pandemi sırasında çocukların vücut ağırlığının ortalama 1,5±2,21 kg ve beden kütle indekslerinin ise ortalama 0,6±0,91 kg/m² artış olduğu, erkeklerin yaklaşık yarısının (%40,9) ve kızların ise %27,7'sinin hafif şişman/obez olduğu saptanmıştır.

Tablo I: Çocukların beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı değişiklikleri (uyku ve ekran başında geçirilen süre), fiziksel aktivite ve obezite durumunun değerlendirilmesi (X±SD).

Değişkenler	Erkek (n:110)		p	Kız (n:112)		p	Toplam (n:222)		Değişim ^ε	p
	Pandemi öncesi	Pandemi sonrası		Pandemi öncesi	Pandemi sonrası		Pandemi öncesi	Pandemi sonrası		
	X±SD	X±SD		X±SD	X±SD		X±SD	X±SD		
Ana öğün sayısı	2,9±0,37	2,8±0,73	0,002	2,9±0,45	2,8±0,81	0,005	2,9±0,41	2,8±0,77	0,1±0,76	0,015
Ara öğün sayısı	1,7±1,01	2,3±1,28	<0,001	1,8±1,11	2,3±1,29	<0,001	1,7±1,06	2,3±1,28	0,5±1,05	<0,001
Gündüz uyku süresi (saat)	0,5±1,13	1,04±1,85	<0,001	0,7±1,38	1,4±1,95	<0,001	0,6±1,27	1,2±1,90	0,6±1,63	<0,001
Gece uyku süresi (saat)	8,5±1,31	9,1±1,76	<0,001	8,3±1,71	8,9±2,38	<0,001	8,4±1,52	9,0±2,09	0,6±1,95	<0,001
Ekran başında geçirilen süre (saat) (TV, tablet, PC) *	1,8±1,46	4,5±2,57	<0,001	1,8±1,48	4,7±2,70	0,001	1,8±1,47	4,6±2,64	2,8±2,47	<0,001
Dinlenme süresi (saat) (kitap okuma ve müzik dinleme)	1,2±0,84	1,8±1,87	<0,001	1,3±0,78	2,0±1,86	<0,001	1,3±0,81	1,9±1,87	0,6±1,42	<0,001
Ders Çalışma süresi (saat)	1,8±1,25	2,4±1,91	<0,001	2,4±1,40	2,4±2,28	<0,001	2,1±1,36	2,4±2,10	0,2±1,90	0,027
Vücut ağırlığı (kg)	44,6±18,33	46,2±18,92	<0,001	43,3±14,14	44,7±14,24	<0,001	43,9±16,33	45,5±16,71	1,5±2,21	<0,001
BKİ (kg/m ²)	19,0±3,96	19,7±4,11	<0,001	18,5±3,48	19,2±3,52	<0,001	18,8±3,73	19,4±3,82	0,6±0,91	<0,001
Obezite sınıflandırılması	n; %	n; %		n; %	n; %		n; %	n; %		
Zayıf	17; 15,5	13; 11,8	X²:133.189	30; 26,8	15; 13,4	X²:98.842	47; 21,2	28; 12,6		X²:229.051
Normal	54; 49,1	52; 47,3	<0,001	62; 55,4	66; 58,9	<0,001	116; 52,3	118; 53,2		<0,001
Hafif şişman/Obes	39; 35,5	45; 40,9		20; 17,9	31; 27,7		59; 26,6	76; 34,2		
Fiziksel aktivite yapma durumu	71; 64,5	45; 40,9	X²:16.284	49; 43,8	50; 44,6	X²:9.692	120; 54,1	95; 42,8		X²:23.077
			<0,001			0,200				<0,001

* Online eğitim süresi dışında, ^ε Pandemi Öncesi-Pandemi Sonrası

Pandemi döneminde çocukların Akdeniz Diyet Kalite İndeksi skorlarının obezite ve vücut ağırlığı değişimlerine göre değerlendirilmesi Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo II: Çocukların pandemi sırasındaki Akdeniz Diyet Kalite İndeksi (KIDMED) skorlarının obezite ve pandemi dönemindeki vücut ağırlık değişimlerine göre değerlendirilmesi.

	Erkek (n:110)	Kız (n:112)	Toplam (n:222)	p
KIDMED skoru	6,5 ±2,31	6,2 ±2,37	6,4±2,34	0,037*
(X±SD)				
KIDMED skoru sınıflandırması (n; %)				
İyi	38; 34,5	37; 33,0	75;33,8	X²; 394
Orta	64; 58,2	62; 55,4	126;56,8	0,821
Düşük	8; 7,3	13; 11,6	21;9,5	
Obezite sınıflandırmasına göre KIDMED skoru (X±SD)				
Zayıf	7,9 ±2,06	7,4±2,26	7,6 ±2,14	
Normal	6,4 ±2,58	6,0 ±2,47	6,1 ±2,51	0,010*
Hafif şişman/obez	6,4 ±1,94	6,1 ±2,09	6,2 ±2,00	
Vücut ağırlığındaki değişime göre KIDMED Skoru (X±SD)				
Arttı	6,4±2,31	6,4±2,24	6,4±2,27	
Azaldı	7,2±1,93	4,8±2,91	5,8±2,75	0,439
Değişmedi	6,8±2,47	6,4±2,30	6,6±2,37	

*p<0,05

Çocukların pandemi döneminde toplam KIDMED skoru ortalama 6,4±2,34 puan olup, erkeklerin (6,5±2,31) diyet skorlarının kızlardan (6,2±2,37) daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,037). Çalışmaya katılan çocukların KIDMED skoruna göre Akdeniz diyetine uyumları sınıflandırıldığında ise hem erkek (%58,2) hem de kız çocukların (%55,4) yarısından fazlasının Akdeniz diyetine uyumlarının orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Akdeniz diyetine uyumları iyi olanların oranı erkeklerde daha yüksek (Erkek:%34,5; Kız:%33,0), diyete uyumu düşük olanların oranı ise kızlarda daha yüksek (Erkek:%7,3; Kız: %11,6) olduğu belirlenmiştir. Obezite sınıflandırmasına göre zayıf olan çocukların KIDMED skorlarının normal, hafif şişman/obez çocuklara göre yüksek olduğu (p=0,010), bireylerin pandemi dönemindeki vücut ağırlığındaki değişim ile KIDMED skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır.

Pandemi döneminde çocukların bazı besin, besin grupları ve içeceklerin tüketim durumlarının değerlendirilmesi Tablo III’te gösterilmiştir. Pandemi döneminde çocukların balık ve deniz ürünleri, gazlı içecekler, meyveli gazsız içecekler, hazır meyve suları ve bitki çayları tüketim miktarları dışında sebze, meyve, yağlı tohum, yumurta, süt, yoğurt, ayran tüketimlerine ek olarak tatlı ve tuzlu atıştırmalık, hamur işi ürünler gibi sağlıksız atıştırmalık tüketimlerinde de artış gösterdiği saptanmıştır.

Tablo III: Pandemi döneminde çocukların bazı besin, besin grupları ve içecek tüketim alışkanlıklarındaki değişimin değerlendirilmesi (n; %).

Bazı besin, besin grupları ve içecekler	Azalmış	Artmış	Değişmemiş	Hiç tüketmiyor
Besin ve besin grupları				
Ekmek ve çeşitleri	56;25,2	101;45,5	60;27,0	5;2,3
Pirinç/bulgur/makarna	33;14,9	113; 50,9	75;33,8	1;0,5
Kurubaklagiller	39;17,6	96;43,2	81;36,5	6;2,7
Peynir ve çeşitleri	30;13,5	103;46,4	79;35,6	10;4,5
Yumurta	24;10,8	130;58,6	66;29,7	2;0,9
Kırmızı et	38;17,1	100;45,0	82;36,9	2;0,9
Tavuk ve kümes hayvanları eti	31;14,0	93;41,9	91;41,0	7;3,2
Balık ve deniz ürünleri	81;36,5	46;20,7	80;36,0	15;6,8
Sebze	34;15,3	101;45,5	79;35,6	8;3,6
Taze meyve	16;7,2	164;73,9	42;18,9	-
Kuru meyve	56;25,2	63;28,4	84;37,8	19;8,6
Yağlı tohumlar (fındık, fıstık, ceviz, badem)	27;12,2	120;54,1	68;30,6	7;3,2
Çekirdek ve türleri	46;20,7	101;45,5	55;24,8	20;9,0
Tatlı	50;22,5	123;55,4	46;20,7	3;1,4
Çikolata, şekerli bisküvi, kek, kurabiye vb tatlı atıştırmalıklar	39;17,6	134;60,4	45;20,3	4;1,8
Tuzlu bisküvi, kraker vb tuzlu atıştırmalıklar	49;22,1	107;48,2	56;25,2	10;4,5
Cips vb, yağlı atıştırmalıklar	77;34,7	73;32,9	47;21,2	25;11,3
Hamur işleri ve tatlıları (poğaç/baklava vb)	45;20,3	121;54,5	49;22,1	7;3,2
Sütlü tatlılar	31;14,0	116;52,3	68;30,6	7;3,2
Reçel, Bal, pekmez	45;20,3	85;38,3	80;36,0	12;5,4
İçecekler				
Su	23;10,4	126;56,8	73;32,8	-
Süt, Yoğurt, Ayran	20;9,0	125;56,3	74;33,3	3;1,4
Kefir	56;25,2	37;16,7	59;26,6	70;31,5
Gazlı içecekler (kola,pepsi, fanta,sprite vb.)	75;33,8	50;22,5	57;25,7	40;18,0
Maden suyu (sade/meyveli)	53;23,9	55;24,8	71;32,0	43;19,4
Meyveli gazsız içecekler (İce tea)	67;30,2	49;22,1	73;32,9	33;14,9
Taze meyve suyu	35;15,8	82;36,9	93;41,9	12;5,4
Hazır meyve suyu	87;39,2	26;11,7	68;30,6	41;18,5
Çay	21;9,5	92;41,4	73;32,9	36;16,2
Bitki çayları	60;27,0	42;18,9	74;33,3	46;20,7
Kahve türleri	55;24,8	65;29,3	56;25,2	46;20,7

TARTIŞMA

Dünya’daki Covid-19 vaka sayıları incelendiğinde Türkiye’nin en fazla vaka sayısına sahip altıncı ülke olduğu, bu nedenle de hastalığın yayılımını azaltmak için sıkı önlemlerin uygulandığı ülkelerden biri olduğu görülmektedir (16). Uygulanan tedbirlerden en önemlisi olan sosyal izolasyon, beraberinde fiziksel aktivite düzeyimizin azalarak daha sedanter bir yaşam sürmemize neden olmuştur (17). Özellikle on sekiz yaş altı çocuklar, uygulanan sokağa çıkma kısıtlamaları ve eğitimlerinin online devam etmesi nedeniyle fiziksel aktivite düzeyi azalan gruplardan biridir. Sosyal izolasyon ile birlikte ekran karşısında geçen sürenin artması çocuklarda fiziksel aktivite düzeylerini azaltmasının yanı sıra uyku kalitesini de olumsuz etkileyerek beslenme alışkanlıklarının değişmesine ve ilerleyen dönemlerde vücut ağırlık artışı ile obezite gelişmesine neden olacaktır. Obez bireylerin Covid-19 enfeksiyonunu daha şiddetli geçirdiği bilinmektedir. Bu nedenle artan vücut ağırlıkları ile inflamasyon düzey-

lerindeki artış çocukların Covid-19 hastalığına yakalanma durumlarında hastalık seyrini de olumsuz etkileyebilecektir (18). Ayrıca sokağa çıkma kısıtlamalarının yaşandığı karantina döneminde çocuklarda stres ve kaygı düzeylerindeki artış uyku sürelerinde değişimlere, besin alımının artmasına ve sonuç olarak tehlikeli bir kısır döngüye neden olmaktadır (10).

Çocukların gün içerisindeki toplam teknoloji kullanım süresinin artması ekran karşısında geçirilen sürenin uzmasına neden olmuştur (19). Yapılan çalışmalarda televizyon izleme süresi ve dijital teknoloji araçları kullanım süreleri arttıkça ekran karşısında atıştırma tüketimlerinin arttığı ve ekran maruziyet süresi ile obezite arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (20-22). Bu çalışmada pandemi döneminde ekran karşısında geçirilen süre ile atıştırma tüketiminin önemli derecede artış gösterdiği, fiziksel aktivite yapanlarının oranının ise önemli derecede azaldığı görülmektedir. Bunlara ek olarak çocukların pandemi döneminde daha geç yattıkları ve uykuda geçirilen sürenin (gece ve gündüz) de artış gösterdiği belirlenmiştir. Çin'de yaklaşık 11000 öğrenci ile yapılan bir çalışmada bu çalışmayla benzer şekilde pandemi döneminde fiziksel aktivite düzeylerinin azaldığı, çocukların yaklaşık yarısının online eğitim için 5 saat ekran başında kaldıkları saptanmıştır (23). Ranjbar ve ark. (24) ise pandemide okullarının kapalı olduğu dönemlerde yaptıkları bir çalışmada çalışmaya katılan çocukların (n=20697) zamanlarını değerlendirmek için ilk tercihlerinin mobil ve bilgisayar oyunları olduğu (%30,1), bunu ders çalışma (%26,6) ve televizyon izleme (%13,8) izlediği, ayrıca çocukların (%53,5) gün boyunca 12 saatin üzerinde uyuduğu belirlenmiştir.

Okulların kapalı olması çocukluk çağı obezitesinin ve obezitenin beraberinde getirdiği kronik hastalıkların görülme sıklığını arttırmaktadır (25). Bu çalışmada pandemi döneminde erkeklerin yaklaşık yarısı (%40,9) ile kızların üçte birinin (%27,7) hafif şişman/obez olduğu, pandemi öncesi döneme göre hafif şişman/obez olan çocuk sayısının pandemi döneminde artış gösterdiği belirlenmiştir. Birçok ülkede, okullar yaklaşık bir yıldır kapalıdır. Bu çalışmanın yapıldığı dönem olan 2019-2020 eğitim öğretim döneminde okulların Mart ayından itibaren kapalı, 2020-2021 eğitim öğretim döneminde ise kısa zamanlarda açık olsa da genellikle eğitime online olarak devam edilmiştir. Bu nedenle de Covid-19 pandemisi çocuklarda vücut ağırlığı artışları ve çocukluk çağı obezitesi ile ilişkilendirilebilmektedir (25,26). Çocukluk çağı obezitesi, pandemi öncesi dönemde de ülkemizde önemli ve büyük bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'de obeziteyi değerlendirmek için okul çağındaki çocuklarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Türkiye'de Okul Yaşındaki Çocuklarda Büyüme İzleme Araştırması'nda (Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi "TOÇBİ") 6-9 yaş grubu çocukların %14,3'ünün hafif şişman, %6,5'nin ise obez olduğu belirlenmiştir (27). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 sonuçlarına göre 6-18 yaş grubu çocukların %22,5'inin obez veya hafif şişman olduğu bildirilmiştir (28). Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Çocukluk Obesite Sürveyans

Girişimi çalışmasının Türkiye (COSI-TUR) sonuçlarına göre ise ilkökul ikinci sınıf çocuklarında hafif şişmanlık prevalansının %14,6, obezite prevalansının ise %9,9 olduğu saptanmıştır (29,30). Ülkemizde yapılan kapsamlı çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde her beş çocuktan birinin hafif şişman/obez olduğunu görülmektedir. Pandemi döneminde sosyal izolasyonu en yoğun yaşayan gruplardan biri olan çocukların beslenme, uyku ve aktivite düzenlerindeki olumsuz değişimler nedeniyle çocukluk çağı obezitesinin daha da şiddetleneceği düşünülmektedir. Pandemi sırasında çocuklarda artan obezite eğilimlerini kontrol altında tutmak için aileler ve toplum tarafından obeziteyi önleyici tedbirler alınmalı, toplumda bu konudaki farkındalık artırılmalıdır. Pandemi döneminde bireylerin daha çok evde vakit geçirmesi nedeniyle ev yemeği tüketimlerinin arttığı, genellikle yağ, şeker ve tuz bakımından zengin hazır yemek tüketimlerinin azaldığı belirtilmektedir (31). Besin gruplarının pandemi öncesi ve sonrası döneme göre tüketim sıklıkları incelendiğinde çalışmaya katılan çocukların balık ve deniz ürünleri, gazlı içecekler, meyveli gazsız içecekler, hazır meyve suları ve bitki çayları hariç tüm besin gruplarından tüketimleri artan bireylerin sayısının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle pandemi öncesi döneme göre daha fazla çeşitli atıştırma (tatlı ve tuzlu), tatlı ve hamur işi ürünler tükettikleri, ancak pandemi sırasında sebze, meyve, kuruyemiş ve yağlı tohum tüketimi gibi diğer sağlıklı beslenme alışkanlıklarının da pandemi öncesi döneme göre daha fazla arttığı belirtilmiştir. Aynı zamanda çocukların ana öğün sayılarını azaltırken ara öğün sayılarını arttırdıkları saptanmıştır. Bu çalışmayla benzer şekilde Brezilya, İspanya, İtalya, Kolombiya ve Şili'de yaşayan adölesanlar ile yürütülen bir çalışmada Covid-19 döneminde adölesanların pandemi döneminde özellikle kızartılmış yiyecekler, tatlılar, sebze ve meyve tüketimlerinin anlamlı olarak artış gösterdiği belirtilmiştir (32). Fransa'da 3-12 yaş arası çocuklara yapılan başka bir çalışmada ise çocukların pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre şekerleme, çikolata, hamur işi, sebze, meyve ve yağlı tohum tüketimlerinin arttığı gösterilmiştir (33). Pandemi döneminde artan şekerli ve yağlı atıştırma tüketimlerinin yanı sıra sağlığa faydalı etkileri oldukça fazla olan meyve ve yağlı tohum miktarlarının da aşırı tüketilmesi pandemi döneminde artan obezite oranları ile ilişkili olabilir.

Yeterli ve dengeli beslenme hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde rol oynayan en önemli faktörlerden biridir. Covid-19 hastalığından korunmak için güçlü bir bağışıklık sistemi, bağışıklık sisteminin güçlenmesi için de optimal beslenme esastır (6,8). Akdeniz diyeti Akdeniz ülkelerinin ortak beslenme özelliklerini yansıtan, enerji yoğunluğu düşük, posa, çoklu doymamış yağ asitleri ile A, C, E ve selenyum gibi antioksidan ve antiinflamatuvar olan besin öğelerin yüksek miktarda içeren bir beslenme modelidir. Akdeniz diyet modelinin bileşenlerinden dolayı Covid-19 döneminde hastalıktan korunmada ve tedavisinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (13, 34). Bu çalışmada pandemi döneminde çocukların Akdeniz diyetine uyumları değerlendirilmiş olup erkeklerin KIDMED indeksi ortalamalarının

6,5±2,31, kızların ise 6,2±2,37 olduğu ve genel olarak erkeklerin yalnızca %7,3'ünün kızların ise %11,6'sının Akdeniz diyetine uyumlarının düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca obezite durumuna göre zayıf olan çocukların normal ve hafif şişman/obez olan çocuklara göre KIDMED indeksi skoru daha yüksek bulunmasına rağmen, çocukların pandemi dönemindeki vücut ağırlığındaki değişimler ile KIDMED skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Literatürde çocuk ve adölesanlarda KIDMED indeksi yüksek olanlarda obezite görülme oranlarının, vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi değerlerinin daha düşük olduğu, KIDMED skoru ile obezitenin ters ilişkili olduğu belirtilmiştir (35-37). Bu çalışmada erkek çocuklarda obezite oranlarının ve KIDMED skorlarının kız çocuklara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum obezite nedenlerinden biri olan enerji alımlarındaki artışın KIDMED bileşenlerinden enerjisi yüksek olan meyve, tam tahıl ürünleri ve yağlı tohumlara bağlı gerçekleşmiş olabilir. İspanya'da yapılan bir çalışmada karantina döneminde çalışmaya katılan çocuk ve adölesanların (n=3474) KIDMED skoru ortalamasının 7,5 olduğu, hem kızlarda hem de erkeklerde Akdeniz Diyetine uyumu düşük olan birey sayısının %3'ün altında kaldığı belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada karantina döneminde vücut ağırlığında artış olan çocukların Akdeniz diyetine uyumu yetersiz ve orta düzeyde olan çocuklar olduğu bildirilmiştir (38). Benzer şekilde yapılan başka çalışmalarda da karantina döneminde çocukların Akdeniz diyeti uyum skorlarının karantina öncesi döneme göre arttığı saptanmıştır (14, 39). Bu çalışmada bireylerin karantina öncesi dönemdeki Akdeniz diyeti kalite skorları bulunmamasına rağmen, karantina dönemindeki KIDMED indeks skorlarının yüksek ve Akdenize diyetine uyumu düşük olan çocuk ve adölesanlarının sayısının ise oldukça düşük olduğu görülmektedir. Çalışmamıza katılan çocukların sebze, meyve, yağlı tohum tüketimlerinin pandemi döneminde arttığını belirtmesinden dolayı Akdeniz diyeti kalite skorlarının yüksek çıktığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Pandemi şartları nedeniyle çalışma online anket şeklinde uygulanmış olup, çocukların vücut ağırlığı ve boy uzunlukları ebeveynlerin beyanına göre kayıt altına alınmıştır. Ek olarak besin tüketim kaydının alınmaması, KIDMED skorunun sadece pandemi dönemine göre sorgulanması ve örneklem sayısının az olmasının çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bunların yanı sıra bildiğimiz kadarıyla bu çalışmadan başka Türkiye'de Covid-19 pandemi dönemindeki çocukların beslenme alışkanlıklarını ve obezite durumlarını değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın bulguları Covid-19 pandemisinin çocukların beslenme, yaşam tarzı ve obezite durumlarında anlamlı değişikliklere neden olduğu fakat bu ön sonuçları doğrulamak için bu konuyla ilgili örneklem sayısı daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Pandemi döneminde sosyal izolasyon nedeniyle evde geçirilen sürelerdeki artış çocukların beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumlarında azalma ve vücut ağırlığında artış ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle sosyal izolasyonun uygulandığı karantina dönemlerinde çocukların beslenme durumlarının sıklıkla izlenmesi ve değerlendirilmesinin toplum sağlığı açısından oluşabilecek başka salgın dönemleri için çocukların beslenmelerine yönelik plan ve politikaların oluşturulmasında önemlidir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 13.05.2021-341).

Katılımcı Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce çalışmaya katılım onamı alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir – N.S.K., H.K.A., M.Ş.K.E.; Tasarım – M.Ş.K.E.; Denetleme – N.S.K., H.K.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.S.K., H.K.A., M.Ş.K.E.; Analiz ve/veya Yorum -N.S.K., M.Ş.K.E.; Literatür Taraması - N.S.K., H.K.A., M.Ş.K.E.; Yazıyı Yazan -N.S.K., M.Ş.K.E.; Eleştirel İnceleme - N.S.K., H.K.A., M.Ş.K.E.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet* 2020;395:470-3.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2020;91:157-60.
3. Covid-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Bilgilendirme Platformu, 2020 (<https://covid19.saglik.gov.tr/>).
4. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Covid-19 Rapor Yayın ve Bilgilendirmeler, 2021. (<http://covid19.meb.gov.tr/>)
5. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet* 2020;395:912-20.
6. Sidor A, Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients* 2020;2:1657.
7. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Laura Soldati L, Attinà A, Cinelli G, Leggeri C, Caparello G, Barrea L, Scerbo F, Esposito E, Lorenzo A. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *Journal of Translational Medicine* 2020;18:1-15.
8. Lana RM, Coelho FC, Gomes MFdC, Cruz OG, Bastos LS, Maciel Villela DA, Codeço CT. The novel coronavirus (SARS-CoV-2) emergency and the role of timely and effective national health surveillance. *Cadernos de saude publica* 2020;36(3)e00019620.
9. Muslu M, Özçelik Ersü D. Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2/COVID-19) Pandemisi Sırasında Beslenme Tedavisi ve Önemi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2020;48(1):73-82.
10. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *European Journal of Clinical Nutrition* 2020;74(6):850-1.
11. Silva AL, Teles J, Fragoso I. Health-related quality of life of Portuguese children and adolescents according to diet quality and food intake. *Quality of Life Research* 2020;1-11.
12. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, Garcia A, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutrition*.2004;7:931-5.
13. Kuru Yasar R, Üstün Aytekin Ö. COVID-19 ve Beslenme Arasındaki İlişkiye Güncel Bir Bakış. *Akademik Gıda* 2021; 19(1):108-15.
14. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Osés M, Arenaza L, Amasene M, Labayen I. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19confinement in Spanish children: A longitudinal analysisfrom the MUGI project. *Pediatric Obesity*. 2021;16:e12731.
15. World Health Organization Growth reference data for 5-19 years, WHO (https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/).
16. World Health Organization Coronavirus (Covid-19) Dashboard, WHO. (<https://covid19.who.int/>).
17. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity* 2020;28(8):1382-5.
18. Wilde T. Online gaming surge: steam breaks concurrent user record amid socail distancing mandates,2020. <https://www.geekwire.com/2020/online-gaming-surge-steam-breaks-concurrent-user-record-amid-social-distancing-mandates/2020>
19. Marsh S, Mhurchu CN, Maddison R. The non-advertising effects of screen-based sedentary activities on acute eating behaviours in children, adolescents, and young adults. A systematic review. *Appetite* 2013;71:259-73.
20. Mitchell J, Pate R, Beets M, Nader P. Time spent in sedentary behavior and changes in childhood BMI: A longitudinal study from ages 9 to 15 years. *International Journal of Obesity* 2013;37(1):54-60.
21. Cox R, Skouteris H, Rutherford L, Fuller-Tyszkiewicz M, Hardy LL. Television viewing, television content, food intake, physical activity and body mass index: A crosssectional study of preschool children aged 2-6 years. *Health Promotion Journal of Australia* 2012;23(1):58-62.
22. Schaan CW, Cureau FV, Salvo D, Kohl HW, Schaan BD. Unhealthy snack intake modifies the association between screen-based sedentary time and metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2019;16:115.

23. Guo Y, Liao M, Cai W, Yu X, Li S, Ke X, Tan S, Luo Z, Cui Y, Wang Q, Gao X, Liu J, Liu Y, Zhu S, Zeng F. Physical activity, screen exposure and sleep among students during the pandemic of COVID-19. *Scientific Reports* 2021; 11:8529.
24. Ranjbar K, Hosseinpour H, Shahriarirad R, Ghaem H, Jafari K, Rahimi T, Alireza Mirahmadizadeh A, Hosseinpour P. Students' attitude and sleep pattern during school closure following COVID-19 pandemic quarantine: a web-based survey in south of Iran. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2021;26(1):1-10.
25. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, Kinsey EW, Wang YC. COVID-19–Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity* 2020;28(6):1008-9.
26. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19, School Closings, and Weight Gain. *Obesity* 2020;28(6):1006.
27. Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2011. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları.
28. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; 2014.
29. Hilal Ö, Ayse T. Turkey childhood (ages 7–8) obesity surveillance initiative (COSI-TUR). Ankara, 2014. http://beslenme.gov.tr/content/-files/yayinlar/dis_yayinlar/cosi_ing.pdf.
30. Özcebe H, Bosı TB, Yardım N, Bağcı Bosı AT. Türkiye çocukluk çağı (ilkokul 2. sınıf öğrencilerde) şişmanlık araştırması COSI-TUR 2016, Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, Yayın No: 1080, Ankara, 2017.
31. Headey DD, Ruel MT. In: Swinnen J, Mcdermott J, eds. The COVID-19 nutrition crisis: What to expect and how to protect. Washington, USA: IFPRI, 2020;38-41.
32. Ruiz-Roso MB, Padilha PdC, Mantilla-Escalante DC, Ulloa N, Brun P, Acevedo-Correa D, Peres WAF, Martorell M, Aires MT , Cardoso LdO, Carrasco-Marín F, Paternina-Sierra K, Rodriguez-Meza JE, Montero PM, Bernabè G, Pauletto A, Taci X , Visioli F, Dávalos A. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent’s Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients* 2020;2:1807.
33. Philippe K, Chabanet C, Issanchou S, Monneroy-Patris S. Child eating behaviors, parental feeding practices and food shopping motivations during the COVID-19 lockdown in France: (How) did they change? *Appetite* 2021;161:105132.
34. Angelidi AM, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros CS. Mediterranean Diet as a Nutritional Approach for COVID-19. *Metabolism Clinical and Experimental* 2021;114:154407.
35. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, Koinaki S, Belogianni K, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Adherence rates to the Mediterranean Diet are low in a representative sample of Greek Children and Adolescents. *The Journal of Nutrition* 2008;138:1951-6.
36. Lazarou C, Panagiotakos DB, Matalas AL. Physical activity mediates the protective effect of the Mediterranean diet on children’s obesity status: The CYKIDS study. *Nutrition* 2010;26:61-7.
37. Kabaran S, Gezer C. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti’ndeki çocuk ve adolesanlarda Akdeniz diyetine uyum ile obezitenin belirlenmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013;7(1):11-20.
38. Ventura PS, Ortigoza AF, Castillo Y, Bosch Z, Casals S , Girbau C, Siurana JM, Arce A, Torres M, Herrero FJ. Children’s Health Habits and COVID-19 Lockdown in Catalonia: Implications for Obesity and Non-Communicable Diseases. *Nutrients* 2021;13:1657.
39. Mastorci F, Bastiani L, Trivellini G, Doveri C, Casu A, Pozzi M, Marinaro I, Vassalle C, Pingitore A. Well-Being Perception During COVID-19 Pandemic in Healthy Adolescents: Evidence From the Avatar Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:6388.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Mine ERKAN
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Antalya, Türkiye

dr.mine.erkana@gmail.com

Geliş Tarihi : Eylül 17, 2021
Received

Kabul Tarihi : Nisan 14, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as
Erkan M, Mihçi E, Velipaşaoğlu S.
Pandemi Sürecinde Çocuk
Hastaların Ebeveynlerinin
Hastaneye Başvurmak ile İlgili
Tedirginlik Yaşama Durumları ve
Sebepleri

Akd Tıp D 2023; 9(1): 23-29

Mine ERKAN
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8612-356X

Ercan MIHÇI
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D,
Pediatrik Genetik BD.
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7257-4618

Sevtap VELİPAŞAOĞLU
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D,
Sosyal Pediatri BD.
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0200-8079

Pandemi Sürecinde Çocuk Hastaların Ebeveynlerinin Hastaneye Başvurmak ile İlgili Tedirginlik Yaşama Durumları ve Sebepleri

Concerns of Child Patients' Parents When Applying to the Hospital During the Pandemic Era

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı pandemi döneminde çocuklarını hastaneye getiren ebeveynlerin hastaneye başvurmak ile ilgili tedirginlik yaşama sıklığını ve buna etki eden etmenleri belirlemektir.

Yöntem:

Çalışma tanımlayıcı-kesitsel tipte planlandı ve genel çocuk polikliniğine başvuran 210 ebeveyne anket uygulandı. Anket; hasta bilgilerinin, hastaneye başvuru özelliklerini, hastaneye başvurma konusunda ailelerin tedirginlik yaşama durumlarını öğrenmeye yönelik 23 sorudan oluşmakta idi. Veriler SPSS® 23.0 (Statistical Package of Social Science) istatistik programı ile incelendi.

Bulgular:

Çalışmaya katılan 210 ebeveynden 95'i (%45,2) hastaneye gelirken tedirginlik yaşadığını belirtti. Tedirginlik hisseden ebeveynlerin en sık belirttiği tedirginlik sebebi "hastanede diğer hastalarla aynı ortamı paylaşmak" idi (n=73, %76,8). Ebeveynlerin 158'i (%75,2) pandemi nedeni ile hastaneye gitme alışkanlığında değişiklik olduğunu belirtti. Pandemi nedeni ile hastaneye gitme alışkanlığında değişiklik oranı, hastaneye gelmekte tedirginlik duyan ebeveynlerde daha yüksekti (p<0,05). Hastaneye gelirken tedirginlik hisseden ebeveynlerde çocuğunu hastaneye getirmeyi geciktirme riski ve çocuğunun izlem ya da rutin kontrolünü aksatma riski, tedirginliği olmayanlara göre yaklaşık 2,3 kat yüksekti.

Sonuçlar:

Ebeveynlerin büyük kısmı hastaneye başvurma konusunda tedirginlik hissetmektedir ve bu durum çocukların rutin izlemlerinin aksaması ve hasta çocukların sağlık hizmetlerine erişiminin gecikmesi risklerini beraberinde getirmektedir. Tedirginliği yüksek aileleri saptamak, çocuklarının takibini yapmak, yüz yüze görüşme gerektiren durumları saptayıp gecikmeleri önleyebilmek için tele-sağlık birimleri kurulması ve yaygınlaştırılması planlanabilir.

Anahtar Sözcükler:

Ayakta tedavi, Covid-19 pandemisi, Ebeveynler, Kaygı

ABSTRACT**Objective:**

This study aims to determine the frequency of parents who bring their children to the hospital during the pandemic era to experience anxiety about applying to the hospital and the factors affecting it.

Method:

The study was planned as a descriptive-cross-sectional type, and a questionnaire was delivered to 210 parents who applied to the general pediatric outpatient clinic. The questionnaire consisted of 23 questions about patient information, characteristics of applying to the hospital, and parents' anxiety about coming to the hospital. Data were analyzed with SPSS® 23.0 statistical program.

Results:

Ninety-five of 210 parents (45.2%) who participated in the study stated that they experienced anxiety when coming to the hospital. The parents' most common reason for anxiety was "sharing the same environment with other patients at the hospital" (n=73, 76.8%). One hundred fifty-eight of the parents (75.2%) stated that there was a change in their habit of going to the hospital due to the pandemic. The rate of this change was higher in the parents who were anxious about coming to the hospital (p<0.05). Parents concerned about applying to the hospital were approximately 2.3 times more likely to delay bringing their child to the hospital and disrupt their child's follow-up or routine control.

Conclusions:

Most parents are concerned about applying to the hospital, and this brings the risks of disrupted child follow-ups and delayed access of sick children to health services. Scheduling sick visits and well-child visits during different times of the day or at different designated places; or establishing and expanding telehealth services to identify those who need in-person contact with the health facility may help to mitigate such delays.

Key Words:

Ambulatory care, Anxiety, Covid-19 pandemic, Parents

GİRİŞ

COVID-19 pandemisi ile çocuk sağlığı polikliniklerine yapılan başvuru sayılarında önemli bir düşüş meydana geldi (1-6). Alınan izolasyon önlemleri sonucunda hava yolu ve fekal-oral yol ile bulaşan hastalıkların (soğuk algınlığı, gastroenterit, bronşiolit, akut otitits media vb.) azalması bu düşüşte oldukça önemli bir etkiye sahiptir (2, 5-7). Ailelerin çocuklarını hastaneye getirmekten kaçınması da hastane başvurularındaki azalmaya katkıda bulunan bir etkidir (4, 8, 9).

Literatür, ebeveynlerin pandemi sırasında yüksek stres, kaygı ve mali yük yaşadıklarını göstermektedir (8-10). Ebeveynlerin COVID-19'dan korunmak için yaptığı fiziksel teması azaltmak ve el yıkama sıklığını artırmak gibi davranış değişikliklerinin arasında sağlık kuruluşlarına yapılan

ziyaretleri azaltmak da vardır (8). Ebeveynlerin COVID-19'a yakalanma korkusu çocuk acil servislerine gecikmiş başvurulara, tanı-tedavide gecikmelere, sağlıklı çocuk izlemlerinde aksaklıklara, aşılarda ve taramalarda gecikmelere neden olabilir (1, 4, 11). Yüz yüze sağlık hizmeti alınmasını mı, yoksa sağlık hizmetine başvurmayarak erteleme mi aileler tarafından daha endişe verici bulunduğunu değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Bakım verenlerin yüz yüze sağlık hizmeti almayı, sağlık hizmetinin ertelenmesinden daha kaygı verici bulduğu gösterilmiştir (9, 11). Bakım verenlerin pandemi kaynaklı endişelerini ve sebeplerini anlamak, çocukların ihtiyacı olan sağlık hizmetlerinden gecikmeden, zamanında ve sürekli bir şekilde yararlanabilmesi için yol gösterici olabilir.

Ebeveynlerin endişeleri nedeni ile hastaneye gitmekten kaçınması sonucunda oluşabilecek çocuk sağlığı sorunlarını engellemek, çocukların ihtiyacı olan sağlık hizmetlerinden gecikmeden, zamanında ve sürekli bir şekilde yararlanabilmesini sağlamak son derece önemlidir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı; pandemi döneminde çocuklarını hastaneye getiren erişkinlerin hastaneye başvurma ile ilgili tedirginlik yaşama sıklığını ve buna etki eden etmenleri belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM**Araştırmanın Tasarımı**

Çalışma, tanımlayıcı-kesitsel tipte planlandı ve Haziran 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan COVID-19 çalışma izni ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin alındı (09.12.2020 KAEK-937). Çalışma, Araştırma ve Yayın Etiğine, Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uyularak gerçekleştirildi; çalışmanın yapılacağı ilgili kurumlardan izin alındı ve katılımcılara çalışmanın amacı ve kapsamı açıklanarak onam alındı.

Evren ve Örneklem

Evren boyutunu belirlemek için pandeminin ilk üç ayında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Çocuk Polikliniğine başvuran hasta sayısı ve önceki yılın aynı aylarında başvuran hasta sayısı incelendi. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Çocuk Polikliniğine 2019 yılının Mart-Nisan-Mayıs aylarında 5.621 hastanın, 2020 yılının Mart-Nisan-Mayıs aylarında ise 1.789 hastanın başvuru yaptığı ve başvuru sayısında %68 azalma olduğu saptandı. Ancak aylar geçtikçe başvurulardaki azalma etkisi küçülmeye başladı. Bu gözleme de dayanarak, veri toplanması planlanan dönem için beklenen başvuru sayısı %60 azalma üzerinden hesaplandı. Haziran 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Çocuk Polikliniğine başvuran hasta sayısı 17.616 saptandı, %60 azalma öngörüsü ile beklenen hasta sayısı yaklaşık 7.000 kabul edildi. Elektronik hesaplama aracı kullanılarak; 7.000 kişi evren büyüklüğü, %95 güven aralığı, %15 populasyon dağılımı ve ± 5 hata payı ile örneklem sayısı 191 olarak hesaplandı (<https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html>) ve en az 191 geçerli anket elde edilmesi hedeflendi (8).

Veri Toplama Araçları

Veriler yapılandırılmış anket kullanılarak toplandı. Ankette hasta bilgilerinin (çocuğun yaşı, kronik hastalığı olup olmadığı, vitamin desteği verilip verilmediği), hastaneye başvuru nedenini (şikayet varlığı, kontrol), hastaneye başvurma konusunda ebeveynin tedirginlik yaşama durumunu (tedirginlik olup olmaması, varsa derecesi, tedirginlik hissetme nedenleri, COVID-19'dan korunmak için alınan önlemler, COVID-19 nedeni ile hastane başvurularında değişiklik olup olmadığı vb.) öğrenmeye yönelik 23 soru vardı.

Veri Toplanması

Araştırma için Haziran 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Çocuk Polikliniğine başvuran çocuk hastaların ebeveynlerine başvuru sırasına göre çalışmanın kapsamı ve amacı anlatılarak katılım isteği soruldu. Çalışmaya katılmaya gönüllü olanların tümüne anket formu verildi, doldurarak geri vermesi istendi. Eksik doldurulan veya uygun olarak doldurulmayan anketler çalışma dışında bırakıldı. Çalışma süresinde başvuran hasta sayısının öngörülenden fazla olması nedeni ile örneklem sayısına ulaşıldıktan sonra da (planlanan veri toplama süresi dâhilinde) veri toplamaya devam edildi ve 210 adet geçerli ankete ulaşıldı.

Verilerin Analizi

Veriler SPSS® 23.0 (Statistical Package of Social Science) istatistik programı ile incelendi. Sürekli (nicel) değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak ifade edildi; kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde verildi. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. İki grup arasında niceliksel parametrik verilerin karşılaştırması için Student's T testi, niceliksel non-parametrik verilerin karşılaştırması için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki grup arasında niceliksel parametrik verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. İki grup arasında nitel verilerin karşılaştırılması için ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı Haziran 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Genel Çocuk Polikliniğine 7.843 hasta girişi yapıldı. Poliklinik giriş sayısında pandemi öncesindeki yılın aynı zamanına göre %55,5 azalma meydana geldiği saptandı. Çalışmaya katılan 210 ebeveynin 95'i (%45,2) hastaneye gelirken tedirginlik yaşadığını belirtti. Hastaneye gelirken tedirginlik yaşadığını belirten ebeveynlerin 53'ü (%55,8) tedirginlik seviyesini "fazla" ya da "çok fazla" olarak nitelendirdi. Çalışmaya katılan ebeveynlerin çocuklarının medyan yaşı 6,00 (IQR 2,3-11) yılıdır. Kırk dokuz çocuğun (%23,3) kronik hastalığı vardı. Ebeveynin hastaneye gelirken tedirgin olmasının çocuğunun yaşı ya da çocuğunun kronik hastalığı olup olmaması ile ilişkili olmadığı saptandı (Tablo I).

Tablo I: Tedirginliği olan ve olmayan ebeveynlerin özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	Tedirgin olan ebeveynler	Tedirgin olmayan ebeveynler		
Sayı (%)	95 (%45,2)	115 (%54,8)		
Çocukların yaş ortalaması (yıl)	6,5 (±4,94)	7,3 (±5,26)	p:0,261	
Çocuğunda kronik hastalık varlığı [n (%)]	25 (%26,6)	24 (%21,4)	p:0,386	
Çocuğuna takviye ürün verme [n (%)]	19 (%20,2)	10 (%9,2)	p:0,025	OR: 2,508, 95% CI: 1,102-5,708 p<0,05
Hastaneye gitme alışkanlığında değişiklik [n (%)]	79 (%86,8)	77 (%72,6)	p:0,015	OR: 2,479, 95% CI: 1,180-5,209 p<0,05
Çocuğunu hastaneye götürmeyi geciktirme [n (%)]	35 (%38,5)	22 (%21,4)	p:0,009	OR: 2,301, 95% CI: 1,222-4,333, p<0,05
Çocuğunun izlem ya da kontrolünü aksatma [n (%)]	42 (%47,2)	29 (%27,6)	p:0,005	OR: 2,342, 95% CI: 1,289-4,254, p<0,05
Çocuğunun aşısını aksatma [n (%)]	5 (%5,7)	4 (%3,8)	p:0,518	

Tedirginlik hisseden ebeveynlerin en sık belirttiği tedirginlik sebebi "hastanede diğer hastalarla aynı ortamı paylaşmak" idi (n=73, %76,8). Ardından gelen en sık tedirginlik sebepleri "çocuğumun maske kullanacak bilinçte olmaması" (n=28, %29,4) ve "toplu taşıma aracı kullanmak" (n=19, %20) idi. Ayrıca 16 ebeveyn (%16,8) sağlık personeli ile yakın temasta bulunmaktan tedirginlik duyduğunu belirtti (Tablo II).

Tablo II: Ebeveynlerin tedirginlik hissetme sebepleri ve sıklıkları.

Tedirginlik hissetme sebepleri (n=95)	n	(%)
Hastanede diğer hastalarla aynı ortamı paylaşmak	73	(%76,8)
Çocuğunun maske kullanacak bilinçte olmaması	28	(%29,5)
Toplu taşıma aracı kullanmak	19	(%20)
Sağlık personeli ile 1,5-2 metreden yakın temasta bulunmak	16	(%16,8)
Hastane tuvaletlerinin kirliliği	16	(%16,8)
Hastanede el yıkayacak temiz yer bulamamak	15	(%15,8)
Hastanelerin kirliliği	12	(%12,6)
Sokağa çıkma yasağı varken çocuğunu dışarıya çıkarmanın ceza sorumluluğu	8	(%8,4)
Maske temin edememek	7	(%7,4)
Hastaneye yatırılma ya da karantinaya alınma ihtimali	6	(%6,3)
Diğer sebepler	7	(%7,4)

"Çocuğunuza vitamin desteği ya da bağışıklık sistemini güçlendirme amaçlı takviye veriyor musunuz?" sorusuna 29 ebeveyn (%13,8) "evet" yanıtı verdi. Sorunun ikinci kısmında kullanılan ürünün ne olduğu soruldu. Takviye edici ürünlerden en çok kullanılan D vitamini (n=11, %37,9) ve balık yağı (n=5, %17,2) ürünleriydi. Daha az sıklıkta demir (n=4, %13,8), multivitamin (n=4, %13,8), çinko (n=3, %10,3), propolis (n=3, %10,3), B12 vitamini (n=2, %6,9), ekinezya-betaglukan ekstratı (n=1, %3,5), pelargonium sidoides ekstratı (n=1, %3,5), üzüm çekirdeği ekstresi destekli multivitamin (n=1, %3,5) ve c vitamini-çinko kombine ürün (n=1, %3,5) kullanılmaktaydı. Hastaneye gelirken tedirginlik hisseden ebeveynlerde çocuğuna takviye edici ürün verme ihtimalinin, tedirginliği olmayan ebeveynlere göre 2,5 kat daha fazla olduğu saptandı (OR: 2,508, 95% CI: 1,102-5,708 p<0,05) (Tablo I).

TARTIŞMA

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda pandemi döneminde çocuk polikliniklerine başvurularında %34-68 oranında azalma saptanmıştır (2-6). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak pandemi döneminde genel çocuk poliklinik giriş sayısında %55,5 azalma olduğu saptandı.

Hindistan'da erişkinlerde yapılan bir çalışmada katılımcıların %84'ü aile bireylerinden biri evden dışarı çıktığında kaygılandığını ve %74,5'i pandemi nedeni ile sağlık kurumlarına gitmekten kaçındığını ya da gitme sıklığını azalttığını belirtmiştir (8). Çalışmamızda hastaneye gitme alışkanlığında değişiklik yapma oranı, literatürle benzer olarak, %79,2 saptandı. Ebeveynlerin hastaneye gelirken tedirginlik yaşama oranı %45,2'ydı. Örneklemin hastaneye gelen ebeveynlerden oluşması nedeniyle kaygısı daha yüksek olup hastaneye gelmeyenler örneklem dışında kaldığı için, saptadığımız tedirginlik oranları toplum genelinden ve diğer çalışmalardan daha düşük olabilir.

Amerikan Psikoloji Derneği'nin pandemi döneminde yaptığı bir ankette ebeveynlerin %46'sı stres seviyesini yüksek (10 üzerinden 8) olarak belirtmiştir (12). Çalışma grubumuzdaki ebeveynler de benzer şekilde tedirginlik seviyelerini "fazla" ya da "çok fazla" (5 üzerinden 4-5) olarak nitelendirdi.

Yapılan araştırmalarda pandemi döneminde ebeveynlerin günlük hayatta stres yaşama nedenleri; okulların kapanması, çevrimiçi eğitime uyumun zorluğu, çocuk bakımına yönelik sosyal desteğin azalması, maddi kaygıların artması (iş kaybı ya da gelir azalması nedeniyle), sağlık hizmetlerine erişimin zorlaşması, enfeksiyon kapma endişeleri, gıda ve barınmaya erişim endişeleri şeklinde tanımlanmıştır (10, 12, 13). Çalışmamızda ebeveynlerin hastaneye başvuru ile ilgili tedirginlik nedenlerini sorguladığımızda en sık sebebin "hastalarla aynı ortamı paylaşmak" olduğunu saptadık. Ebeveynlerin bu nedenle çocuklarını hastaneye getirmekten kaçınmasının olumsuz sonuçlarını engelleyebilmek için hasta çocuklarla sağlıklı çocukların ayrı ortamlarda ve günün ayrı saatlerinde kabul edilmesi planlanabilir (14).

Çalışmamızda hastaneye başvurma ile ilgili tedirginliği olan ebeveynlerin, çocuklarını hastaneye getirmeyi geciktirme ve rutin takiplerini aksatma riski 2,3 kat daha yüksek idi. Yayınlanan vaka raporlarında, ebeveynlerin hastanelerden kaçınma eğiliminin neden olduğu gecikme sonucunda kötüleşen pediatrik hastalar bildirilmiştir (1, 3, 11, 15, 16). Ebeveynlerin tedirginliği nedeni ile çocukların ihtiyacı olan sağlık bakımına ulaştırılmaması çocuğun durumunda kötüleşmeye neden olabilir. Çocukların rutin takiplerinin devamlılığının sağlanabilmesi ve hastalık durumlarında triyajı için tele-tıp uygulamaları kullanılabilir. Tele-tıp uygulamaları sağlık hizmetine ulaşımın kolaylaşmasını, tanı ve tedavi süreçlerinin hızlandırılmasını, sağlık hizmetlerinin uzak mesafelere ulaştırılmasını, hasta bilgilerine kolay ulaşılmasını, tedavi ve takip maliyetlerinin azalmasını sağlar (17, 18). Tele-tıp uygulamaları ile hastalığa maruz kalma endişesi olan bireylerin ihtiyaçlarının karşılanması ve acil servis ya da polikliniklere gereksiz başvuruların azaltılması sağlanabilir. Pandemi döneminde ülkemizde tele-tıp uygulamaları; COVID-19 temaslı ve hastalarının ev takipleri, filyasyon çalışmaları, gebe-bebek

takiplerinin ve aşılama hizmetlerinin devamlılığının sağlanması için başarı ile kullanılmıştır (18).

Çalışmamızda hastaneye başvurma ile ilgili tedirginlik yaşayan ailelerde çocuğunun aşısını aksatma oranı diğerleri ile farklı bulunmadı; ancak arada anlamlı fark bulunmaması örneklemin küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca çalışmamız hastaneye başvuranlar ile sınırlı olduğu için bu oranın toplum için genelleştirilmesi mümkün değildir. Sağlık Bakanı'nın açıklamasına göre örneğin 2020 yılı içinde bir yaş altı çocuklarda beşli karma aşının 3 dozunun uygulanma oranı %98'dir (19). Çalışma grubumuzdaki çocuklarda kaçırılmış aşı fırsatlarının daha fazla gibi görünmesi yaş grubunun farklı olmasından ve okul aşılamalarının aksamasından da kaynaklanmış olabilir. Rutin çocuk sağlığı izleminde çok önemli bir yere sahip olan ve birçok çocuğun ölümünün ve sakatlığının önlenmesinde büyük rol oynayan aşılamının önemi hakkında toplumda farkındalık oluşturulmasının büyük önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Literatürde kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinde pandemi ilişkili stres seviyelerinin daha yüksek olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (9, 13, 20). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise astımlı çocukların annelerinin kaygı düzeylerinin sağlıklı çocuklara benzer olduğunu bulunmuştur (21). Çalışma grubumuzda çocukta kronik hastalık varlığı ile ebeveynin tedirgin olması arasında ilişki saptanmadı. Hastanemizde kronik hastalığı olan çocukların kontrolleri için ilgili yan dal polikliniklerine, akut durumlar için de acil servise başvurularından ve çalışmamızın bu popülasyonu yeterince kapsayamamasından dolayı farklılık saptanamamış olabilir.

Sancaklı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pandemi döneminde çocuklara besin takviye kullanımını astımlı çocuklarda %74,8 sağlıklı çocuklarda %46,6 bulmuşlardır ve en sık kullanılan takviyelerin balık yağı ve D vitamini olduğunu saptamışlardır (21). Endonezya'da yapılan bir çalışmada ise annelerin %80'inin çocuklarına COVID-19'u önlemek için ilaç veya takviye verdiği ve en sık kullanılan ürünlerin vitaminler, zencefil ve bal olduğu saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda ise takviye ürün kullanımı %13,8 ve en sık kullanılan ürünler D vitamini ile balık yağı olarak saptandı. Oranın literatüre göre düşük saptanması, çalışmanın hastaneye gelen ebeveynlerle yapılması ve bu ebeveynlerin hekim önerilerine ulaşabilir olmasından kaynaklanmış olabilir. Endonezya'da yapılan çalışmada annelerin psikolojik durumu ile çocuğuna takviye ürün verme oranı ilişkisiz bulunurken bizim çalışmamızda ebeveynin tedirginliğinin çocuğuna takviye ürün verme ihtimalini 2,5 kat artırdığı saptandı (22). Ailelerin tedirginliğinin azaltılmasına yönelik düzenlemeler, çocuklara hekim önerisi dışında besin takviyelerinin kullanılmamasını azaltabilmek için önemlidir.

Sancaklı ve arkadaşlarının çalışmasında ebeveynlerin anksiyete durumu ile izolasyon önlemlerine ve hijyen kurallarına uyumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (21). Benzer şekilde biz de çalışmamızda tedirginlik yaşayan ebeveynlerle diğerlerinin izolasyon önlemlerine ve hijyen kurallarına

uyum oranında fark olmadığını; ebeveynlerin ifade edilen tedirginlik seviyesi ile uygulanan önlemler arasında da ilişki olmadığını saptadık. Bu durum çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizde maske kullanımının zorunlu olması, yaşlılar ve çocuklar için sokağa çıkma yasağı uygulanan dönemler olması, diğer izolasyon önlemleri ve hijyen kuralları için sık sık bilgilendirmeler yapılması sonucunda uyumun toplum genelinde yüksek olmasına bağlı olabilir.

Çalışmanın kesitsel tipte olmasından dolayı nedensellik ilişkisinin kurulamaması, tek merkezli ve hastaneye başvuran ebeveynler ile sınırlı olması nedeniyle sonuçlarının topluma genellenememesi kısıtlı yönleridir. Bu kısıtlılıklara rağmen çalışma, ebeveynlerde tedirginlik yaşama oranının yüksekliğine ve bu durumun olası sonuçlarına dikkat çekmesi ve bu konularda yapılabilecek ileri çalışmalara fikir sağlaması açısından önemlidir.

SONUÇ

Ebeveynlerin büyük kısmı hastaneye başvurma konusunda tedirginlik hissetmektedir ve bu durum çocuk sağlığı hizmetlerinin nitelikli sürdürülmesini olumsuz etkileyebilir. COVID-19 korkusunun hastalığın kendisinden daha fazla zarar vermesini önlemek için ebeveynleri gerektiğinde sağlık personeli ile etkileşime girmeye teşvik etmek gerekebilir. Sağlık hizmetleri sunulan birimlerde hasta çocuklarla sağlıklı çocukların ayrı ortamlarda ve günün ayrı saatlerinde kabul edilmesi ailelerin tedirginliğini azaltabilir. Hastaneye başvurmayacak kadar tedirginliği yüksek aileleri saptamak, çocuklarının takibini yapmak, yüz yüze görüşme gerektiren durumları saptayıp gecikmeleri önleyebilmek için tele-tıp uygulamalarının yaygınlaştırılması planlanabilir. Ebeveynlerin yaşadığı tedirginliğin nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve gerekli girişimlerin planlanabilmesi için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (KA EK-937 09.12.2020).

Hasta Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir – E.M.; Tasarım – E.M., S.V.; Denetleme – E.M, M.E.; Kaynaklar – M.E.; Malzemeler – M.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.E.; Analiz ve/veya Yorum – M.E, E.M., S.V.; Literatür Taraması - M.E.; Yazıyı Yazan – M.E.; Eleştirel İnceleme – E.M., S.V.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Agostiniani R, Bozzola E, Staiano A, Del Vecchio A, Mazzone T, Greco L, Corsello G, Villani A. Providing pediatric well-care and sick visits in the COVID-19 pandemic era: the recommendations of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):133.
2. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, Guedj R, Soussan-Banini V, Basmaci R, Lefevre-Utile A, Brun-Ney D, Beaujouan L, Skurnik D. Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Impact Caused by School Closure and National Lockdown on Pediatric Visits and Admissions for Viral and Nonviral Infections—a Time Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):319-22.
3. Brown CL, Montez K, Amati JB, Simeonsson K, Townsend JD, Orr CJ, Palakshappa D. Impact of COVID-19 on Pediatric Primary Care Visits at Four Academic Institutions in the Carolinas. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11).
4. Chelo D, Nguetack F, Enyama D, Nansseu R, Feudjo Tefoueyet G, Mbassi Awa HD, Mekone Nkwelle I, Nguetack-Tsague G, Ndenbe P, Koki Ndombo PO. Impact and projections of the COVID-19 epidemic on attendance and routine vaccinations at a pediatric referral hospital in Cameroon. *Arch Pediatr.* 2021;28(6):441-50.
5. Gavish R, Levinsky Y, Dizitzer Y, Bilavsky E, Livni G, Pirogovsky A, Scheuerman O, Krause I. The COVID-19 pandemic dramatically reduced admissions of children with and without chronic conditions to general paediatric wards. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2212-7.
6. Kruizinga MD, Peeters D, van Veen M, van Houten M, Wieringa J, Noordzij JG, Bekhof J, Tramper-Stranders G, Vet NJ, Driessen GJA. The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2021;180(7):2271-9.
7. Yan H, Li X, Lu X, Zeng S, Yuan Y, Hu X, Zhu Y, Xiao Z. Changes in pediatric healthcare utilization in Hunan Province, China, during the COVID-19 pandemic: a multi-center cross-sectional study. *Transl Pediatr.* 2021;10(4):870-81.
8. Balkhi F, Nasir A, Zehra A, Riaz R. Psychological and Behavioral Response to the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *Cureus.* 2020;12(5):e7923.
9. Cousino MK, Pasquali SK, Romano JC, Norris MD, Yu S, Reichle G, Lowery R, Viers S, Schumacher KR. Impact of the COVID-19 pandemic on CHD care and emotional well-being. *Cardiol Young.* 2021;31(5):822-8.
10. V CF, Iarocci G. Child and Family Outcomes Following Pandemics: A Systematic Review and Recommendations on COVID-19 Policies. *J Pediatr Psychol.* 2020;45(10):1124-43.
11. Ciacchini B, Tonioli F, Marciano C, Faticato MG, Borali E, Pini Prato A, Felici E. Reluctance to seek pediatric care during the COVID-19 pandemic and the risks of delayed diagnosis. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):87.
12. Stress in America: American Psychology Association; 2020 [Available from: <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2020-report>].
13. M ALvT, Edlynn E, Maddaloni M, van Kempen K, Diaz-Gonzalez de Ferris M, Thomas J. High Levels of Stress Due to the SARS-CoV-2 Pandemic among Parents of Children with and without Chronic Conditions across the USA. *Children (Basel).* 2020;7(10).
14. Information for pediatric healthcare providers.: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020 [updated 30.12.2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>].
15. Kamrath C, Monkemoller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, Holl RW. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020;324(8):801-4.
16. Rusconi F, Di Fabrizio V, Puglia M, Sica M, De Santis R, Masi S, Gagliardi L. Delayed presentation of children to the emergency department during the first wave of COVID-19 pandemic in Italy: Area-based cohort study. *Acta Paediatr.* 2021;110(10):2796-801.
17. de Sutter A, Llor C, Maier M, Mallen C, Tatsioni A, van Weert H, Windak A, Stoffers J, Editorial Board JSE-i-CtEJoGP. Family medicine in times of 'COVID-19': A generalists' voice. *Eur J Gen Pract.* 2020;26(1):58-60.

18. Önal S, Kaya GG. Pandemi Sürecinde Uzaktan Hasta Takibi Uygulamalarında Tele-Tıp ve Birinci Basamaktaki Yeri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*. 2020;12(3):98-106.
19. Çiftçi MY. Türkiye’de çocukların yüzde 98’i aşılandı 2021 [updated 28.07.2021. Available from: <https://www.trthaber.com/haber/saglik/turkiyede-cocuklari-yuzde-98i-asilandi-598121.html>.
20. Ademhan Tural D, Emiralioglu N, Tural Hesapcioglu S, Karahan S, Ozsezen B, Sunman B, Nayir Buyuksahin H, Yalcin E, Dogru D, Ozcelik U, Kiper N. Psychiatric and general health effects of COVID-19 pandemic on children with chronic lung disease and parents' coping styles. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3579-86.
21. Sancakli O, Tuncel T, Eren Akarcan S, Kanik A, Ozyurt G, Ozdogru EE. Anxiety Levels and Changes in Health and Hygiene Behaviors in Mothers of Children with Asthma in Early COVID-19 Lockdown in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2022;35(1):27-35.
22. d'Arqom A, Sawitri B, Nasution Z, Lazuardi R. "Anti-COVID-19" Medications, Supplements, and Mental Health Status in Indonesian Mothers with School-Age Children. *Int J Womens Health*. 2021;13:699-709.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Mustafa KORKMAZ

Department of Medical Oncology,
Necmettin Erbakan University
School of Medicine, Konya, Turkey

dr.musstafa@gmail.com

Geliş Tarihi : Ağust 5, 2021

Received

Kabul Tarihi : Ekim 21, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01,2023

Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Karakurt Eryılmaz M, Korkmaz M,
Karaağaç M, Artaç M .

Clinicopathological Features and
Survival Outcomes Of Very Young
Women Aged 30 and Under
With Breast Cancer

Akd Med J 2023; 9(1): 30-36

Melek Karakurt ERYILMAZ

Department of Medical Oncology,
Necmettin Erbakan University
School of Medicine, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2597-5931

Mustafa KORKMAZ

Department of Medical Oncology,
Necmettin Erbakan University
School of Medicine, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-0926-6748

Mustafa KARAAĞAÇ

Department of Medical Oncology,
Necmettin Erbakan University
School of Medicine, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-4533-0620

Mehmet ARTAÇ

Department of Medical Oncology,
Necmettin Erbakan University
School of Medicine, Konya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2335-3354

Clinicopathological Features and Survival Outcomes Of Very Young Women Aged 30 and Under With Breast Cancer

Otuz Yaş Altı Meme Kanserli Kadınların Klinikopatolojik Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları

ABSTRACT

Objective:

The purpose of this study was to evaluate the clinicopathological features and prognostic factors of breast cancer (BC) patients aged 30 years and younger.

Materials and Methods:

We retrospectively evaluated the clinical and pathological data of the patients from their file records.

Results:

The median age of 50 patients included in this study was 28 (20-30). At diagnosis, 5 (10%) patients had metastatic disease, 2 (4%) patients had a pregnancy, 5 (10%) patients had breast-feeding. The patients had pathological features such as node positivity (66%), grade 2 (50%), lymphovascular invasion (LVI) (38%), and perineural invasion (PNI) (26%). Luminal A was the predominant molecular subtype (44%). 12% of patients had HER2-like and 16% had triple-negative disease. In 45 non-metastatic patients, the median follow-up was 59.9 months, the 5-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were 61.4% and 95.5%, respectively. During the follow-up, 5 (11.4%) of 45 patients died, 3 (6.8%) had local recurrence and 17 (38.7%) developed distant metastatic disease. Adjuvant radiotherapy was determined as a positive predictor for DFS in Cox regression analysis.

Conclusions:

In our study, HER-2-like and triple-negative BC rates were higher in women aged 30 years and younger than in the older population, consistent with the literature. In addition, our patients had a better 5-year OS rate than reported in previous studies, and the independent prognostic factor for DFS was adjuvant radiotherapy.

Key Words:

Breast cancer, Prognosis, Young women

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı 30 yaş ve altı meme kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerini ve prognostik faktörlerini değerlendirmektir.

DOI: 10.53394/akd.979443

Gereç ve Yöntemler:

Hastaların klinik ve patolojik verilerini dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirdik.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın ortanca yaşı 28 (20-30) idi. Tanıda 5 (%10) hasta metastatikti, 2 (%4) hasta gebe, 5 (%10) hasta emziriyordu. Luminal A, moleküler olarak baskın alt tip idi (%44). Hastaların %12'si HER2-like ve %16'sı triple negatif hastalık idi. Metastatik olmayan 45 hastada medyan takip süresi 59,9 aydı, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım (DFS) ve genel sağ kalım (OS) sırasıyla %61,4 ve %95,5 idi. Takipte, 45 hastanın 5 (%11,4)'i öldü, 3 (%6,8) 'ünde lokal nüks ve 17 (%38,7)'sinde uzak metastaz gelişti. Cox regresyon analizlerinde, adjuvan radyoterapi DFS'nin olumlu bir prediktörü olarak saptandı.

Sonuç:

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 30 yaş ve altındaki kadınlarda HER2-like ve triple negatif meme kanseri oranları yaşlı popülasyona göre daha yüksekti. Ek olarak, hastalarımız önceki çalışmalarda bildirilenden daha iyi 5 yıllık OS oranına sahipti ve adjuvan radyoterapi DFS için bağımsız prognostik faktör idi.

Anahtar Kelimeler:

Meme kanseri, Prognoz, Genç kadın

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women and the second most common cause of cancer-related death in women. It has been calculated that approximately 276.480 new cases of invasive BC will be diagnosed, and 42.170 women will die from BC in 2020 (1). Although BC often begins to appear after the 5th decade, it has recently started to occur more frequently in young women. The definition of 'young woman' for BC is still not standardized, but most of the literature refers to women \leq 40 years of age as young women. Breast cancer is generally rare in young women, and young women constitute less than 7% of all BC cases; and these patients have adverse clinicopathological features of BC such as more advanced disease at diagnosis and more aggressive subtype compared to older women. In addition, survival among younger women is worse than among older (2,3).

The purpose of this study is to evaluate the clinicopathological features and prognostic factors of breast cancer (BC) patients aged 30 years and younger.

MATERIALS and METHODS**Patients:**

Patients treated and followed up in our hospital between 2004 and 2019 were included in this study. All female patients diagnosed with pathologically invasive BC and aged 30 years or younger at diagnosis were recruited. All data were obtained from patients' medical records. Patients' age, pregnancy and breastfeeding history, family history of BC,

performance status, location of the primary tumor, TNM stage, disease onset (metastatic or non-metastatic), surgical procedures (breast-conserving surgery (BCT) or mastectomy) and adjuvant/neoadjuvant treatments (chemotherapy (CT), radiation therapy (RT), and endocrine therapy (ET)) were recorded. In addition, pathological characteristics were collected from the final pathology reports. The positivity for estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) was defined as 1% or more nuclear staining by immunohistochemical (IHC) technique. human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status was determined by the IHC technique or fluorescent in situ hybridisation (FISH) analysis. Based on ER, PR, and HER2 results, tumors were grouped into four molecular subtypes: 1) luminal A: ER (+) and/or PR (+), HER2 (-), 2) luminal B: ER+ and/or PR (+), HER2 (+), 3) HER2-like: ER (-), PR (-), HER2 (+), 4) triple-negative: ER (-), PR (-), HER2 (-).

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Meram Medical Faculty Ethical Committee, Necmettin Erbakan University (approval number: 2020/2347).

Statistical Analyses:

Primary statistical analysis has included descriptive statistics of the patients presented as median (min-max) and mean \pm standart deviations. Overall survival (OS) was defined as the time from initial diagnosis of BC to the time of death from any cause. Disease-free survival (DFS) was defined as the time from the diagnosis of BC to the development of any regional recurrence, distant metastatic disease, or death from any cause. Locoregional recurrence was defined as a recurrent tumor in the ipsilateral breast, axillary region, or chest wall. The Kaplan–Meier method was used for survival analysis. For nonmetastatic patients, 5-year DFS and OS rates were calculated, and Cox proportional-hazard regression models were used for univariate and multivariable analysis of DFS and OS. p value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS**Clinicopathological features**

A total of 50 patients were evaluated. The median age of the patients at diagnosis was 28 (20-30) years, and all were premenopausal. Two patients (4%) were pregnant, and five patients (10%) were breastfeeding at diagnosis. Three patients (8%) had a first-degree relative with a history of BC. %88 of the patients presented with a palpable mass in the breast. The most common primary tumour location was the left breast (56%).

Five patients (10%) had metastatic disease at diagnosis. The remaining 45 patients (90%) had a non-metastatic disease: two patients (4%) had stage-1, 27 patients (54%) had stage-2, and 16 patients (32%) had stage-3 disease. Primary tumor surgery was performed only on non-metastatic patients: the BCS was performed in 14 of them (31.1%), and mastectomy

was done in the other 31 patients (68.9%). Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was performed in seven patients (15.9%), and axillary lymph node dissection was performed in 38 patients (84.1%). The mean tumour diameter was 3.4±1.7 centimetres (cm). Twenty-two patients (44%) had luminal A, 14 patients (28%) had luminal B, six patients (12%) had HER2-like, and eight patients (16%) had triple-negative disease. The clinicopathological features of the patients were shown in Table I.

Table I: Demographic characteristics of all patients at the time diagnosis.

Characteristics	(n:50) (%)
Median age, years (range)	28 (20-30)
Family breast cancer history	3 (6%)
Pregnancy	2 (4%)
Breastfeeding	5 (10%)
Childbirth	1.48±1.05 (mean) median 2 (0-3)
Affected side	
Right	22 (44%)
Left	28 (56%)
Histologic type	
Invasive ductal	43 (86%)
Invasive lobular	2 (4%)
Other	5 (10%)
Histologic grade	
I	3 (6%)
II	25 (50%)
III	22 (44%)
T stage	
1	16 (32%)
2	27 (54%)
3	6 (12%)
4	1 (2%)
N stage	
0	17 (34%)
1	17 (34%)
2	12 (24%)
3	4 (8%)
Overall stage	
1	2 (4%)
2	27 (54%)
3	15 (30%)
4	6 (12%)
Ki67, median (range)	35 (5-95)
LVI	
Yes	19 (38%)
No	31 (62%)
PNI	
Yes	13 (26%)
No	37 (74%)
Molecular subtypes	
Luminal A	22 (44%)
Luminal B	14 (28%)
HER2 like	6 (12%)
Bazal/Triple negative	8 (16%)
Type of breast surgical procedure	
No	5 (10%)
BCS	14 (28%)

Among 45 patients with non-metastatic disease, ten patients (22.2%) received neoadjuvant CT, 31 patients (68.9%) received adjuvant CT, and four patients (8.9%) did not receive any CT. In 3 of 10 patients who received neoadjuvant CT, a complete pathological response was obtained. Thirteen patients received adjuvant trastuzumab therapy because of HER2-positive disease for one year. Adjuvant RT was indicated for 32 patients (72.7%) due to different reasons, including BCS, lymph node involvement, and T3 disease. Adjuvant ET was administered to HR-positive patients. Seven patients (15.9%) received tamoxifen, 25 patients (56.8%) received tamoxifen+gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-a), and 1 patient (2.3%) received aromatase inhibitor+GnRH-a (Table II).

Table II: Treatments of patients with non-metastatic disease.

	Number of patients (n:44) (%)
Neoadjuvant chemotherapy	
Yes	10 (22.7%)
No	34 (77.3%)
Adjuvant chemotherapy	
Yes	31 (70.5%)
No	13 (29.5%)
Adjuvant radiotherapy	
Yes	32 (72.7%)
No	12 (27.3%)
Adjuvant hormonotherapy	
Tamoxifen	7 (15.9%)
Tamoxifen+GnRH analog	25 (56.8%)
AI+GnRH analog	1 (2.3%)

During the follow-up period, five patients (11.1%) died, three patients (6.6%) developed local recurrence, and 17 patients (37.7%) developed distant metastatic disease. In patients who were not initially non-metastatic but later developed metastases, the most common sites of metastasis were liver (20%, 9/45), lung (6.6%, 3/45) and bones (4.4%, 2/45).

Outcomes

The median follow-up of 45 non-metastatic patients was 59.9 months, and 5-year DFS and OS rates were 61.4% and 95.5%, respectively (Figure 1, 2).

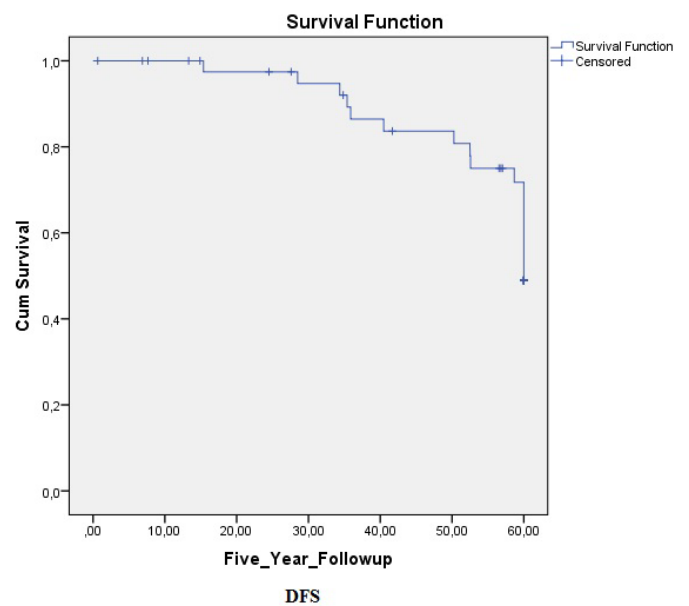


Figure 1: Kaplan-Meier curve of DFS for all patients.

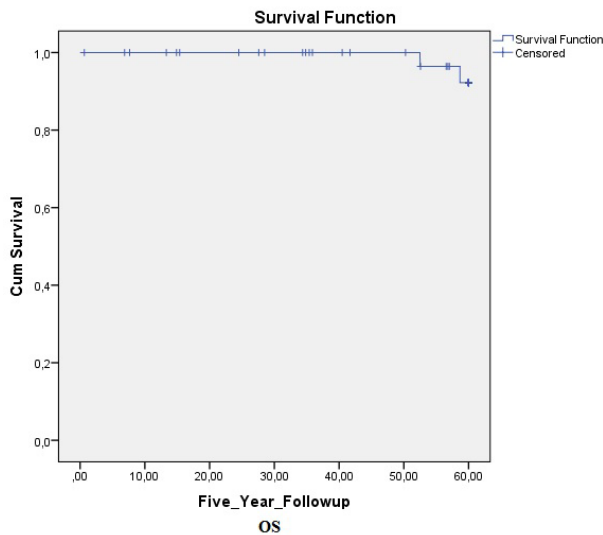


Figure 2: Kaplan-Meier curve of OS for all patients.

In univariate analysis, adjuvant RT was the only significant factor affecting DFS (yes vs. no: 65.6% vs. 50.0%, $p=0.024$). T stage, N stage, number of positive axillary lymph nodes, histological type, histological grade, ki67 proliferation index, LVI and PNI, molecular subtypes, adjuvant GnRH-a, adjuvant and neoadjuvant CT were not significant prognostic factors for DFS (all of $p>0.05$). Besides, the type of breast surgical procedure trended to be significant for DFS (BCS vs. mastectomy: 78.6% vs. 53.3%, $p=0.06$). No significant factor affecting OS was found in univariate analysis (Table III).

Table III: Univariable analysis of different variables affecting DFS and OS.

Variables	DFS		OS	
	HR (%95 CI)	p value	HR (%95 CI)	p value
T stage (T1-2 vs. T3-4)	0.63 (0.15-2.65)	0.78	0.23 (0.01-3.73)	0.32
N stage (N0-1 vs. N2-3)	0.53 (0.21-1.33)	0.18	0.92 (0.15-5.54)	0.92
Number of positive axillary lymph nodes (0, 1-3, ≥ 4)	0.34 (0.10-1.17)	0.20	0.76 (0.29-1.98)	0.58
Histologic type (invasive ductal vs. other)	0.57 (0.18-1.74)	0.32	0.88 (0.0-7.89)	0.91
Histologic grade	1.44 (0.56-3.70)	0.43	0.54 (0.09-3.26)	0.50
PNI	1.23 (0.35-4.25)	0.74	0.68 (0.15-1.15)	0.51
LVI	0.59 (0.23-1.49)	0.26	3.04 (0.33-27.34)	0.32
Ki67	0.98 (0.96-1.01)	0.34	1.04 (0.99-1.09)	0.09
Molecular subtype	10.57 (0.18-1.74)	0.32	1.12 (0.12-10.08)	0.91
Type of breast surgical procedure	0.34 (0.10-1.19)	0.06	0.03 (0.01-6.1)	0.44
Adjuvant GnRH analog	2.03 (0.77-5.34)	0.14	1.95 (0.32-11.76)	0.46
Adjuvant chemotherapy	1.58 (0.62-4.03)	0.33	1.69 (0.28-10.18)	0.56
Adjuvant radiotherapy	3.44 (1.17-10.09)	0.024	2.32 (0.38-14.12)	0.35
Neoadjuvant chemotherapy	0.90 (0.32-2.53)	0.84	1.17 (0.13-10.49)	0.88

Adjuvant RT was also the only significant independent favourable prognostic factor for DFS in multivariate analysis ($p=0.02$) (Table IV).

Table IV: Multivariable analysis of different variables affecting DFS.

Variables	DFS	
	HR (%95 CI)	p value
Type of breast surgical procedure	0.33 (0.09-1.16)	0.08
Adjuvant radiotherapy	3.63 (1.20-10.97)	0.02

DISCUSSION

In this study, we documented the clinicopathological features and survival outcomes of patients with young BC. The 5-year DFS and OS rates of patients who were non-metastatic at diagnosis were 61.4% and 95.5%, respectively, and adjuvant RT was an independent favourable prognostic factor for DFS.

Although BC is a rare disease in young women (<40 years) in developed countries, 1 out of 220 women may develop the disease by the age of 30 (4). In previous studies, it has been reported that young women have more advanced-stage disease and have more aggressive disease including pathological features such as higher histological grade, higher Ki-67 proliferation index, higher ER and/or PR negativity, and higher HER2 positivity compared with BC occurring in the older population (5-7). Invasive ductal carcinoma has also been shown to be the most common subtype in both the entire BC population and in younger patients under 40 years of age (7,8). In contrast, at the time of diagnosis, most of our cohort had early-stage (stage-2) disease, low-grade (grade 2), and invasive ductal carcinoma and luminal disease.

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is defined as BC diagnosed during pregnancy or within one year after delivery. In addition, PABC has a more aggressive biological behavior, advanced stage, and poor prognosis (9). In a study comparing PABC and non-PABC, it has been found that the luminal B and HER2-like subtypes had poor prognosis in patients with PABC (10). Seven of our patients (14%) had PABC at diagnosis. 2 (28.6%) of them had stage-2, 1 (14.3%) stage-3, and 4 (57.1%) stage-4 disease. 2 patients (28.6%) had luminal A, 1 patient (14.3%) had luminal B, 2 patients (28.6%) had HER2-like, and 2 patients (28.6%) had triple-negative disease. The changes in the breast structure during pregnancy and lactation mask the recognition of the symptoms of BC developing during this period. Especially in women aged 30 and under, the delayed diagnosis of BC may be due to the higher incidences of pregnancy and lactation in this age group.

The patients with early-stage BC undergo primary surgery (BCT or mastectomy) to the breast and regional nodes; after that, the RT could be added or not. Prospective randomized studies reported no statistically significant difference in OS between modified radical mastectomy and BCT followed by breast irradiation (11-13). Although younger age is an independent risk factor for increased local recurrence, BCT is a safe and effective treatment option for young BC patients. Furthermore, SLNB indications and surgical management of

axillar lymph node are the same as in older patients (14-16). Similar to the older patients, there was no statistically significant difference between the BCT plus RT and mastectomy groups regarding BC specific survival and OS in women <40 years of age with early-stage BC (17,18). Nevertheless, recently, mastectomy rates have increased significantly to treat early-stage BC in women aged 40 and under (14-16). Although most of the patients in our cohort had early stage disease, the most preferred surgical method was mastectomy. DFS tended to be longer in our patients who underwent BCS, although it was not statistically significant.

The indications of CT, RT and HER2-targeted therapies in young women with BC and the contents of the treatment protocols are the same as in the treatment of BC in older women (19). Updated results of the SOFT and TEXT studies confirmed that tamoxifen alone remains the standard of care for adjuvant ET of women with hormone receptor (HR) positive premenopausal BC at low risk of relapse, defined by clinical and immunohistochemical parameters. Also, ovarian function suppression (OFS) with tamoxifen or exemestane, rather than tamoxifen alone is recommended for women with high-risk HR positive BC, including the presence of pathologically involved lymph nodes, tumour diameter >5 cm, high risk of recurrence based on a genomic assay, 35 years or younger at diagnosis, or other high-risk features for which the patient received CT (20). Our study demonstrated that patients with non-metastatic disease at diagnosis received 56.8% tamoxifen plus GnRH-a as adjuvant ET, 15.9% tamoxifen alone, and 2.3% aromatase inhibitor plus GnRH-a as adjuvant ET. In addition, the rates of receiving neoadjuvant therapy and anti-HER2 therapy were similar to older patients. In young women, BC has been reported to be associated with a higher risk of relapse and death. Young age reported to be an unfavourable independent prognostic factor for BC (21, 22). In the United States, the 5-year survival rate in women diagnosed with BC aged < 40 and aged > 40 was 85% and 90%, respectively (23). Women with stage I-III BC between 2000 and 2015, aged 20-49, were analyzed for 5- and 10-year survival rates through the SEER-18 registry database. 5 and 10-year survival rates were 85.6% and 74.6% in patients aged 20-29 years, were 87.9% and 78.9% in patients aged 30-39 years, and were 91.8% and 84.9% in patients aged 40-49 years, respectively (24). Another study involving 17.575 patients with early-stage BC showed that the mortality rate due to the BC was higher in women aged \leq 40 years at diagnosis than in women aged > 40. When evaluated according to subtypes in this study, it has been found that in women aged \leq 40 years was associated with significant increases of BC mortality in women with luminal A and luminal B subtypes, with borderline significance in women with triple-negative subtype but not in those with HER2-like subtype compared to women aged >40 years (25). However, in a recently published study, Dai et al. evaluated 33.968 patients with BC, and they reported that young age (<40 years) was an independent risk factor only for triple negative BC, but not for other subtypes (26). In another analysis of the SEER-18 registries of the United States database including 68.530 patients aged 20-49 years with stage I-III BC between

2010-2016, it has been found that with increasing age, HER2-/HR+ subtype rates increased, whereas HER2+/HR+, HER2+/HR-, and HER2-/HR- subtype rates decreased. This analysis showed increased incidence estimates for each receptor-based subtype among women 20-29 years except HER2-/HR+, for which incidence remained relatively stable, and the most significant increases in incidence were observed for HER2-/HR- women aged 20-29 years. Also, it has been found that the 5-year survival rates according to subtypes among women 20-29 years were 91.9%, 91.8%, 89%, and 79.3% for HER2+/HR+, HER2+/HR-, HER2-/HR+, and HER2-/HR-, respectively (27).

In contrast to the studies summarized herein, Zimmer et al. showed that young women with BC aged <40 had worse clinical features (higher grade, stage II and ER-negative disease) than the older women but had a similar OS rate to older women. This similarity in OS results was explained by the fact that women under 40 received more aggressive treatment and had less comorbidity than the older group (28). The 5-year OS rate of our cohort was 95.5% and was better than those reported in the above studies.

CONCLUSIONS

In our study, HER-2-like and triple-negative BC rates were higher in women aged 30 years and younger than in the older population, consistent with the literature. Moreover, we demonstrated that the 5-year OS rate in young women with non-metastatic BC is better than rates reported in previous studies. We also showed that mastectomy is the most preferred surgical method, even in early-stage disease. Furthermore, we found that mastectomy, although not statistically significant, was associated with lower DFS than BCS.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Meram Medical Faculty Ethical Committee, Necmettin Erbakan University (approval number: 2020/2347).

Author Contributions:

Concept – M.K.E.; Design – M.K.E.; Supervision – M.A.; Resources – M.K.E, M.K.,M.K. Materials – M.K.E.; Data Collection and/or Processing - M.K.E, M.K.,M.K.; Analysis and/ or Interpretation - M.K.E, M.K.; Literature Search - M.K.E, M.K.; Writing Manuscript- M.K.E, M.K.,M.K.; Critical Review - M.A, M.K.E.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

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

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBE-CAM 0115). *J Glob Oncol.* 2019 ;5:1-10.
3. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, Gelmon K, Gentilini O, Harbeck N, Margulies A, Meirow D, Pruneri G, Senkus E, Spanic T, Sutliff M, Travado L, Peccatori F, Cardoso F. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast.* 2017;35:203-17.
4. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):439-48.
5. Abdel-Razeq H, Almasri H, Abdel Rahman F, Abdulelah H, Abu Nasser M, Salam M, Al-Dairi A, Natour O, Rimawi D. Clinicopathological Characteristics And Treatment Outcomes Of Breast Cancer Among Adolescents And Young Adults In A Developing Country. *Cancer Manag Res.* 2019;11:9891-7.
6. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3324-30.
7. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast Cancer In Young Women: Pathologic And Immunohistochemical Features. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):497-502.
8. Bertheau P, Steinberg SM, Cowan K, Merino MJ. Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation. *Semin Diagn Pathol.* 1999;16(3):248-56.
9. Johansson ALV, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Cnattingius S, Fredriksson I, Dickman PW, Lambe M. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer.* 2018;142(7):1343-54.
10. Bae SY, Kim SJ, Lee J, Lee ES, Kim EK, Park HY, Suh YJ, Kim HK, You JY, Jung SP. Clinical subtypes and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: results from the Korean Breast Cancer Society Registry database. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):113-21.
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
12. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-2106.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
14. Lazow SP, Riba L, Alapati A, James TA. Comparison of breast-conserving therapy vs mastectomy in women under age 40: National trends and potential survival implications. *Breast J.* 2019;25(4):578-84.
15. Vaz-Luis I, Hughes ME, Cronin A, Rugo HS, Edge SB, Moy B, Theriault RL, Hassett MJ, Winer EP, Lin NU. Trends in the use of mastectomy in women with small node-negative breast cancer treated at US academic centers. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(3):569-78.
16. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015;150(1):9-16.
17. Ye JC, Yan W, Christos PJ, Nori D, Ravi A. Equivalent Survival With Mastectomy or Breast-conserving Surgery Plus Radiation in Young Women Aged < 40 Years With Early-Stage Breast Cancer: A National Registry-based Stage-by-Stage Comparison. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(5):390-7.

18. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast*. 2015;24(3):175-81.
19. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA Jr, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol*. 2020;31(6):674-96.
20. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
21. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, Piana L. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer*. 1995;62(2):138-44.
22. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Theriault RL. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2001;92(10):2523-8.
23. American Cancer Society: Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2013.
24. Thomas A, Rhoads A, Pinkerton E, Schroeder MC, Conway KM, Hundley WG, McNally LR, Oleson J, Lynch CF, Romitti PA. Incidence and Survival Among Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER 2000-2015. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3):pkz040.
25. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, Theriault RL, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC, Tamimi RM. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308-14.
26. Dai D, Zhong Y, Wang Z, Yousafzai NA, Jin H, Wang X. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer: a population-based study. *PeerJ*. 2019;7:e7252.
27. Thomas A, Rhoads A, Suhl J, Conway KM, Hundley WG, McNally LR, Oleson J, Melin SA, Lynch CF, Romitti PA. Incidence and Survival by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER, 2010-2016. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(4):e410-e422.
28. Zimmer AS, Zhu K, Steeg PS, Wu A, Gatti-Mays ME, Soltani S, Perkins JG, Shao S, Brown D, Georg M, Hu H, Shriver CD, Lipkowitz S. Analysis of breast cancer in young women in the Department of Defense (DOD) database. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(2):501-11.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Recep ALANLI
Lokman Hekim Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

recepalanli@gmail.com

Geliş Tarihi : Ağus 09, 2021
Received
Kabul Tarihi : Kasım 15, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Alanlı R, Beşirbellioğlu BA.
Erişkin Yoğun Bakım Ünitesindeki
Hastane Enfeksiyonu Etkenlerinin
Değerlendirilmesi:
Retrospektif Çalışma

Akd Tıp D 2023; 9(1): 37-43

Recep ALANLI
Lokman Hekim Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4663-1898

Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU
Lokman Hekim Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2172-0616

Erişkin Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastane Enfeksiyonu Etkenlerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Evaluation of Hospital-Acquired Infections in Adult Patients in Intensive Care Unit: Retrospective Study

ÖZ

Amaç:

Yoğun bakımdaki hastane enfeksiyonlarının önlenmesi ve etkili tedavisi için etyolojik etkenlerin saptanması önemlidir. Yoğun bakımda gelişen enfeksiyonların mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. Bu çalışmada yoğun bakımda gelişen alt solunum yolu, üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının genel özellikleri, etkenlerinin tiplerinin saptanması ve enfeksiyon hızlarının ulusal verilerle karşılaştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntemler:

Ocak 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında özel bir hastanedeki 51 yataklı erişkin üçüncü basamak karma yoğun bakım biriminde saptanan 178 hastane enfeksiyonu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalardaki enfeksiyon etkenlerinin sıklığı incelendi. Postoperatif cerrahi alan enfeksiyonu saptanan hastalar, immün suprese olanlar ile 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen hastaların 85'i kadın 86'sı erkekti. Hastaların ortalama yaşı 72,6 idi. Bin hasta yatışındaki enfeksiyon hızları; alt solunum yolu enfeksiyonunda 4,5, üriner sistem enfeksiyonunda 0,3 ve kan dolaşımı enfeksiyonunda 0,2 olarak saptandı. Ventilator ilişkili pnömoni hızı öngörülen ulusal değerden yüksek, üriner ve kan dolaşımı enfeksiyon hızları ise öngörülen ulusal değerden daha düşük saptandı ($p<0,05$). En sık saptanan etkenler; *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* gibi Gram negatif bakterilerdi.

Sonuç:

Yoğun bakımdaki hastane enfeksiyonlarının önlenmesi için gerekli önlemlerin alınmasında, enfeksiyonların çeşitlerinin ve etkenlerinin tespit edilmesi ile bunların ulusal değerlerle karşılaştırılması faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler:

Hastane enfeksiyonu, Kan dolaşımı enfeksiyonu, Üriner sistem enfeksiyonu, Ventilatörle ilişkili pnömoni, Yoğun bakım

ABSTRACT

Objective:

It is very important to determine infections and etiologic organisms in intensive care unit, in

order to take necessary precautions and treat them successfully. Infections developing in intensive care units, result in very high morbidity and mortality. In this study, it has been aimed to determine frequency, general properties and etiology of lower respiratory tract, urinary tract and blood stream infections developed in intensive care unit and compare these data with the national data.

Material and Methods:

Between January 2016 and December 2019, 178 infections, developed in an intensive care unit having 51 adult patient beds, were evaluated, retrospectively. Lower respiratory tract, urinary tract and bloodstream infections and causative organisms were investigated. Patients aged under 18, who had immunosuppressive diseases and who had infections developed after surgical interventions were excluded.

Results:

Eightyfive female, 86 male patients were enrolled, mean age was 72.5±14 years. Infection rate for a thousand hospitalization days in lower respiratory tract infections was 4.5, urinary tract infections was 0.3 and bloodstream infections was 0.2. Rate of ventilator-associated pneumonia was higher than Turkish National Data. Urinary tract and blood stream infections rate were less than expected ($p<0.05$). Frequent causative organisms were gram negative bacterias such as *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*.

Conclusion:

Determining infections and causative organisms developing in intensive care unit and comparing their frequencies to national data will be useful to prevent hospital acquired infections and take precautions according to.

Key Words:

Bloodstream infection, Hospital-acquired infection, Intensive care unit, Urinary tract infection, Ventilator-associated pneumonia

GİRİŞ

Sağlık kuruluşlarının önemli sorunlarından birisi; yatış süresini uzatan, mortalite ve morbidite artışına neden olan hastane enfeksiyonlarıdır. İmmün sistem fonksiyonlarındaki azalma, eşlik eden hastalıklar, girişimsel uygulamalar ve dirençli organizmaların kolonizasyonu nedeniyle yoğun bakımlarda hastane enfeksiyonları sık gözükmektedir. Yoğun bakımda izlenen hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni enfeksiyonlardır (1). Enfeksiyon kontrolü konusundaki gelişmelere rağmen hastane enfeksiyonları dünya genelinde büyük bir problem olmaya ve hasta güvenliğini olduğu kadar, sağlık çalışanlarını da tehdit etmeye devam etmektedir (2). Yoğun bakımda yatan hastalardaki enfeksiyonlar, tüm hastane enfeksiyonlarının %30'unu oluşturmaktadır (3).

Pnömoniler; alt solunum yollarına ulaşan mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizmaları arasındaki dengenin

mikroorganizma lehine bozulması sonucu gelişir. Sağlıklı bireylerin bile bir kısmı uykuda orofarinks ve gastrointestinal sistemde kolonize mikroorganizmaları aspire eder ve bu aspirasyon pnömoni gelişiminde en önemli faktördür. Alta yatan hastalıklarla aspirasyon miktarı artar (4). Ventilatör ilişkili Pnömoni (VİP) yoğun bakımda görülen önemli sorunlardan biridir. Bilinç bozuklukları, solunum sistemine invazif girişimler, ülser profilaksisi için verilen ilaçlar, malnutrisyon, ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği, gastrointestinal invazif girişimler ve entübasyon tüpü kaf basıncının düşük olması da VİP gelişiminde rol oynar (5). VİP mortalite ve morbidite oranını etkileyen, hastanede yatış ve ventilatöre bağlı kalma süresi ile hasta maliyetini arttıran önemli bir problemdir (6). Yoğun bakımda VİP görülme sıklığı %9-27 iken mortalitesi %25-50'dir (7). Yoğun bakımda saptanan enfeksiyon etkenleri hastaneler arasında önemli oranda farklılık göstermektedir. Yoğun bakımda sık gelişen enfeksiyonların ve enfeksiyon etkenlerinin saptanması, bu enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde gereklidir. Bu çalışmada yoğun bakımda gelişen alt solunum yolu, üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, etkenlerin görülme sıklığının saptanması ve bu değerlerin ulusal enfeksiyon hızları ile karşılaştırılması hedeflendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara'da özel bir hastanedeki 51 yataklı erişkin üçüncü basamak karma yoğun bakım biriminde, 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında saptanan hastane enfeksiyonlarının genel özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesince izlenen hastaların verilerine ulaşıldı. Hastalarda saptanan alt solunum yolu, üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonları ile etkenleri incelendi. Bir hastada gelişen birden fazla hastane enfeksiyonları ayrı birer enfeksiyon olarak değerlendirildi. Erişkin yoğun bakımda belirtilen tarihte yatan ve hastane enfeksiyonu gelişen erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaneye yatıştan sonraki ilk 48 saat içinde enfeksiyon saptananlar, postoperatif cerrahi alan enfeksiyonu saptanan hastalar, kanser hastaları, en az iki hafta boyunca 20 mg prednizolon veya eşdeğeri steroid kullananlar, immünsupresif ilaç kullananlar ile 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma, Araştırma ve Yayın etiğine, Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma için Lokman Hekim Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan, 25/12/2019 tarih ve 2019/69 sayılı etik kurul onayı alındı.

TANIMLAR

Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon:

Sağlık hizmeti verilmesi sırasında oluşan ve hasta yattığı esnada inkübasyon döneminde bulunmadığı bilinen enfeksiyonlardır.

Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP):

Hasta entübe edildiği esnada bulunmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğinden 48-72 saat sonra gelişen alt solunum yolu enfeksiyonudur.

Kateterle ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu:

Üriner kateteri mevcut olan veya son 48 saat içinde üriner kateteri çıkarılmış olan hastalarda gelişen üriner sistem enfeksiyonudur.

Katetere Bağlı Kan Dolaşımı Enfeksiyonu:

Damar içi kateteri mevcut olan hastada izlemde periferden alınan kan kültürü örneğinde en az bir sefer üremesi (bakteriyemi veya fungemi) olan ve ateş, titreme, hipotansiyon gibi eşlik eden klinik enfeksiyon bulgularının saptanması ve kateter dışında başka bir enfeksiyon kaynağının saptanmamasıdır (8).

Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, ek hastalıkları, [(diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve serebrovasküler hastalık (SVO)] bağışıklığı baskılanmış olup olmadığı, yoğun bakıma yatıştan önceki 15 gün içinde antibiyotik kullanımları, yattığı süre boyunca proton pompa inhibitörü (PPI) ve histamin 2 reseptör antagonistlerinin (H2R) kullanma durumu, enfeksiyonun tipi, damar içi kateter ve mekanik ventilatör varlığı değerlendirildi.

Alınan örnekler %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi agar besi yerlerine ekildi. Örnekler aerop koşullarda 37°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edildi. Üreme saptanan tüm kültürler BD Phoenix 100 (USA) cihazında değerlendirilip, izolatların identifikasyonu yapıldı. Hastane verileri, Ulusal Sağlık Hizmetleri İlişkili Sürveyans Ağı (UHESA) 2019 Özet Raporundaki verilerle karşılaştırıldı. SIR (standardize enfeksiyon oranı) ve CAD (kümülatif atfedilebilir fark) değerleri Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığının SIR-MATİK isimli hesaplama aracı ile saptandı (9).

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Ki-kare testi ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Veriler SPSS (Versiyon 21.0, Armonk, NY, USA) istatistik paket programında analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma yapıldığı süreçte yoğun bakımda 14599 hasta yatışı ve 77777 yatış günü gerçekleşmiştir. Bu süreçte 171 (%1,2) hastada toplam 178 hastane kaynaklı enfeksiyon saptandı. Enfeksiyon gelişenlerin 85 (%49,7)'i kadın ve 86 (%50,3)'ü erkekti. Cinsiyet ile enfeksiyon tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,79$). Hastalar 26 ile 95 yaş aralığında idi. Hastaların ortalama yaşı $72,6 \pm 14,2$ (erkeklerin $69,1 \pm 14,4$; kadınların $76,3 \pm 13,2$) olarak saptandı. Hastaların 141 (%82,4)'ünde en az bir ek hastalık mevcuttu. Hastaların 80 (%46,7)'inde KAH, 50 (%29,2)'unda DM, 45 (%26,3)'ünde KOAH ve 42 (%24,5)'inde SVO mevcuttu.

Hastane enfeksiyonlarının 149 (%83,7) 'u alt solunum yolu enfeksiyonu, 24 (%13,4)'ü üriner sistem enfeksiyonu ve 5 (%2,9)'i kan dolaşımı enfeksiyonuydu. Çalışmada 31138 ventilatör gününde 141 (1000 ventilatör günü başına düşen enfeksiyon hızı 4,5) ventilatör ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Sekiz (%5,3) alt solunum yolu enfeksiyonunun ventilatör desteği ile ilişkisi yoktu. Yoğun bakıma

yatan her hastaya idrar sondası takıldığı için 77777 idrar sondası gününde 24 (1000 idrar sondası günü başına düşen enfeksiyon hızı 0,3) üriner sistem enfeksiyonu saptanmıştır. Hastalarda 30956 santral kateter gününde beş (1000 santral kateter günü başına düşen enfeksiyon hızı 0,2) adet kan dolaşımı enfeksiyonu saptanmıştır. Hastane enfeksiyonlarının ulusal enfeksiyon değerleri ile karşılaştırılması amacıyla oluşturulan SIR ve CAD değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Saptanan enfeksiyon hızları, standardize enfeksiyon oranı ve atfedilebilir risk değerleri.

Enfeksiyon Tipi	Enfeksiyon hızı	Saptanan enfeksiyon sayısı	Öngörülen enfeksiyon sayısı	Enfeksiyon Hızının percentil değeri	SIR	%95 GA	P değeri	CAD
VIP	4,5	141	87,2	%75-90	1,62	1,36-1,91	<0,05	75,61
ÜSE-KAT	0,3	24	62,2	%10-25	0,39	0,25-0,57	<0,05	22,65
SKİ-KDE	0,2	5	34,1	%10-25	0,15	0,05-0,34	<0,05	20,58

VIP: Ventilatörle İlişkili Pnömoni; ÜSE-KAT: Kateterle ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu; SKİ-KDE: Santral Katetere Bağlı Kan Dolaşımı Enfeksiyonu; SIR: standardize enfeksiyon oranı; CAD: kümülatif atfedilebilir fark, GA: Güven aralığı

Yoğun bakımdaki ventilatör, üriner ve santral kateter kullanım oranları sırasıyla; %40, %100 ve %40 olarak bulunmuştur. Kateter kullanım oranları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Kateter kullanım oranları ve percentil değerleri.

Enfeksiyon Tipi	Kateter oranı	kullanım Türkiye Ortalaması	Genel Percentil Değeri
VIP	0,40	0,55	%25-50
ÜSE-KAT	1	0,91	%75-90
SKİ-KDE	0,40	0,48	%25-50

VIP: Ventilatörle İlişkili Pnömoni; ÜSE-KAT: Kateterle ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu; SKİ-KDE: Santral Katetere Bağlı Kan Dolaşımı Enfeksiyonu;

Kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan stafilocokların hepsinin metisiline dirençli olduğu saptanmıştır. Hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda saptanan etkenler ve sayıları Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Alt solunum yolu, üriner ve kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerinin görülme sıklığı.

Etken	Alt SYE		ÜSE		KDE		Toplam	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Acinetobacter baumannii	67	45	5	21	1	20	73	41
Klebsiella pneumoniae	37	25	5	21	1	20	43	24
Escherichia coli	28	18	9	38	-	-	37	21
Enterobacter spp.	8	5	2	8	-	-	10	6
Serratia marcescens	4	3	-	-	-	-	4	2
Cedecea lapagei	2	1	1	4	-	-	3	2
Pseudomonas aeruginosa	1	1	2	8	-	-	3	2
Serratia fonticola	1	1	-	-	-	-	1	1
Serratia plymuthica	1	1	-	-	-	-	1	1
Staphylococcus hominis	-	-	-	-	1	20	1	1
Staphylococcus aureus	-	-	-	-	1	20	1	1
Staphylococcus epidermidis	-	-	-	-	1	20	1	1
Toplam	149	100	24	100	5	100	178	100

SYE: solunum yolu enfeksiyonu, ÜSE:üriner sistem enfeksiyonu, KDE:kan dolaşımı enfeksiyonu

Alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan hastaların 27 (%18,1)'si, üriner sistem enfeksiyonu olanların beşi (%20,8)'i, 15 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsüne sahipti. Antibiyotik kullanımı ile enfeksiyon tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,569$). Bağışıklığı baskılanmış 18 (%10,5) hastanın, 15 (%10,1)'i alt solunum yolu enfeksiyonu grubunda, 3 (%12,5)'ü ise üriner sistem enfeksiyonu grubundaydı. Hastaların 138 (%80,7)'i ülser profilaksisi (PPI veya H2R) kullanmıştır.

TARTIŞMA

Hastane yoğun bakımında dört yıllık süre içerisinde saptanmış olan enfeksiyonları değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışmada, en sık saptanan enfeksiyon VİP olmuştur. Tüm dünyada da uzun yıllardan beri yoğun bakımlarda en sık saptanan enfeksiyon VİP'dir (10). Çalışmalarda çok farklı VİP oranları bildirilmiştir. Portekiz'de yapılan bir çalışmada yıllık VİP oranı 6,9 olarak saptanmıştır (11). Başka bir çalışmada VİP hızı 3,3 olarak bulunmuştur (12). Türkiye'de dokuz hastanede yapılan nokta prevelans çalışmasında yoğun bakımda saptanan en sık sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonun VİP olduğu bulunmuştur (13). Türkiye'de 2008 ile 2017 tarihleri arasında yoğun bakımlardaki başta VİP olmak üzere sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon hızında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu durumun da uygulanan yeni enfeksiyon kontrol programı nedeniyle olduğu bildirilmiştir (14). Sağlık Bakanlığının verilerine göre 2019 yılında Türkiye'deki özel hastanelerdeki karma yoğun bakımlardaki ortalama VİP hızı ise 2,8'dir (9). Yapılan bu çalışmada bulunan VİP oranı, ulusal beklenen değerden daha yüksektir. Bunun nedeni de muhtemelen hastalarda ülser profilaksisi kullanım oranı, yaş ortalaması ve eşlik eden hastalık oranı gibi komorbid faktörlerin fazla olmasıdır. Yoğun bakımdaki hastaların ventilatör kullanım oranı; 2019 UHESA raporundaki ortalama değer olan %55'den daha düşük olarak saptanmıştır. Bu durumun hiç entübe edilmemiş veya ekstübe edilen hastaların daha yakın takibi için yoğun bakımımızda daha fazla süre kalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu çalışma retrospektif yapıldığı için VİP olgularında enfeksiyon kaynağı ve gelişim mekanizması hakkında güçlü değerlendirmeler yapılamamıştır.

Saptanan alt solunum yolu enfeksiyonu etkenlerine baktığımızda; *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık olmak üzere, tüm etkenlerin Gram negatif bakteriler olduğu görülmektedir. Türkiye'de 183 VİP'in değerlendirildiği bir çalışmada benzer şekilde en sık saptanan iki etkenin *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* olduğu gösterilmiştir (10). Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada en sık saptanan VİP etkeninin *A. baumannii* olduğu gösterilmiştir (15). *A. baumannii* ortam bakterisi olup, son 20 yıldır özellikle yoğun bakım enfeksiyonlarında sürekli öne çıkmaktadır. *K. pneumoniae* ise, özellikle yaşlılarda üst solunum yollarına sıklıkla kolonize olan dirençli, virülan bir bakteridir. Etkenlerin tamamının Gram negatif olması da hastane florasının baskın bir şekilde üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde kolonize olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, ikinci sıklıkta saptanan enfeksiyon tipi üriner

sistem enfeksiyonu olmuştur. Bir çalışmada üriner sistem enfeksiyon hızı 3,64 olarak bulunmuştur (16). Yapılan bu çalışmada katater ilişkili üriner sistem enfeksiyon hızı 0,3 saptanmış ve Türkiye ortalaması olan 0,8'den daha düşüktür. UHESA 2019 raporuna göre bulunan SIR değerimizin 1'den küçük olması, üriner enfeksiyon hızımızın beklenenden daha düşük olduğunu göstermektedir. Yoğun bakımda katater kaynaklı üriner sistem enfeksiyon oranının düşük bulunmasının en önemli nedeni enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin bir şekilde uygulanıyor olması ve yeterli yoğun bakım personelimizin bulunmasına bağlı olabilir. Ayrıca yatan her hastaya üriner katater yerleştirilmiş olmasının paydayı arttırarak, enfeksiyon oranının düşük bulunmasına neden olabilir. Bir çalışmada yoğun bakımda üriner katater kullanım oranının %99,2 olduğu bulunmuştur (17). Yapılan bu çalışmada üriner katater kullanım oranı ise %100 olduğu saptanmıştır. Bu oranın UHESA 2019'da bildirilen Türkiye ortalaması olan %91'den fazla olması nedeniyle yoğun bakımda idrar sondası takılması konusunda seçici olmalı ve endikasyon ortadan kalktığında sondanın hemen çıkarılmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Saptanan üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinden; en sık *Escherichia coli* ile enfeksiyon gelişmiş olduğunu görülmektedir ki bu beklenen bir sonuç olup, genel literatürle de uyumludur (17,18). Etkenlerin tamamının burada da Gram negatif bakterilerden oluşması, hastane florasının gastrointestinal sistemde baskın bir şekilde kolonize olmuş olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Bir çalışmada yoğun bakımda en sık saptanan enfeksiyonun kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (19). Başka bir çalışmada kan dolaşımı enfeksiyon hızı 4,42 olarak bulunmuş ve bu değer öngörülen ulusal enfeksiyon hızından fazla olduğu bildirilmiştir (20). UHESA 2019'da kan dolaşımı enfeksiyon hızı 1,1 ve santral katater kullanım oranı da %48 olarak saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada santral katater kullanım oranı ise %40 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en az saptanan enfeksiyon tipi kan dolaşımı enfeksiyonları olmuştur. Çalışma kapsamındaki süreçte sadece 5 adet kan dolaşımı enfeksiyonu saptanmış olması bizim de beklentimizin altındadır. Bunun en olası nedenlerinin; santral katater kullanım oranımızın düşük olması, katater takan personelin eğitilmiş olması ve kan dolaşımı enfeksiyonu tanısını koymadaki zorluklar olduğunu değerlendirilmiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonları tanısında klinik ve rutin laboratuvar bulgular (ateş, hipotansiyon, takipne, lökositoz/lökopeni, CRP yüksekliği gibi) özgül olmadığından güvenle kullanılamamaktadır. Bu yüzden genellikle kan kültür sonuçları esas alınarak tanı konmaya çalışılmaktadır. Kan kültüründe; üreme olmaması enfeksiyonu dışlamadığı gibi, her üreme de enfeksiyon tanısı koydurmaz ve kolonizasyon olabilir (21).

Çalışmada bazı kısıtlılıklar vardır. Öncelikle retrospektif bir çalışmadır. Veriler kayıtlarda olduğu kadarıyla değerlendirilmiştir. Ayrıca kan dolaşımı enfeksiyonlarının sayısı çok düşük saptanması, bununla ilgili yorum yapmayı zorlaştırmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada; yoğun bakımda en sık saptanan ve Türkiye ortalamasından daha yüksek saptanan enfeksiyon tipi VİP'tir. Üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyon hızları ise Türkiye ortalamasından daha düşük bulunmuştur. Hastane enfeksiyonları yoğun bakımda kalış süresini uzatan, hasta maliyetini arttıran ve bazı hastalarda ölüme neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Yoğun bakımdaki hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde ilk adım bunların tespit ve takip edilip verilerin paylaşılmasıdır. Her hastanenin kendi flora ve hasta özelliklerine göre tedavi planını belirlemesi önemlidir. Enfeksiyonların ve etkenlerinin ulusal verilerle karşılaştırılmasını ve etkin bir sürveyans yapılmasının, hastane enfeksiyonları ile olan mücadelede ileriye dönük alınabilecek önlemleri saptamada faydalı olabilecektir.

Teşekkür:

İstatistiksel analizlerde yardım eden Dr. Kadir Serkan YALÇIN, metnin düzenlenmesi ve özetin İngilizce diline çevirilmesi için Dr. Murat Bülent KÜÇÜKAY'a ve hastane enfeksiyon kontrol ekibine katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı:

Çalışma, Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma için Lokman Hekim Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan, 25/12/2019 tarih ve 2019/69 sayılı etik kurul onayı alındı.

Finansman veya Mali Destek:

Çalışmada herhangi bir finansman ya da mali destek yoktur.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar çıkar çatışması belirtmemektedirler.

Yazarların Katkısı:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı: RA, BAA
Verilerin toplanması ve işlenmesi: RA, BAA
Verilerin analizi ve yorumlanması: RA, BAA
Literatür araştırması: RA, BAA
Makalenin yazımı: RA, BAA
Kritik gözden geçirme: RA, BAA
Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: RA, BAA

1. Alp E, Damani N. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9 (10):1040-5.
2. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control.* 2008;36(9):e1-12.
3. World Health Organization. Health care-associated infections: fact sheet; 2014.WHO website https://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf. Published 2015. Accessed January 6, 2020.
4. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1991;100(2):439-44.
5. Tejada Artigas A, Bello Drona S, Chacón Vallés E, Muñoz Marco J, Villuendas Usón MC, Figueras P, Suarez FJ, Hernández A. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med.* 2001;29(2):304-9.
6. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O'Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Seguin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJ. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8): 665-71.
7. Tseng CC, Huang KT, Chen YC, Wang CC, Liu SF, Tu ML, Chung YH, Fang WF, Lin MC. Factors predicting ventilator dependence in patients with ventilator-associated pneumonia. *Scientific World Journal.* 2012;2012:547241.
8. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
9. Prof. Dr. Emine ALP MEŞE, Hem. Dilek ALTUN, Uzm. Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu. https://www.saglikpersoneli.com.tr/images/upload/2019_YIY_Raporu.pdf. Erişim.01.04.2021
10. Yesilbag Z, Seker YT. Epidemiology and the Risk Factors for Mortality in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med J Bakirkoy* 2020;16(3):309-16.
11. Costa RD, Baptista JP, Freitas R, Martins PJ. Hospital-acquired pneumonia in a multipurpose intensive care unit: one-year prospective study. *Acta Med Port.* 2019;32(12):746-53.
12. Palabıyık O, Ögütü A, Topta. Y. Yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni ve etken mikroorganizmalar: 2 yıllık retrospektif analiz. *J Turk Soc Intensive Care* 2016; 14(3): 80-5.
13. Araç E, Kaya Ş, Parlak E, Büyüktuna SA, Baran Aİ, Akgül F, Gökler ME, Aksöz S, Tartar AĞ, Tekin R, Yıldız Y, Günay E. Yoğun Bakım Ünitelerindeki Enfeksiyonların Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Nokta Prevalans Çalışması [Evaluation of Infections in Intensive Care Units: A Multicentre Point-Prevalence Study]. *Mikrobiyol Bulteni* 2019 ;53(4):364-73.
14. Gozel MG, Hekimoglu CH, Gozel EY, Batir E, McLaws ML, Mese EA. National Infection Control Program in Turkey: The healthcare associated infection rate experiences over 10 years. *Am J Infect Control.* 2021;49(7):885-92.
15. Bilici A, Karahocagil MK, Yapıcı K, Goktas U, Yaman G, Katı I, Akdeniz H, Sünnetçioğlu M, Menteş O, Sünnetçioğlu A. Ventilatör İlişkili Pnömoni Sıklığı Risk Faktörleri ve Etkenleri. *Van Med J.* 2012; 19(4): 170-6.
16. Alıcı Ö, Ağalar C, Öztürk S, Akgün N. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde İnvasiv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonları; 4 Yıllık Deneyim. *Bosphorus Med J.* 2014; 1(3): 114-8.
17. Durmaz, Ş. Coşkun, A. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonlarının İki Yıllık Süreçte Değerlendirilmesi. *Akd Med J* 2020; 6(3):341-5.
18. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Caratoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. Escherichia coli: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev.* 2016;40(4):437-63.
19. Balın ÖB, Şenol AA. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Hastane İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2017; 30(3): 108-13.

20. Kalem AA, Güner R, Kayaslan B, Hasanoğlu İ. Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde İnvaziv Araç İlişkili İnfeksiyon Hızları ve Standardize İnfeksiyon Oranları. FLORA 2020;25(2):228-35.
21. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without catheter removal. Lancet 1999;131:641-7.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Murat KAÇMAZ

Hatay Mustafa Kemal University
Faculty of Medicine, Haematology
Clinic, Hatay, Turkey

dr_muratcacmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi : Ağus 09, 2021

Received

Kabul Tarihi : Şub 03, 2022

Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01,2023

Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Kaçmaz M, İlhan G, Oktay G.

Clinical Outcomes of COVID-19
in Sickle Cell Patients in the
Hatay Province of Turkey
Akd Med J 2023; 9(1): 44-50

Murat KAÇMAZ

Hatay Mustafa Kemal University
Faculty of Medicine,
Haematology Clinic,
Hatay, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-1111-8605

Gül İLHAN

Hatay Mustafa Kemal University
Faculty of Medicine,
Haematology Clinic,
Hatay, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-1616-6358

Gönül OKTAY

Hatay Training and
Research Hospital,
Thalassemia Department,
Hatay, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-2996-4722

Clinical Outcomes of COVID-19 in Sickle Cell Patients in the Hatay Province of Turkey

Türkiye'nin Hatay İlinde Orak Hücre Hastalarında COVID-19'un Klinik Sonuçları

ABSTRACT

Objective:

The COVID-19 caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) can be mortal particularly due to respiratory system involvement and coagulopathy. On the other hand, respiratory system involvement and coagulopathy are among the major causes of mortality in sickle cell patients as well. There are conflicting results in the literature on the mortality rates caused by COVID-19 in sickle cell patients. For this reason, we aimed to show the course of COVID-19 in sickle cell patients.

Material and Method:

Our study was created from the data of 21 sickle cell patients in the adult age group who were infected with SARS-COV-2. The laboratory and imaging results of these patients were reviewed.

Result:

The median age of the patients in the study was 34 years and 57% of the patients were male. 72% (n:15) of the patients needed to be admitted to the hospital and three of them died. The CRP level in individuals who died was found to be statistically significantly higher (HR, 1.02; 95% CI, 1.01-1.03; p=0.049).

Conclusion:

In this patient group, the requirement for hospitalization has increased significantly and mortality rates have increased in comparison to the general population. Patients with a high CRP value should be monitored closely since they can have a fatal outcome.

Key Words :

Sickle Cell Disease, COVID-19, Fatal Outcome

ÖZ

Amaç:

SARS-COV-2'nin sebep olduğu COVID-19 özellikle solunum sistemi tutulumu ve koagülopati nedeniyle mortal olarak seyredilmektedir. Benzer şekilde orak hücre hastalarında da solunum sistemi ve koagülopati ilişkili ölüm mortalitenin önemli sebepleri arasında yer almaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda COVID-19'un orak hücre hastalarındaki mortalite oranları ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu sebepten dolayı orak hücre hastalarında COVID-19'un seyrini göstermeyi hedefledik.

DOI: 10.53394/akd.980857

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamız SARS-COV-2 ile enfekte olan erişkin yaş grubundaki 21 orak hücre hastasının verilerinden oluşturulmuştur. Bu hastaların laboratuvar ve görüntüleme sonuçları incelenmiştir.

Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların %57'si erkek cinsiyet olup medyan yaş 34 saptanmıştır. Hastaların %72'sinin (n:15) hastane yatış ihtiyacı gerekmiş olup 3 hasta hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybedenlerde CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır (HR, 1.02; %95 GA, 1.01-1.03; p=0.049).

Sonuç:

Normal popülasyona göre mortalite oranlarının arttığı bu hasta grubunda hastane yatış ihtiyacında belirgin şekilde artmıştır. Özellikle CRP değeri yüksek seyreden hastaların mortal seyredilmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler:

Orak Hücre Hastalığı, COVID-19, Ölümcül Sonuç

INTRODUCTION

A new type of Coronavirus, which caused respiratory tract infection and is currently named as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2), was detected in December 2019, in the Wuhan City of the People's Republic of China (1). According to the data of the World Health Organization, more than 127 million people have become infected with the coronavirus disease of 2019 (COVID-19) and more than 2.7 million of them have died, within the period between the onset of the outbreak till the day this article was written (2). Approximately 81% of patients infected with COVID-19 were shown to develop mild symptoms (either no pneumonia or mild pneumonia), 14% of them were shown to develop severe symptoms (shortness of breath, increased respiratory frequency 30/minute, O₂ saturations less than 92%, and more than 50% lung involvement) and 5% of them were shown to develop critical symptoms (respiratory failure, septic shock and multi-organ failure) (3). Additionally, it has been shown in many studies that COVID-19 progresses more severe in individuals with pre-existing chronic conditions, such as heart disease, diabetes, chronic kidney disease and pulmonary disease and that presence of such pre-existing chronic conditions increases the rates of hospitalization and mortality if these patients become infected with COVID-19 (4,5).

Sickle cell disease (SCD) is a hemoglobinopathy caused by a single amino acid change (β 6Glu \rightarrow Val) in the 6th codon of beta-globin gene. This disease is the most common hemoglobinopathy affecting millions of people worldwide and has a particularly high prevalence in sub-Saharan Africa, the Middle East, India and in the Mediterranean basin, which also includes Turkey and mainly the Hatay Province in Turkey (6). Abnormal hemoglobin produced in people with SCD polymerizes in the erythrocyte at low oxygen levels, causing ischemia and reperfusion damage in the microvascu-

lar system, resulting in vaso-occlusive crises and also in multiple organ damage later on. Additionally, inflammation, hypercoagulopathy and vasculopathy develop in patients with SCD, and the increased susceptibility to recurrent infections, especially pneumonia (7). Therefore, individuals with SCD have high mortality and morbidity and their average life expectancy is 43-54 years (8,9).

The viral infections that develop in patients with SCD have been shown to trigger vaso-occlusive crises (VOC), especially Acute Chest Syndrome (ACS), which is a condition associated with high mortality rates (10,11). COVID-19 causes multiple organ failure by causing cytokine storm, progressive intravascular activation and disseminated intravascular coagulation (DIC), especially in critically ill patients (12). In this respect, COVID-19 bears an important risk for patients with SCD, as do the other viral infections. However, there are only a few studies available in the literature on the effects of COVID-19 on patients with SCD and thus only limited information. In view of the foregoing, it is aimed in this study to investigate the effects of COVID-19 on the prognosis of the SCD and on the mortality of sickle cell patients through scrutinizing the clinical and laboratory findings and the treatment needs of 21 adult sickle cell patients with COVID-19.

MATERIAL and METHODS

This study was carried out as a retrospective study using the data of 21 SCD patients, who were infected with SARS-COV-2 and applied to either Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine Hematology Clinic or Hatay Public Hospital, both of which are located in the Hatay Province of Turkey, between October 2020 and December 2020. This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Hatay Mustafa Kemal University Ethics Committee (approval number:14/01/2021-01-22). All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

The COVID-19 diagnosis of these SCD patients were made based on the SARS-COV-2 positivity determined as a result of reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test carried out using the nasopharyngeal swab sample. The SCD patients, who were suspected of having been infected with based on clinical manifestation and imaging but tested negative for SARS-COV-2 based on the RT-PCR test, as well as the SCD carriers, were not included in the study. All of the 21 patients included in this study were in the adult age group. Hemoglobin electrophoresis and genotype records of 10 of these 21 patients could not be accessed, yet they were included in the study as their medical histories and clinical and laboratory findings clearly indicated SCD.

The complete blood counts and biochemical parameters of the patients (LDH (lactate dehydrogenase), CRP (C-Reactive Protein), Ferritin, and D-Dimer levels) as well as their imaging results were examined, and the clinical severity and

treatment needs of the patients were reviewed. Subsequently, these patients were categorized into four groups based on the severity of COVID-19, which are; asymptomatic cases, who were without clinical signs and symptoms; mild to moderate cases, who had symptoms of acute upper respiratory tract infection such as fever, fatigue, myalgia, cough, sore throat, runny nose and sneezing, or digestive symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea or non-hypoxic pneumonia; severe cases, who had symptoms such as dyspnoea and hypoxia (O2 saturations < 92%); and critical cases, who had symptoms such as acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, encephalopathy, shock, coagulopathy and life-threatening multi-organ failure with lung, heart, kidney and/or brain involvement(s).

Accordingly, the main goal of this study has been set to evaluate the complaints of the adult SCD patients with COVID-19 at the time they were admitted to the hospital, as well as their laboratory and imaging findings, VOC and ACS histories, hydroxyurea usage rates, hospitalization rates, whether they required oxygen and transfusion and the extent of this requirements, if any, whether they required intensive care and mechanical ventilation and the extent of this requirements, if any, and their mortality rates. All cases that were determined to have met the inclusion criteria, were analyzed thereafter.

RESULTS

The median age of the patient group included in this study was determined as 34 years. 57.1% (n:12) of the patients were male. 9 of the patients were determined to have Hgb SS, 2 of them were determined to have Hgb S-Beta genotype, whereas the genotype of the remaining 10 patients was unknown. 14.3% (n:3) of the patients died. It was determined that these 3 patients died within the first 2 days (range: 1-2 days) from their admission to the hospital. On the other hand, it was determined that the surviving patients stayed in hospital for a mean duration of 2 days (range:1-15 days). Patients age, gender and genotype information were not found to have been associated with their survival (Table I).

Table I : Age, gender and genotype information of the patients.

	Entire population N= 21	Survival		Univariable Cox Regression		
		Alive N= 18	Exitus N= 3	HR	%95CI	P
Age (years)	34(23-50)	33.5(23-50)	42(28-44)	1.04	0.91-1.19	0.592
Gender, n (%)						
Female	9(42.9)	9(50.0)	-	Ref		
Male	12(57.1)	9(50.0)	3(100.0)	39.58	0.10-1075.8	0.48
Genotype, n (%)						
Hb SS	9(42.9)	8(44.4)	1(33.3)	Ref		
Hb S Beta	2(9.5)	2(11.1)	-	0.43	0.01-18.38	0.992
Unknown	10(47.6)	8(44.4)	2(66.7)	0.75	0.06-9.46	0.826

Abbreviations: HbSS: Homozygous sickle cell disease, that is generally associated with a severe clinical picture, HbSB-thalassemia: compound heterozygous sickle cell thalassemia, that is generally associated with a mild clinical picture and is clinically indistinguishable from sickle cell disease, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, ref: Reference

Of the 21 patients included in the study group, 15 (72%) patients required hospitalization after having become infected with SARS-COV-2. In terms of severity of the COVID-19, 1 patient was assessed as an asymptomatic case, 12 patients were assessed as mild to moderate cases, 4 patients were assessed as severe cases, and the remaining 4 patients were assessed as critical cases. Of the 15 patients, who required hospitalization due to COVID-19, 8 patients required oxygen support. Additionally, 4 of these 8 patients required mechanical ventilation support and were transferred to intensive care unit (ICU). No correlation was found between patients' disease severity, the need for O2 support, ICU admission and mortality rates (Table II).

Table II: Disease severity, follow-up and treatment results of the patients.

	Entire population n=21	Survival		Univariable Cox Regression		
		Alive n=18	Exitus n= 3	HR	%95 CI	P
COVID-19 severity n(%)						
Asymptomatic	1(4.8)	1(5.6)	-	Ref	-	-
Mild to Moderate	12(57.1)	12(66.7)	-	0.95	0.01-2864.5	0.999
Severe	4(19.0)	4(22.2)	-	0.92	0.01-3135.6	0.999
Critical	4(19.0)	1(5.6)	3(100.0)	62.5	0.01-3582.5	0.898
Hospitalization, n (%)	15(71.4)	12(66.7)	3(100.0)	34.2	0.01-3117.2	0.706
Need for O2 support	8(38.1)	5(27.8)	3(100.0)	63.01	0.01-8651.9	0.394
Need for ICU, n (%)	4(19.0)	1(5.6)	3(100.0)	48.5	0.01-606.4	0.388
A history of hydroxyurea use, n (%)	16(76.2)	14(77.8)	2(66.7)	0.95	0.08-10.67	0.966
VOC (more than 3 times in the last 3 years), n (%)	7(33.3)	7(38.9)	-	0.03	0.01-47.8	0.462
ACS (in the last 3 years), n (%)	7(33.3)	7(38.9)	-	0.03	0.01-1038.6	0.507
Presence of painful VOC at the time of admission, n (%)	7(33.3)	5(27.8)	2(66.7)	2.87	0.25-32.18	0.392
Presence of ACS at the time of admission, n (%)	5(23.8)	2(11.1)	3(100.0)	371.4	0.01-1694.6	0.373
Erythrocyte transfusion, n (%)	8(38.1)	7(38.9)	1(33.3)	0.66	0.06-7.33	0.736
Erythrocyte exchange, n (%)	3(14.3)	2(11.1)	1(33.3)	2.47	0.22-27.350	0.461

Abbreviations: VOC: vaso-occlusive crisis, ACS: acute chest syndrome, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, ref: Reference

It was found that 76.2% (n:16) of the patients regularly used hydroxyurea. It was also found that 33.3% (n:7) of the patients suffered painful VOC more than three times per year in the last 3 years, which required their hospitalization, and that 33.3% (n: 7) had a history of ACS in the last 3 years. Additionally, it was determined that painful VOC was detected in 33.3% (n:7) of the patients at the time of their admission to the hospital, whereas ACS was detected in 23.8% (n:5) of the patients. Furthermore, it was determined that erythrocyte transfusion was performed in 38.1% (n:8) of the patients and that erythrocyte exchange was performed in 14.3% (n:3) of the patients (Table II).

In terms of their laboratory findings it was found that the increase in CRP levels was associated with mortality (HR, 1.02; 95% CI, 1.01-1.03; p=0.049) whereas no correlation was found between other laboratory findings and mortality. Analysis of the imaging findings of the patients indicated lung infiltration findings in the chest X-Rays of 4 patients and in computed tomography images of 12 patients (Table III).

Table III : Laboratory findings and imaging results of the patients.

	Reference Range	Entire population n=21	Survival		Univariable Cox Regression		
			Alive n=18	Exitus n=3	HR	%95 CI	p
Imaging Results							
X-ray	-	4(19.0)	2(11.1)	2(66.7)	6.28	0.56-70.17	0.136
CT	-	12(57.1)	9(50.0)	3(100.0)	39.58	0.01-1075.8	0.480
Laboratory Findings							
WBC, 10 ⁹ /L	3.8-10.6	13(3.7-71.2)	13.8(3.7-71.2)	13(8.5-38)	0.99	0.98-1.01	0.805
Lymphs, 10 ⁹ /L	1.00-4.80	2.2(0.2-42)	2.2(0.2-42)	4.0(8.9-9.9)	1.02	0.97-1.10	0.757
Hemoglobin, g/L	12.00-15.00	7.9(4.7-11)	8.1(4.7-11)	7.7(4.8-10.4)	1.02	0.58-1.76	0.970
CRP, mg/dL	<5	22(4.6-323)	13.6(4.6-209)	190(157-323)	1.02	1.01-1.03	0.049*
LDH, IU/L	<250	565(225-2042)	505.5(225-2042)	957(771-1128)	1.01	0.99-1.03	0.387
D-dimer, mg/mL	<500	2150(270-20000)	1885(270-9940)	>20000	1.00	0.99-1.01	0.420
Ferritin, ng/dL	24-336	1285(287-10700)	1208.5(287-10700)	4664.5(4485-4844)	1.00	0.98-1.03	0.381

Abbreviations: Hgb: hemoglobin, WBC: white blood cell count, Lymphs: Lymphocyte, LDH: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, CT: computed tomography, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, ref: Reference

DISCUSSION

A review of the literature revealed that there are only few studies available on sickle cell patients with COVID-19 and that most of these studies were based on case series (13-16). It was determined that patients of all ages were included in two of the three studies conducted in large patient groups and that sickle cell carriers were included in the third study. There are significant differences between the mortality rates reported in these studies (17-19). Hence in this study, it was decided to create a homogenous group of adult patients to determine the mortality rates in this group and to share the experience with regards to SCD patients with COVID-19.

In a study involving 4226 patients with COVID-19 among normal population both hospitalizations and the need for intensive care unit were observed to be at a low level in the adult age group and the respective mortality rate was found to be below 1% (20). There are reports in which it is stated that use of hydroxyurea due to beta chain-related diseases, such as SCD and beta thalassemia may be protective against COVID-19. Nevertheless the results of this study did not support the said hypothesis, since the rates of hospitalization, need for intensive care unit and mortality were found to be as high as 71.5%, 19% and 14% respectively, in the patient group, who were determined to have been using hydroxyurea, which made up 76% of all the patients included in this study. Analysis of the study findings indicated that most of the patients (57%) were male and interestingly that all 3 patients who died were also male and that 2 of these 3 patients have been receiving hydroxyurea treatment regularly. The SCD genotype of 2 of these 3 patients was unknown. Analysis of these 3 patients in terms of the severity of COVID-19 revealed that they were all assessed as critical cases having required intensive care units and mechanical ventilation. Additionally, it was determined that all of these 3 patients, who lost their lives, had ACS, and that 2 of them also had painful VOC in addition to ACS. Furthermore, it was determined that erythrocyte exchange was performed in 1 of these patients, that erythrocyte transfusion was performed in another 1 patient, whereas that none of the transfusion treatments could be administered to the 3rd patient as he died very quickly within hours (Table I-II).

SCD, which is a chronic inflammatory disease, can cause acute and chronic complications and damages to all organ systems. Particularly the damages it inflicts upon the respiratory system are very effective on mortality (21). In our investigation, it was also observed that, despite the presence of painful VOC in the foreground, mortality was related to ACS and CRP was found to be significantly higher in patients who died (HR, 1.02; 95% CI, 1.01-1.03; p=0.049). Ferritin, D-dimer and LDH levels were found to be quite high in patients with mortality, albeit not statistically significantly due to the small number of the patients included in the study, which was also emerged as the main limitation of this study. Our experience with patients who had a fatal course has shown that, if imaging and clinical progression are considered, switching to transfusion treatments before the need for an intensive care unit and mechanical ventilation can save lives in patients with laboratory findings (elevated CRP, Ferritin, D-dimer and LDH). Erythrocyte exchange would also be beneficial in these patients, nevertheless simple transfusions may also be administered instead if it is concluded that erythrocyte exchange would be a loss of time. Additionally, it has been reported that use of tocilizumab yielded positive results in this patient group (22,23).

It is well understood that SCD, which has a variable disease course, does not progress in all patients in the same way. While some patients suffer severe frequent episodes, others have only a minor illness. One of the scenarios in the study that drew our attention was that no mortality was observed in the patient groups with a history of VOC (7 patients were found to have a history of VOC) or with a history of ACS (7 patients were found to have a history of ACS). Because of this reason that SCD patients without a history of VOC and ACS has a much higher risk of mortality, if VOC, and particularly ACS, is caused by COVID-19. To date, although we don't know why COVID-19 is more deadly in persons with a milder history of sickle cell illness, we believe that due to the high mortality rate in patients with this background, greater attention should be paid.

Coagulopathy is one of the major causes of mortality in individuals with SCD who are infected with COVID-19. Effective anticoagulation is required in these patients unless there is any contraindicated situation due to the coagulopathy caused by both SCD and COVID-19. Of the 21 patients included in this study, the 3 patients that died were found to have D-dimer levels above 20.000 mg/mL despite having received full-dose anticoagulant therapy in the form of low-molecular-weight heparin. The reason for the said high D-dimer levels in this patient group may be attributed to coagulopathy caused by complex multifactorial causes that stemmed from COVID-19, SCD and ACS (24-27).

CONCLUSION

In conclusion, despite the small number of patients in our study, we found that in sickle cell patients with COVID-19, the requirement for hospitalization increased proportionally. We found that mortality increased significantly in individuals with a high CRP value. We found that LDH, Ferritin, and D-dimer values were high in patients who had a fatal course, despite the fact that we couldn't show this statistically. Finally, we believe that the history of SCD disease influences mortality.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Hatay Mustafa Kemal University Ethics Committee (approval number:14/01/2021-01-22).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration

Author Contributions:

Concept – M.K., G.İ.; Design – M.K., G.İ., G.O.; Supervision – G.İ.; Resources – M.K., G.O.; Materials - M.K., G.O.; Data Collection and/or Processing – M.K., G.O.; Analysis and/ or Interpretation – M.K., G.İ., G.O.; Literature Search – M.K.; Writing Manuscript - M.K.; Critical Review – M.K., G.İ., G.O.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

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

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard Web site <https://covid19.who.int/> (accessed March 2021).
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
4. Tisminetzky M, Delude C, Hebert T, Carr C, Goldberg RJ, Gurwitz JH. Age, Multiple Chronic Conditions, and COVID-19: A literature review [published online ahead of print, 2020 Dec 24]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;glaa320.
5. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003321.
6. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun*. 2010;1:104.
7. Abdulrahman A, Wael M, AlAmmadi F, Almosawi Z, Alsheroqi R, Abduljalil M, et al. Is sickle cell disease a risk factor for severe COVID-19 outcomes in hospitalized patients? A multicenter national retrospective cohort study [published online ahead of print, 2021 Feb 10]. *EJHaem*. 2021;10.1002/jha2.170.
8. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915374.
9. Paulukonis ST, Eckman JR, Snyder AB, Hagar W, Feuchtbaum LB, Zhou M, et al. Defining Sickle Cell Disease Mortality Using a Population-Based Surveillance System, 2004 through 2008. *Public Health Rep*. 2016;131(2):367-75.
10. Van Tuijn CF, Nur E, van Beers EJ, Zaaier HL, Biemond BJ. Acute chest syndrome in sickle cell disease due to the new influenza A (H1N1) virus infection. *Am J Hematol*. 2010;85(4):303-4.
11. George A, Benton J, Pratt J, Kim MO, Kalinyak KA, Kalfa TA, et al. The impact of the 2009 H1N1 influenza pandemic on pediatric patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):648-53.
12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43.
13. Beerkens F, John M, Puliafito B, Corbett V, Edwards C, Tremblay D. COVID-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient. *Am J Hematol*. 2020;95(7):E154-E156.
14. Nur E, Gaartman AE, van Tuijn CFJ, Tang MW, Biemond BJ. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Am J Hematol*. 2020;95(6):725-6.
15. Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, Molokie RE, Gordeuk VR, Han J. COVID-19 infection in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2020;189(5):851-2.
16. AbdulRahman A, AlAli S, Yaghi O, Shabaan M, Otoom S, Atkin SL, et al. COVID-19 and sickle cell disease in Bahrain. *Int J Infect Dis*. 2020;101:14-6.
17. Panepinto JA, Brandow A, Mucalo L, Yusuf F, Singh A, Taylor B, et al. Coronavirus Disease among Persons with Sickle Cell Disease, United States, March 20-May 21, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(10):2473-6.
18. Arlet JB, de Luna G, Khimoud D, Odièvre MH, de Montalembert M, Joseph L, et al. Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience [published correction appears in *Lancet Haematol*. 2020 Sep;7(9):e635]. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e632-e4.
19. Balanchivadze N, Kudirka AA, Askar S, Almadhoun K, Kuriakose P, Fadel R, et al. Impact of COVID-19 Infection on 24 Patients with Sickle Cell Disease. One Center Urban Experience, Detroit, MI, USA. *Hemoglobin*. 2020;44(4):284-9.

20. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12):343-6.
21. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sick cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2019;14(7):1051-64.
22. Allison D, Campbell-Lee S, Crane J, Vidanovic V, Webb S, Fraidenburg D, et al. Red blood cell exchange to avoid intubating a COVID-19 positive patient with sickle cell disease?. *J Clin Apher.* 2020;35(4):378-81.
23. De Luna G, Habibi A, Deux JF, Colard M, Pham Hung d'Alexandry d'Orengiani AL, Schlemmer F, et al. Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with tocilizumab. *Am J Hematol.* 2020;95(7):876-8.
24. Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Nelson JA, Lanzkron S. Venous thromboembolism in adults with sickle cell disease: a serious and under-recognized complication. *Am J Med.* 2013;126(5):443-9.
25. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-7.
26. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
27. Alsayegh F, Mousa SA. Challenges in the Management of Sick Cell Disease During SARS-CoV-2 Pandemic. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620955240 .

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Ufuk DEMİREL
Bulent Ecevit University,
Faculty of Health Science,
Nursing Department
Zonguldak, Turkey

uudemirel@gmail.com

Geliş Tarihi : Eylül 09, 2021
Received

Kabul Tarihi : Şubat 26, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as

Erdogan Z, Kurcer MA, Demirel U.
The Use of Complementary and
Integrative Health Approaches in
Patients with Behçet Disease and
Its Relationship with Quality of Life

Akd Med J 2023; 9(1): 51-59

Zeynep ERDOĞAN
Bulent Ecevit University,
Ahmet Erdoğan Vocational
School of Health Services,
Nursing Department,
Zonguldak, Turkey
ORCID ID: 0000-0002-7298-7559

Mehmet Ali KURCER
Bulent Ecevit University,
Faculty of Medicine,
Public Health Department,
Zonguldak, Turkey
ORCID ID: 0000-0003-2672-1079

Ufuk DEMİREL
Bulent Ecevit University,
Faculty of Health Science,
Nursing Department
Zonguldak, Turkey
ORCID ID: 0000-0002-8630-8203

The Use of Complementary and Integrative Health Approaches in Patients with Behçet Disease and Its Relationship with Quality of Life

Behçet Hastalığı Olan Hastalarda Tamamlayıcı ve Bütünleyici Sağlık Yaklaşımlarının Kullanımını ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

ABSTRACT

Objective:

This study aims to determine the effect of common symptoms on Quality of Life (QoL) in patients with Behçet Disease (BD) and complementary and integrative health approaches used by patients to cope with these symptoms.

Methods:

The population of this descriptive study consisted of all patients with BD (n = 330) who are registered with the Behçet's Disease and Familial Mediterranean Fever Patients Association. The data were collected by the researcher and the president of the association, via an online form between 31.08.2020-06.12.2020. The sample consisted of all patients with BD who met the inclusion criteria (n=247). The data were collected using the Patient Information Form, and Behçet's Disease Quality of Life Scale (BDQoL).

Results:

Joint involvement, rectal bleeding, eye involvement, number of attacks, and disease activity are determinants of 42.5% in affecting QoL ($R^2 = 0.425$, $p < 0.001$). 37.5% of patients with BD have been using CIHA for the last 1 year. They use black mulberry molasses (32%), coriander (9.3%), and thyme juice mouthwash (4%) for oral aphthous, wet cupping (24%), and St. John's wort oil (19%) for genital wounds among CIHA methods.

Conclusion:

The decisive factor in the use of CIHA in patients with BD was to have genital wounds or loss of sensation in the arm. Therefore, the results of this study are important in terms of leading to further experimental studies to determine the CIHA to be used for symptoms in patients with BD.

Key Words:

Behçet's Disease, Symptom, Complementary and integrative health approaches, Quality of life

ÖZ

Amaç:

Bu çalışma, Behçet Hastalığı (BH) olan bireylerde, sık görülen semptomların yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek ve hastaların bu semptomlarla baş etmek için kullandıkları tamamlayıcı ve bütünleyici sağlık yaklaşımlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntem:

Tanımlayıcı olarak yapılan bu araştırmanın evrenini Behçet ve Ailevi Akdeniz Ateşi Hastaları Derneği'ne kayıtlı, Behçet Hastalığı olan tüm hastalar oluşturmuştur (n:330). Veriler, 30.08.2020- 06.12.2020 tarihleri arasında araştırmacı ve dernek başkanı tarafından online form ile toplanmıştır. Örneklem kriterlerini karşılayan tüm Behçet hastaları, araştırmanın örneklemini oluşturdu. Veriler Hasta Bilgi Formu ve Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (BDQoL) kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular:

Eklem tutulumu, rektal kanama, göz tutulumu, atak sayısı ve hastalık aktivitesi, yaşam kalitesini %42,5 oranında etkileyen faktörlerdir ($R^2=0.425$, $p<0.001$). BH olan hastaların %37,5'i son 1 yıldır tamamlayıcı ve bütüncüleyici sağlık yaklaşımlarını kullanmaktadır. Tamamlayıcı ve bütüncüleyici sağlık yaklaşımlarında ağız yaraları için; karadut pekmezi (%32), kişniş (%9,3) ve kekik suyu gargarası (%4), genital yaralar için; yaş hacamat (%24) ve sarı kantaron yağı (%19) kullanılıyor.

Sonuç:

BH olanlarda tamamlayıcı ve bütüncüleyici sağlık yaklaşımları kullanımında belirleyici faktör, kolda his kaybı ya da genital yara olmasıdır. Bu nedenle, bu çalışmanın sonucu, BH olan hastalarda semptomlar için kullanılan tamamlayıcı ve bütüncüleyici sağlık yaklaşımlarının belirlenmesinde daha ileri deneysel çalışmalara yol göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler:

Behçet Hastalığı, Semptom, Tamamlayıcı ve bütüncüleyici sağlık yaklaşımları, Yaşam kalitesi

INTRODUCTION

Behçet's disease (BD), which was first identified by Prof. Dr. Hulusi Behçet in 1937 and entered the world literature, is a chronic, inflammatory, multisystem health problem characterized by exacerbations and remissions, venous and arterial involvement, and classified under primary vasculitis (1-4). According to the diagnostic criteria of the International Study Group of Behçet's Disease, the diagnosis of BD is made with the concomitant of at least two of the findings of recurrent oral aphthous, genital ulceration, eye lesions, skin lesions and positive resulted pathergy test in addition to recurrent oral aphthous that cannot be explained by any other clinical reason (5). BD, which can be seen all over the world and in almost every race, is quite common in the northern hemisphere and in countries that are strikingly on the historical 'Silk Road' such as Turkey, Iran and the Far East (Japan, China, Korea). BD is most frequently seen in Turkey in the world. The prevalence ranges between 370-420 per hundred thousand in Turkey (6,7). The studies show that its prevalence is 13.5/100.000 in Japan, 1/100.000 in England, 1.67/10.000 in Iran, 1.7/10.000 in Iraq, 2/10.000 in Saudi Arabia, and 1.4/10.000 in China (8,9).

BD, due to the fact that it occurs at the age of 20-40 when life is most active, has multisystem organ involvement, and has

high morbidity and mortality, besides deterioration in quality of life, it also brings workforce losses (8,10-15). Among the most important factors affecting the QoL in BD are joint involvement that causes tiredness, disability and pain, painful genital ulcers that affect body image and sexual life, recurrent oral aphthous, skin lesions, eye involvement, anxiety and depression due to immunosuppressive therapy and the disease (8,10-16). Health-related QoL evaluation helps doctors and nurses in applying clinical practices effectively, making appropriate treatment decisions for the patient, determining the patient's social, emotional and physical needs, and improving the quality of care by considering the patient holistically (8,17-19). Therefore, it is important to maintain a multidisciplinary approach in BD which is a multi-systemic disease. Since the BD is a disease of unknown etiology, there is no specific treatment. The treatment generally involves immunosuppressives, anti-inflammatory drugs, and steroid agents, but the treatment effect is not very satisfactory. For this reason, especially moderate and severe patients with BD may seek Complementary and Integrative Health Approaches (CIHA) to treat the undesirable side effects of medicinal drugs, strengthen the immune system, reduce the likelihood of recurrence of symptoms, symptom management, maintain well-being, and also treat the root causes of the disease (20-22).

The literature shows that there are many studies evaluating QoL in BD (1,8,10-13,15,16) however, there are no studies on the use of CIHA in these patients. Only one meta-analysis study was found on herbal therapy in Behçet's disease (21). Therefore, this study aims to determine the effect of common symptoms on QoL in BD and the CIHA used by BD to cope with these symptoms.

METHODS**Participants****Design, Setting, and Sample**

The population of this descriptive study consisted of all Behçet patients (n = 330) who are registered with the Behçet's Disease and Familial Mediterranean Fever Patients Association. The sample consisted of all patients with BD (n = 247) over the age of 18, who agreed to participate in the study, no communication problem, and who met the diagnostic criteria proposed at the International Study Group of Behçet's Disease (International Study Group for Behçet's Disease, Criteria for diagnosis of Behçet's disease) and diagnosed with Behçet's disease by a specialist doctor. The data were collected by the researcher and the president of the association, via an online form between 31.08.2020-06.12.2020, as it coincided with the peak of the covid 19 outbreak. Each patient was informed about the study and consent was taken from the patients. Patients' personal rights and private information are protected. Volunteerism was taken as the basis for patients' participation in the study. The rate of participation in the study was 86.66%. We ran the study according to the Helsinki Declaration (World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects).

Data collection

The data were collected using the Patient Information Form consisting of 20 questions including sociodemographic data (age, gender, economic status, marital status), disease-related characteristics (Presence of another chronic disease, regular drug use, duration of disease, disease attack, disease active) and the use of CIHA, CIHA methods they used to cope with the symptoms, and Behçet's Disease Quality of Life Scale (BDQoL). Gillworth et al. developed the BDQoL in 2004 in order to measure the QoL of the last month in patients with BD (23). BDQoL consists of 30 expressions with "yes" and "no" answer options. BDQoL has a negative evaluation, in other words, if the patient thinks that the statement on the scale is appropriate for their condition and marks the 'yes' option for that statement, it means that Behçet's disease affects that aspect of their life negatively. Each 'yes' answer takes 1 point, and 'no' answers take no point in the evaluation, and BDQoL total score ranges between 0-30. 0 represents the best, 30 represents the worst QoL. As the score increases, QoL decreases. Erdoğan and Pinar (2009) made the Turkish validity and reliability of the scale and the Cronbach alpha internal consistency coefficient was found to be 0.95 (17). In our study, the Cronbach alpha value of the BDQoL was found to be 0.93.

Ethical Considerations

Before the study, a permission dated 05/06/2020 with the protocol number 805 was taken from the University Human Research Board of Ethics. Each patient was informed about the study and consent was taken from the patients. We ran the study according to the Helsinki Declaration (World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects, Zonguldak Bulent Ecevit University).

Statistical Analysis

Data was evaluated using the SPSS 16.0 program and after the skewness and kurtosis values exhibited the conditions of normal distribution, data was evaluated using percentages, mean values, standard deviation, chi-square test, the t test, ANOVA and linear regression analysis.

RESULTS

Table I shows the QoL scores of patients with BD according to their sociodemographic characteristics. No statistically significant difference was found between the QoL scores of the patients with a mean age of 37.4 ± 5.62 according to sociodemographic characteristics ($p > 0.05$).

Table I: Distribution of Quality of Life Scores According to Socio-Demographic Features (n = 247).

Socio-Demographic Features	n	%	BD-QoL (Avg \pm SD)	p
Age groups	144	(58.5)	8.64 \pm 3.15	0.98
18-39	103	(41.5)	8.75 \pm 4.01	
40 and above			t: 0.128	
Income rate			8.96 \pm 3.07	0.96
Low	31	(12.6)	9.03 \pm 4.14	
Average	185	(74.9)	9.29 \pm 2.42	
High	31	(12.6)	F: 0.032	
Profession			9.03 \pm 4.01	p: 0.87
Housewife	35	(14.2)	10.73 \pm 4.43	
Retired	18	(7.3)	8.36 \pm 4.17	
Private Sector Employee	80	(32.5)	9.71 \pm 4.50	
Public Employee	48	(19.5)	9.35 \pm 6.45	
Self-Employed	15	(6.1)	9.07 \pm 4.31	
Unemployed	26	(10.6)	8.67 \pm 4.28	
Other	25	(9.8)	F: 1.180	
Educational Background			8.63 \pm 4.34	p: 0.77
Elementary School	68	(27.5)	9.31 \pm 4.16	
High School	79	(32.0)	9.26 \pm 5.42	
University	86	(34.8)	7.80 \pm 4.73	
Postgraduate	14	(5.7)	F: 0.360	
Marital status	191	(77.3)	9.09 \pm 4.14	p: 0.13
Married	56	(22.7)	8.74 \pm 4.86	
Single			t: 0.376	

t: t test F: ANOVA

Table II shows the distribution of the QoL scores of the patients according to the characteristics related to the disease. Table II shows that the clinical symptoms such as genital wound ($p = 0.003$), erythema nodosum ($p = 0.001$), joint involvement ($p < 0.0001$), tiredness ($p < 0.0001$), nausea or vomiting ($p = 0.03$), diarrhea ($p = 0.001$), rectal bleeding ($p < 0.0001$), loss of sensation and weakness in arm ($p < 0.0001$) and leg ($p < 0.0001$), eye involvement ($p < 0.0001$), having an attack in the past year ($p < 0.0001$), number of attacks ($p = 0.001$) and disease activity ($p < 0.0001$) have the most statistically significant affect on QoL. The study found that the clinical symptoms such as presence of another chronic disease, duration of the disease, regular drug use, mouth sore, and headache do not make a statistically significant difference on QoL ($p > 0.05$).

Table II: Distribution of Quality of Life Scores According to Disease-Related Characteristics (n = 247).

Disease Characteristics	n (%)	BD-QoL (Avg ± SD)	p
Presence of another chronic disease	86 (34.8)	13.06 ± 5.08	0.26
Yes	161 (65.2)	11.43 ± 5.01	
No		t: 1.223	
Duration of disease	16 (6.5)	10.40 ± 4.76	0.46
1 year and less	44 (17.9)	12.61 ± 3.96	
2-5 years	79 (32.1)	9.87 ± 4.45	
6-10 years	108 (43.5)	13.04 ± 4.10	
11 years and more		F: 1.88	
Regular drug use	170 (68.8)	12.47 ± 4.05	0.22
Yes	77 (31.2)	10.89 ± 3.51	
No		t: 1.063	
Mouth sores	189 (76.5)	12.21 ± 4.21	0.41
Yes	58 (23.5)	11.14 ± 4.68	
No		t: 0.814	
Genital wound	88 (35.6)	14.42 ± 6.06	**0.003 [†]
Yes	159 (64.4)	10.65 ± 6.89	
No		t: 3.057	
Erythema nodosum	77 (31.2)	14.32 ± 5.70	**0.001 [†]
Yes	170 (68.8)	9.85 ± 5.12	
No		t: 3.423	
Joint involvement	191 (77.3)	13.61 ± 5.71	**0.0001 [†]
Yes	56 (22.7)	6.02 ± 2.92	
No		t: 5.835	
Tiredness	223 (90.3)	12.57 ± 5.21	**0.0001 [†]
Yes	24 (9.7)	6.33 ± 2.72	
No		t: 3.568	
Nausea or vomiting		14.35 ± 4.59	*0.03 [†]
Yes	61 (24.7)	11.26 ± 4.15	
No	186 (75.3)	t: 2.721	
Diarrhea		14.50 ± 6.90	**0.001 [†]
Yes	86 (34.8)	10.64 ± 4.24	
No	161 (65.2)	t: 3.505	
Rectal bleeding		16.71 ± 5.39	**0.0001 [†]
Yes	37 (15.0)	11.35 ± 4.10	
No	210 (85.0)	t: 3.615	
Loss of sensation and weakness in the arm		15.28 ± 6.24	**0.0001 [†]
Yes	123 (49.8)	8.78 ± 3.50	
No	124 (50.2)	t: 6.197	
Loss of sensation and weakness in the leg		14.77 ± 7.19	**0.0001 [†]
Yes	122 (49.4)	9.20 ± 3.05	
No	125 (50.6)	t: 5.567	
Eye involvement		14.55 ± 6.50	**0.0001 [†]
Yes	94 (38.1)	10.11 ± 3.78	
No	153 (61.9)	t: 3.534	
Yes	145 (58.7)	12.23 ± 4.84	
No	102 (41.3)	t: 1.270	
Have you had an attack related to your disease in the last year?		13.55 ± 4.03	**0.0001 [†]
Yes	137 (55.5)	10.06 ± 4.27	
No	110 (44.5)	t: 3.595	
How many attacks related to your disease have you had in the last year?		10.89 ± 3.11	**0.001 ^h
0-2 attacks	146 (71.7)	12.53 ± 4.18	
3-5 attacks	59 (23.9)	16.30 ± 5.63	
6 attacks and more	42 (17.0)	F: 5.426	
Is your disease active now?		13.53 ± 5.21	**0.0001 [†]
Yes	177 (36.3)	8.09 ± 2.89	
No	70 (14.3)	t: 3.975	
BD-QoL Total score	13.96 ± 4.13		

Avg ± SD

*p < 0.05; **p < 0.001; † t test; ^h: ANOVA

The results of multiple regression analysis used to examine the variables affecting the QoL shows that joint involvement, rectal bleeding, eye involvement, number of attacks, and disease activity affect the QoL at a deterministic rate of 42.5% (R² = 0.425, p < 0.001) (Table III).

Table III: Examination of Quality of Life via Regression Analysis According to Disease Characteristics.

	BD-QoL			
	B	Beta	t	p
Constant	33.013		10.474	0.0001
Genital ulceration	-0.900	-0.083	-1.270	0.206
Erythema nodosum	-1.078	-0.097	-1.542	0.125
Joint involvement	-2.988	-0.245	-3.407	**0.001
Tiredness	-1.847	-0.113	-1.631	0.105
Nausea and vomiting	-0.256	-0.020	-0.307	0.759
Diarrhea	-1.224	-0.113	-1.681	0.095
Rectal bleeding	-2.622	-0.164	-2.388	*0.018
Weakness in the arm	-1.231	-0.118	-1.563	0.120
Weakness in the leg	-0.532	-0.051	-0.681	0.497
Eye involvement	-2.159	-0.200	-3.279	**0.001
Presence of attack	-0.320	-0.031	-0.408	0.684
Number of attacks	-0.319	0.146	2.144	*0.034
Disease activity	-1.338	0.765	-1.748	*0.041
R=0.652 R ² =0.425 F=9.155 p<0.0001				
R = regression coefficient	*p	<0.05;	**p	<0.0

37.5% of the patients have been using CIHA for the last 1 year. Table IV shows CIHA usage and CIHA methods according to common clinical symptoms of BD. The study shows that BP with the symptoms of genital wounds (p = 0.01), rectal bleeding (p = 0.04), and loss of feeling in arm (p = 0.007) statistically used more CIHA (Table IV).

Table IV: CIHA's Used by Patients with BD According to Clinical Symptoms.

Symptom	Yes (n, %)	No (n, %)	p-value	CIHA's Used (n, %)
Yes/No	42 (47.7)	46 (52.3)	*0.01 [†]	St. John's wort oil 8 (19.0)
	51 (32.0)	108 (68.0)		Baticonol 6 (14.3) Olive oil 8 (19.0) Acupuncture 3 (7.1) Bioenergy 2 (4.7) Ozone 2 (4.8) Molasses-flour mix 1 (2.4)
Erythema nodosum	31 (40.3)	46 (59.7)	0.56	Mulberry molasses 12 (39.0)
	62 (36.5)	108 (63.5)		Cupping 7 (23.0) St. John's wort oil 9 (28.0) Leech 3 (10.0)
Tiredness	83 (32.7)	140 (62.8)	0.69	Reiki 4 (5.0)
	10 (41.7)	14 (58.3)		Bioenergy 3 (4.0) Acupuncture 6 (7.0) Honey 40 (48.0) Ozone 4 (5.0) Propolis 15 (18.0) Cupping 11 (13.0)
Nausea-vomiting	19 (31.1)	42 (68.9)	0.22	Thyme 4 (21.0)
	74 (39.8)	112 (60.2)		Lemon 6 (32.0) Reiki 2 (11.0) Cupping 2 (11.0) Kefir 2 (11.0) Mint 3 (14.0)
Yes/No	68 (35.6)	123 (64.4)	0.21	Cupping 11 (15.5)
	25 (44.6)	31 (55.4)		Hot spring 6 (9.0) Mulberry molasses 5 (8.0) Turmeric capsule 4 (6.0) Bioenergy 4 (7.0) Okra seeds 3 (5.0) Applying black seed oil 2 (3.0) Apply a mixture of black seed oil and roship 2 (3.0) Dandelion 3 (4.0) Ozone 3 (4.0) Sweetgum 2 (3.0) Lemon-garlic cure 5 (8.0) Soaking feet in rock salt 1 (1.5) Cabbage and sycamore leaf mix 4 (7.0) St. John's wort oil 4 (7.0) Nettle 3 (4.0) Leech 3 (4.0) Acupuncture 3 (4.0)
Joint involvement	68 (35.6)	123 (64.4)	0.21	Cupping 11 (15.5)
	25 (44.6)	31 (55.4)		Hot spring 6 (9.0) Mulberry molasses 5 (8.0) Turmeric capsule 4 (6.0) Bioenergy 4 (7.0) Okra seeds 3 (5.0) Applying black seed oil 2 (3.0) Apply a mixture of black seed oil and roship 2 (3.0) Dandelion 3 (4.0) Ozone 3 (4.0) Sweetgum 2 (3.0) Lemon-garlic cure 5 (8.0) Soaking feet in rock salt 1 (1.5) Cabbage and sycamore leaf mix 4 (7.0) St. John's wort oil 4 (7.0) Nettle 3 (4.0) Leech 3 (4.0) Acupuncture 3 (4.0)
Headache	53 (36.6)	92 (63.4)	0.97	Cupping 9 (17.0)
	40 (39.2)	62 (60.8)		Peppermint oil 8 (15.0) Olive oil laurel mix 8 (15.0) Rosemary 8 (15.0) Hot spring 6 (11.5) Vicks 6 (11.5) Bioenergy 4 (7.5) Sugar-free coffee 4 (7.5)
Diarrhea	33 (38.4)	53 (61.6)	0.86	Quince seed 5 (15.0)
	60 (37.3)	101 (62.7)		Blackberry leaves, 5 (15.0) Rosehip, 8 (24.0) Ginger 8 (24.0) Black pepper 7 (22.0)
Rectal bleeding	84 (40.0)	126 (60.0)	*0.04 [†]	Honey 7 (25.0)
	9 (24.3)	28 (75.7)		Cinnamon 4 (14.0) Banana 7 (25.0) Kefir 6 (22.0) Green tea 4 (14.0)
Loss of sensation and weakness in arms	57 (45.9)	67 (64.1)	**0.007 [†]	Cupping 7 (20.0)
	36 (29.2)	87 (70.8)		Exercise 3 (8.0) Hot Spring 7 (20.0) Black seed oil 11 (30.0) Hirotherapy (Leech therapy) 4 (11.0) Acupuncture 2 (5.5) Bioenergy 2 (5.5)
Loss of sensation and weakness in legs	42 (34.4)	80 (65.6)	0.31	Cupping 7 (17.0)
	51 (40.8)	74 (59.2)		Exercise 11 (26.0) Hot Spring 9 (21.0) St. John's wort oil 4 (9.5) Leech 4 (9.5) Acupuncture 3 (7.5) Reiki 4 (9.5)
Eye involvement	38 (40.4)	56 (59.4)	0.48	Acupuncture 7 (18.0)
	55 (35.9)	98 (64.1)		Reiki 4 (11.0) Cupping 14 (37.0) Bioenergy 5 (13.0) Pollen-propolis 5 (14.0)

The results of multiple regression analysis examined the clinical symptoms affecting the use of CIHA according to clinical symptoms show that the loss of sensation in the arm and the genital wound have a determinative affect on the use of CIHA at a rate of 0.07% ($R^2 = 0.070$, $p = 0.005$) (Table V). The study shows that BP use CIHA such as black mulberry molasses (32.0%), carbonated water (14.6%), alum (9.3%), coriander (9.3%), pollen-propolis mixture (5.3%) and thyme juice mouthwash for oral aphthous (4%), wet cupping (24.0%), St. John's wort oil (19.0%), olive oil (19.0%), baticonol and water (14.3%) and leech therapy (4.7%) for genital wounds, mulberry molasses (39.0%), wet cupping (23.0%), St. John's wort oil (28.0%) and leech (10.0%) for erythema nodosum, honey (48.0%), propolis (18.0%), wet

cupping (13.0%), acupuncture (7.0%), Reiki (5.0%) and bioenergy (4.0%) for fatigue, lemon (32.0%), thyme (21.0%) and mint (14.0%) for nausea and vomiting, wet cupping (15.5%), hot spring (9.0%), mulberry molasses (8.0%), lemon-garlic cure (8.0%), cabbage and sycamore leaf mixture (7.0%), St. John's wort (7.0%), okra seeds (5.0%) and dandelion (4.0%) for joint involvement, wet cupping (17.0%), peppermint oil (15.0%), olive oil-laurel mixture (15.0%) and rosemary (15.0%) for headache, quince seed (15.0%), rosehip (24.0%), black pepper (22.0%) and blackberry leaves (15.0%) for diarrhea, honey (25.0%), cinnamon (14.0%), banana (25.0%) and kefir (22.0%) for rectal bleeding, wet cupping (20.0%), hot spring (20.0%), black seed oil (30.0%) and leech therapy (11.0%) for loss of sensation and weakness in the arm, exercise (26.0%), hot spring (21.0%), wet cupping (17.0%) and acupuncture (7.5%) for loss of sensation and weakness in the leg, wet cupping (37.0%), acupuncture (18.0%) and bioenergy (13.0%) methods for eye involvement (Table IV).

Table V: Investigation of Use of CIHA According to Clinical Symptoms with Regression Analysis.

	Use of CIHA			
	B	Beta	t	p
Constant	1.840		9.424	< 0.0001
Genital ulcer	0.180	0.178	2.854	**0.005
Rectal bleeding	-0.137	-0.101	-1.612	0.108
Weakness and loss of sensation in the arm	-0.173	-0.178	-2.842	**0.005

$R = 0.264$ $R^2 = 0.070$ $F = 6.078$ $p = 0.001$

DISCUSSION

Evaluation of the QoL of patients with BD with disease-specific scales such as BD-QoL is valuable since it enables the comparison of the QoL in patients living in different cultures, determination of common factors affecting the QoL in these patients, and ultimately the possibility of creating a common strategy to reduce negative factors. This study is the first to examine the CIHA used by patients with BD to cope with symptoms and their relationship with QoL. Therefore, it will be instrumental in filling the gaps in this area and will shed light on new studies to be conducted on patients with BD.

BD, which is a chronic disease, adversely affects the physical and mental health, and the QoL of the patient due to both multisystem organ involvement, and high morbidity and mortality, and physical disabilities (8,10,11). Especially, clinical findings seen in patients with BD chronic and multi-systemic involvement affect QoL negatively. Recurrent and painful oral aphthous cause eating problems, and painful genital ulcers cause negative perception of body image difficulties/unhappiness/dissatisfaction in sexual intercourse, and negative perception of body image (8,10,11). Eye involvement and loss of vision cause significant morbidity and loss of workforce, and joint involvement causes pain, limitation of movement and loss of workforce, which negatively affects QoL.

When QoL was evaluated according to clinical symptoms in

this study, although oral aphthous and headache were common symptoms, it did not affect QoL. Other symptoms such as genital wound, erythema nodosum, joint involvement, tiredness, nausea or vomiting, diarrhea, rectal bleeding, loss of sensation and weakness in legs and arms, and ocular involvement affected QoL at a statistically significant level. According to the studies conducted, the clinical findings that seem to be the most important factors that negatively affect the QoL, include tiredness (8,24,25), genital ulcers (8,11), joint involvement (1,8,11,25) and ocular involvement (8,11,13,25) similar to our study. Results of the regression analysis showed that especially joint involvement, rectal bleeding, ocular involvement, number of attacks, and disease activity were determinants by 42.5%. Bernabe et al. (2010) reported that the most powerful symptoms that negatively affect QoL are joint, stomach and intestinal involvement, similar to our study (1).

Our study showed that having an attack in the past year, increased number of attacks, and having an active disease decreased QoL. Similar to our findings, different studies have shown that the QoL decreases when the disease is active (15,24,25).

Our study showed that 37.5% of patients with BD have been using CIHA for the last 1 year. Since this study is the first study on the use of CIHA in patients with BD, the findings will be discussed with the research results regarding the use of CIHA in similar symptoms arising from other etiologies. Nowadays, the interest in using CIHA has increased due to patients' desire to take more control and responsibility in their own treatments, efforts to reach interventions to reduce symptoms, insufficient time of the healthcare team, high cost of current treatments, desire to feel better mentally, and inability to satisfy with modern medical methods (26,27).

Therefore, Behçet's patients may have preferred CIHA because they could not cope with recurrent symptoms that negatively affect QoL, were not satisfied with the treatment and were afraid of drug side effects. Our study found that those with genital ulcers, rectal bleeding, and those with loss of sensation in the arm used statistically significant more CIHA. Genital ulcers seen in BD are painful. In addition to pain, it causes difficulties in physical activity. One or more may exist. Genital ulcers are one of the symptoms that usually heal in 10-30 days and most affect QoL in BD. This is also true for patients with rectal bleeding. The reason that these patients have preferred CIHA may be the sociodemographic structure of our country; perhaps they avoided consulting a physician because they were embarrassed about genital and rectal examinations (28). In addition, they may have tried to use these methods rather than going to the clinic because they have access to these methods more easily, and they think they are more natural. We found that patients frequently used wet cupping (24.0%), St. John's wort oil (19.0%), olive oil (19.0%) and acupuncture (7.1%) to cope with this symptom. Erras et al (2013) reported that wet cupping application in patients with oral and genital aphthouses significantly reduced the number of attacks per month, the number of ulcers per attack, and the duration of attacks, and 91.7% of

the patients in the intervention group had a complete response to oral aphthosis (29).

We found that St. John's wort which is used in many areas such as smaller wounds, sunburns, blunt traumata, ulcers, varicose, hemorrhoids, myalgia, decubitus, keloid scars, and tooth extraction, is also used by patients with BD for genital ulcers. St. John's wort, a medicinal plant widely used in skin diseases such as atopic dermatitis, psoriasis and herpes infection with its anti-inflammatory, antimicrobial, and anticancer properties, is clinically effective against herpes labialis and herpes genitalis (30). St. John's wort produced significant reductions in genital ulcer symptom scores (such as pain and itching, blister number and size of the affected area) in two independent double-blind, randomized, placebo-controlled studies (30). Therefore, randomized controlled trials (RCTs) can be conducted to use St. John's wort oil in BD. We also found that 7.1% of the patients used acupuncture for genital ulcers.

We found that the weakness and loss of sensation in the arm in BD are determinative in the use of CIHA. Clinics observe neurological symptoms for five years after the diagnosis of BD. Different studies reported that the frequency of neurological involvement varies between 2.2-50% (31). The National Health Interview Survey (NHIS) (2007) reported that 44.1% of patients over the age of 18 with neurological disorders did not benefit from traditional drug treatments, and used at least 1 CIHA (32). The debilitating symptoms that cause loss of sensation in the arm can lead to significant impairments in the patient's working life and daily life activities (33). This may have led patients with BD to the use of CIHA. We found that the patients used cupping (20.0%), spa (20%), black cumin oil (30.0%) and Hirudotherapy-leech (11.0%) to cope with the symptom of loss of sensation and weakness in the arm. A systematic review published on the use of cupping therapy in many medical conditions reported that it is frequently used for facial paralysis, stroke rehabilitation, and cervical spondylosis, and has beneficial effects for painful conditions and facial paralysis (34). Patients with BD may also have used it to deal with loss of sensation in the arm and leg.

Also, when we examine CIHA that patients with BD use for other common clinical symptoms, we see that black mulberry molasses (32.0%), carbonated water (14.6%), alum (9.3%), coriander (9.3%), pollen-propolis mixture (%5.3) and thyme juice mouthwash (4%) are frequently used for oral aphthous. QoL of patients with BD with oral aphthous is worse than those without oral aphthous, and oral aphthous cause pain and negatively affect the patient's social life and daily activities. Oral health-related quality of life is low in patients with BD. Therefore, patients may have applied to CIHA methods (12). Demir Dogan et al. (2017) reported that black mulberry molasses prevented the development of radiation-induced oral mucositis and reduced its severity (35). Coriander is an effective plant against oral pathogens, it has antioxidant, anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial properties (36). Studies reported that coriander oil applied in patients with oral infections like periodontal abscess, periapical abscess, chronic periodontitis, periapical granuloma, dental

caries has antibacterial activity against *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis* and *Lactobacilli acidophilus* (37). Studies reported that mouthwash formulations consisting of thyme, laurel, rosemary and sage oils are effective against microorganisms affecting the oral cavity (38). Therefore, patients with BD may have tried and benefited from these products. So, experimental studies are needed related to the use of these methods by patients with BD.

We found that patients with BD frequently used honey (40.0%), propolis (18.0%), wet cupping (13.0%), Reiki (5.0%), bioenergy (4.0%) in order to cope with tiredness, which is a common symptom seen in the majority of BD (90.3%). Propolis is a bee product commonly used for tiredness. It activates macrophages, contains flavonoids, amino acids, and many vitamins, has antibacterial, antiviral, and anti-inflammatory effects (39). Other than this, we found that patients with BD use energy therapies such as Reiki and bioenergy to cope with tiredness. The studies on the therapeutic effect of Reiki reported that it has effects such as relieving pain (especially postoperative and cancer), reducing anxiety/depression, improving QoL, and reducing tiredness (40,41). It is noteworthy that Reiki, which is most commonly used to relieve tiredness in cancer patients (40,41), is also used in BD. This situation can be taken into account in experimental studies where tiredness will be evaluated in BD.

We see that patients with BD suffering from joint involvement, which is the most important symptom affecting QoL in BD, use methods such as wet cupping (15.5%), hot spring (9.0%), bioenergy (7.0%), lemon-garlic cure (8.0%), black cumin oil. In another disease group, osteoarthritis, pulsatile dry cupping has been reported to reduce joint pain and improve QoL (42). Also, a RCT in which the effect of the hot spring was examined in patients with knee osteoarthritis reported that the application of the hot spring reduced pain and was effective in improving physical function in patients with arthritis (43). Therefore, it is inevitable for BD to apply methods such as cupping and hot springs for joint involvement, which is the symptom that most affects QoL by causing movement limitation and pain in BD.

We see that they use cupping (37.0%), acupuncture (18.0%) and Reiki (11.0%) for ocular involvement, which is another symptom that negatively affects the QoL in BD.

We see that acupuncture is also used by patients with BD for ocular involvement. Acupuncture is used for macular degeneration, glaucoma, watery eyes, dry eyes, cataracts and many eye ailments (44). A study evaluating the effect of acupuncture on visual function in patients with nystagmus, reported improvement in visual functions and increase in QoL (45).

Limitations of the study

Our findings are limited to the research sample and cannot be generalized to all Behçet's patients. Therefore, we recommend that researches on the subject be conducted in larger sample groups.

And, since this study is the first study on the use of CIHA in patients with BD, another study limitation is that the discussion part is conducted with different disease groups.

CONCLUSION

We determined that there are factors such as having an attack in the past year, the number of attacks, and the disease activity in addition to symptoms such as genital ulcers, erythema nodosum, joint involvement, fatigue, nausea or vomiting, diarrhea, rectal bleeding, loss of sensation and weakness in the arms and legs, eye involvement, that are affecting the QoL highly. In addition, we found that 37.5% of the patients have used the CIHA in the last 1 year to cope with the symptoms. Symptoms of the genital ulcer and loss of sensation in the arm were found to be determinant in the use of CIHA. Physicians and nurses working in rheumatology or related fields should routinely evaluate each symptom separately while taking the patient's medical history into consideration, and question the CIHA they use specific to each symptom. Thus, patients should be prevented from using CIHA hidden and unconsciously, and their treatment being adversely affected.

Acknowledgment:

We would like to thank Mr. F. M, the president of the Behçet's Disease and Familial Mediterranean Fever Patients Association, and who connected us with patients during the data collection process, and to all patients with BD who participated in our study.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the University Human Research Ethics Committee, Zonguldak Bulent Ecevit University (approval number: 805).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept| - Z.E.; Design - Z.E., M.A.K.; Supervision - Z.E.; Resources - Z.E., M.A.K. U.D; Materials - Z.E., M.A.K.; Data Collection and/or Processing – M.A.K; Analysis and/or Interpretation - Z.E; Literature Search – Z.E., M.A.K. U.D; Writing Manuscript - Z.E., M.A.K. U.D; Critical Review - Z.E., M.A.K. U.D.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

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

1. Bernabe E, Marcenes W, Mather J, Philips C, Fortune F. Impact of Behçet's syndrome on health-related quality of life: influence of the type and number of symptoms. *Rheumatology*. 2010; 49(11):2165-71.
2. Ideguchi H, Akiko S, Mitsuhiro T, Atsuhisa U, Shigeru O, Yoshiaki I. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine*. 2011; 90(2):125-32.
3. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, Beak HJ. Clinical phenotypes of Korean patients with Behcet disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018; 33(5):1025-31.
4. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, De Vincentiis M, Lambiase A. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmunity Reviews*. 2018; 17(6):567-75.
5. Disease CfDoBs. International study group for Behcet's disease. *Lancet*. 1990; 335(8697):1078-80.
6. Yurdakul S, I Günaydin, Y Tüzün, N Tankurt, H Pazarlı, Y Ozyazgan, H Yazici. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of Rheumatology*. 1988; 15(5):820.
7. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tun. R, Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *International Journal of Dermatology*. 2003; 42(10):803-6.
8. Canpolat Ö, Yurtsever S. The quality of life in patients with Behçet's disease. *Asian Nursing Research*. 2011; 5(4):229-35.
9. Leonardo NM, McNeil J. Behçet's disease: is there geographical variation? A review far from the Silk Road. *International Journal of Rheumatology*. 2015; 2015:1-7.
10. Lee J, Kim SS, Jeong HJ, Son CN, Kim JM, Cho YW, Kim SH. Association of sleep quality in Behcet disease with disease activity, depression, and quality of life in Korean population. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017; 32(2):352-9.
11. Fabiani C, Vitali A, Orlando I, Sota J, Capozzoli M, Franceschini R, Galeazzi G, Tosi GM, Frediani B, Cantarini L. Quality of life impairment in Behçet's disease and relationship with disease activity: a prospective study. *Internal and Emergency Medicine*. 2017; 12(7):947-55.
12. Mumcu G, Hayran O, Ozalp D O, Inanc N, Yavuz S, Ergun T, Direskeneli H. The assessment of oral health-related quality of life by factor analysis in patients with Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2007; 36(3):147-52.
13. Onal S, Savar F, Akman M, Kazokoglu H. Vision-and health-related quality of life in patients with Behçet uveitis. *Archives of Ophthalmology*. 2010; 128(10):1265-71.
14. Yi SW, Kim JH, Lim KY, Bang D, Lee S, Lee ES. The Behcet's Disease Quality of Life: reliability and validity of the Korean version. *Yonsei Medical Journal*. 2008; 49(5):698-704.
15. Gorial FI, Jabbar MA. Impact of disease activity on health related quality of life in patients with Behçet's Disease: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020; 54: 43-6.
16. Sakai T, Watanabe H, Kuroyanagi K, Akiyama G, Okano G, Kohno H, Tsuneoka H. Health-and vision-related quality of life in patients receiving infliximab therapy for Behcet uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 2013; 97(3):338-42.
17. Erdogan Z, Pinar R. Evaluation of quality of life in behcet's disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2009; 20:S156-S7.
18. Mandzuk LL, McMillan DE. A concept analysis of quality of life. *Journal of Orthopaedic Nursing*. 2005 ;9(1):12-8.
19. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygungolu U, Siva A, Hatemi G. Behçet's syndrome: providing integrated care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2017; 10:309.
20. Wu D, Lin W, Wong KW. Herbal medicine (Gancao Xiexin decoction) for Behcet disease: A systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12324.
21. Jun JH, Choi TJ, Zhang J, Ko MM, Lee MS. Herbal medicine for Behcet's disease: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(13):e0165.
22. National Center For Complementary and Integrative Health-NCCIH <https://www.nccih.nih.gov/> Accessed Date:30.08.2020
23. Gilworth G, Chamberlain MA, Bhakta B, Haskard D, Silman A, Tennant A. Development of the BD-QoL: a quality of life measure specific to Behcet's disease. *The Journal of Rheumatology*. 2004; 31(5):931-7.

24. Kim WH, Cho Y S, Yoo H M, Park I S, Park E C, Lim J G. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behcet's disease. *International Journal of Colorectal Disease*. 1999; 14(1):52-7.
25. Melikoğlu M, Melikoglu MA. What affects the quality of life in patients with Behcet's disease. *Acta Reumatol Port*. 2014; 39:46-53.
26. Erdogan Z, Atik D, Cinar S. Complementary and alternative medicine methods in chronic renal failure. *Archives Medical Review Journal*. 2014; 23(4):773-90.
27. Erdogan Z, Kurçer MA. Dietary Supplement Use in Gastrointestinal Symptom Management and Effect on Hopelessness Levels in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Holistic Nursing Practice*. 2019; 33(3):155-62.
28. Genital Ulcers. (http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/klinik_2009_22_2/6.pdf). Accessed Date:30.08.2020
29. Erras S, Benjlali L, Essaadouni L. Wet-cupping in the treatment of recalcitrant oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized controlled trial. *Indian Journal Of Traditional Knowledge*. 2013; 12(4):615-8.
30. Woelfle U, Seelinger G, Schempp C. Topical application of st. john's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica*. 2014; 80(2-3):109-20.
31. Tekin-Koruk S, Tavşan Ö, Çalışır C, Ehi Y, Dogantürk T. A Case of Neuro-Behçet's Disease Mimicking Meningitis. *Klinik Journal*. 2011; 24(1):71-4.
32. Moawad H, Shepard KM, Satya-Murti S. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: Payment policy perspectives. *Neurology: Clinical Practice*. 2015; 5(1):74-9.
33. Wells RE, Baute V, Wahbeh H. Complementary and Integrative Medicine for Neurological Conditions: A Review. *The Medical clinics of North America*. 2017; 101(5):881-93.
34. Cao H, Han M, Zhu X, Liu J. An overview of systematic reviews of clinical evidence for cupping therapy. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2015; 2(1):3-10.
35. Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled study in head and neck cancer patients. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2017;23 (12):971-9.
36. Yeğenoğlu S, Sözen-Şahne B, Gençler Ozkan AM, Ulutaş Deniz E. Kişniş (*Coriandrum sativum L.*) *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2018; 22:15-28.
37. Pawar VA, Bhagat TB, Toshniwal MR, Mokashi ND, Khandelwal K R. Formulation and evaluation of dental gel containing essential oil of Coriander against oral pathogens. *International Research Journal Of Pharmacy*. 2013; 4:48-54.
38. Kulaksız B, Er S, Üstündağ-Okur N, Saltan İşcan G. Investigation of antimicrobial activities of some herbs containing essential oils and their mouthwash formulations. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 15(3):370-5.
39. Yücel B, Topal E, Akçiçek E, Köseoğlu M. Effects of Propolis on human health. *Anadolu Journal of Aegean Agricultural Research Institute*. 2014; 24(2):41-9.
40. Erdoğan Z, Çınar S. Reiki: An Ancient Healing Art-Modern Nursing Practice. *Kafkas J Med Sci*. 2011; 1(2):86-91.
41. Erdogan Z, Cinar S. The effect of Reiki on depression in elderly people living in nursing home. *Indian Journal Of Traditional Knowledge*. 2016; 15(1): 35-40.
42. Teut M, Kaiser S, Ortiz M, Roll S, Binting S, Willich SN, Brinkhaus B. Pulsatile dry cupping in patients with osteoarthritis of the knee - a randomized controlled exploratory trial. *BMC Complement Altern Med*. 2012; 12:184.
43. Branco M, Rego NN, Silva PH, Archango IE, Ribeiro MC, Trevisani VF. Bath thermal waters in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *European Journal Of Physical And Rehabilitation Medicine*. 2016; 52(4):422-30.
44. Chappleau C. Scalp acupuncture and master tung distal points for the treatment of intraocular pressure for a patient with borderline glaucoma. *The Korean Journal of Food & Health Convergence*. 2018; 4(2):13-6.
45. Blechschmidt T, Krumsiek M, Todorova MG. The effect of acupuncture on visual function in patients with congenital and acquired nystagmus. *Medicines*. 2017; 4(2):33.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Ayla KAYA
Akdeniz Üniversitesi
Hemşirelik Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı
Antalya, Türkiye

aylakaya@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi : Eylül 21, 2021
Received

Kabul Tarihi : Ekim 11, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as
**Kaya A, Gözüm S, Kol E,
Arıkan F, Yıldırım N, Akgöz A,
Nelson JW.**
Bakım Faktörü Ölçeği'nin
Öz Bakım ve Yöneticinin Bakımı
Sürümlerinin Türkçe Uyarlaması,
Geçerlik ve Güvenirliği
Akd Tıp D 2023; 9(1): 60-68

Ayla KAYA
Akdeniz Üniversitesi
Hemşirelik Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hemşireliği AD.
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0281-0299

Sebahat GÖZÜM
Akdeniz Üniversitesi
Hemşirelik Fakültesi,
Halk Sağlığı Hemşireliği AD.
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8672-8016

Emine KOL
Akdeniz Üniversitesi
Hemşirelik Fakültesi,
Hemşirelik Esasları AD.
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5124-6065

Bakım Faktörü Ölçeği'nin Öz Bakım ve Yöneticinin Bakımı Sürümlerinin Türkçe Uyarlaması, Geçerlik ve Güvenirliği

Turkish Adaptation, Validity and Reliability of Caring for Self and Caring of Manager Versions of the Caring Factor Scale

ÖZ

Amaç:

Bu metodolojik çalışma, Bakım Faktörü Ölçeği'nin Öz Bakım (BFÖ-ÖB) ve Yöneticinin Bakımı (BFÖ-YB) sürümlerini, hemşire örnekleminde Türkçe'ye uyarlayarak, geçerlik ve güvenirliklerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntem:

Şubat-Nisan 2019 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde görevli olan 400 hemşire, çalışmanın örneklemini oluşturmuştur. Veriler, her biri 7'li likert tipinde, 10 maddelik BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB kullanılarak, öz bildirim yöntemiyle toplanmıştır.

Türkçeye uyarlanma sürecinde; çeviri, anlamsal inceleme, uzman paneli, geri çeviri, pilot uygulama, son sürüm ve dokümantasyon adımları izlenmiştir. Geçerlilik için Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGI) ve eğik dönüştürme ile Temel Eksen Faktör analizi kullanılmıştır. Güvenilirlik için Chronbach alfa ve test-tekrar test değerleri hesaplanmıştır.

Bulgular:

BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB sürümlerinin KGI değerleri sırasıyla 1,00 ve 0,99 bulunmuştur. BFÖ-ÖB 373 hemşire tarafından yanıtlanmış (%93), Kaiser Mayer Olkin (KMO) değeri 0,93, açıklanan varyans % 57 ve faktör yükleri 0,63-0,84 arasındadır. BFÖ-YB, 389 hemşire yanıtlanmış (% 97), geçerlilik analiz sonucu KMO değeri 0,96 olup, tek faktörlü yapı varyansın %78'ini açıklamış, maddelerin faktör yükleri 0,85-0,93 arasında bulunmuştur. İki ölçeğin Cronbach alfa katsayısı sırasıyla 0,97 ve 0,92 olarak belirlenmiştir. Test-tekrar test korelasyonlarının BFÖ-ÖB için 0,77, BFÖ-YB için 0,79 olduğu belirlenmiştir. BFÖ-ÖB puan ortalaması 5,87±0,82, BFÖ-YB'nin puan ortalaması 5,81±1,10 bulunmuştur.

Fatma ARIKAN
Akdeniz Üniversitesi
Hemşirelik Fakültesi,
İç Hastalıkları Hemşireliği AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0481-1903

Nezaket YILDIRIM
Akdeniz Üniversitesi
Hemşirelik Fakültesi
Hemşirelikte Yönetim AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1000-6177

Ayşe AKGÖZ
Akdeniz Üniversitesi
Hemşirelik Fakültesi,
Halk Sağlığı Hemşireliği AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2933-3402

John W NELSON
Dr, President, Healthcare
Environment, Minnesota,
USA, 888 West County Road D.,
#300, New Brighton, MN 55112,
ORCID ID: 0000-0003-4134-3803

Sonuç:

BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB sürümlerinin Türkçe uyarlaması, araştırmacılar ve yöneticilerin kullanımı için uygun, geçerli ve güvenilir araçlardır.

Anahtar Kelimeler:

Hemşire, Bakım faktörü ölçeği, Öz bakım, Yöneticinin bakımı, Uyarlama, Geçerlik, Güvenirlilik

ABSTRACT**Objective:**

This methodological study was conducted to determine the adapting, validity and reliability of the Caring Factor Scale's Caring for Self (CFS-CS) and Caring of Manager (CFS-CM) versions into Turkish in the nurse sample.

Method:

The sample of the study consisted of 400 nurses between February and April 2019 at Akdeniz University Hospital. The data were collected with 7 Likert scale by self-reporting method, each of 10-item CFS-CS and CFS-CM. In the process of adapting into Turkish; translation, semantic review, expert panel, back translation, pilot implementation, latest version and documentation steps were followed. Principal Axis Factoring analysis with oblique conversion and Content Validity Index was used for validity. Chronbach alpha and test-retest values were calculated for reliability.

Results:

The CVI values of the CFS-CS and CFS-CM versions were 1.00 and 0.99, respectively. The CFS-CS was valid with 373 nurses (93%), KMO was 0.93, variance was 57% and factor loads were between 0.63 and 0.84. CFS-CM, answered by 389 nurses (97%), as a result of validity analysis, the KMO value was 0.96, and The single-factor structure explained 38.070 of the total variance and factor loadings of the items were between .85 and .93. The Cronbach alpha coefficient of both scales was 0.97 and 0.92, respectively. Test-retest correlations were found as to 0.77 for the CFS-CM. The mean score for the CFS-CS was 5.87 ± 0.82 , and the mean score for the CFS-CM was 5.81 ± 1.10 .

Conclusion:

The Turkish versions of the CFS-CS and the CFS-CM versions are suitable, valid and reliable tools for the use of researchers and administrators.

Key Words:

Nursing, Caring factor scale, Caring for self, Caring of manager, Adaptation, Validity, Reliability

GİRİŞ

Watson'un İnsan Bakım Modeli'nin çerçevesi; "Kişilerarası Bakım İlişkisi", "Bakım Durumu ve Bakım Anı" ve "İyileştirme Süreçleri" olmak üzere üç ana kavramdan oluşmaktadır (1). Watson hemşireliği "Bakım Verme Felsefesi ve Bilimi" olarak tanımlar ve iyileştirme süreçlerini hemşireliğin iyileştirici ve bakım verici rolü açısından bir

rehber olarak değerlendirir (1). Watson'ın İnsan Bakım Kuramının temelini oluşturan 10 iyileştirici faktör bakım alan birey kadar bakım veren hemşirenin kendisi için de iyileştiricidir (2,3). Hemşireliğin bakım verici rolünün özünü iyileştirme süreçleri oluşturmaktadır. İyileştirme süreçleri profesyonel hemşirelik uygulamalarını sağlayan önemli bir adımdır (4,1). Watson bakım alan ve bakım verenin ilk karşılaşmalarında başlayan bakım anının bakım ilişkisi ile devam ettiğini vurgulamaktadır. Watson'a göre hemşirenin birey ile karşılaşmasında fizikötesi varlığı ile oluşturduğu kişiler arası bakım ilişkisi 10 iyileştirici sürecin temelidir. Watson'a göre kişinin kendine ve başkalarına yönelik bu süreçler mevcutsa, kişide fiziksel ve zihinsel olarak manevi iyileşme süreci başlar. Söz konusu bu süreçler on maddeden oluşmaktadır (1,5).

1. Kişinin kendine ve başkalarına karşı sevgi dolu ve şefkatle insani değerler sistemi geliştirmesi
2. Otantik olarak var olmak, geleceğe yönelik kendi inanç ve umut sistemini onurlandırma
3. Kişinin kendine ve başkalarına karşı duyarlılığını geliştirme
4. Yardım ve güven verici bakım ilişkisini geliştirme ve sürdürme
5. Olumlu ve olumsuz duyguları ifade etmede hazır ve destekleyici olma
6. Bakım sürecinin bir parçası olma, yaratıcı problem çözme becerisine sahip olma
7. Kişilerarası öğrenme – öğretme deneyimlerine dahil olma
8. Destekleyici, koruyucu ve/veya iyileştirici çevre oluşturma
9. İnsan yardımına gereksinim duyma ve bakım davranışlarını yönetme
10. Varoluşçu – fenomenolojik – manevi güçleri açığa çıkarma (1,6,7).

Watson'a göre; iyileştirici bir ortam yaratılmasını sağlayan on sürecin doğru bir şekilde uygulanması bireyin bütüncül olarak ele alınmasını sağlamaktadır (5,7). İyileştirme süreçleri kullanılarak verilen bakım, hemşireliğin özünün daha da görünür kılınmasını sağlar. Bakım anı bu sayede daha şefkatli, sevecen ve içtendir (8). Görünür ve kaliteli bakım, bakım anında bireyin bütüncül olarak ele alınmasını sağlayarak, hemşirenin iş doyumunu ve hasta memnuniyetini artırır (9,10,4). İyileştirici faktörler hasta bireye güvenli bakım ve umut vermeyi içerir. İyileştirici bakım yaklaşımı, bireyin kendi bakımına ve kendine ilişkin kararlara katılımını amaçlar. Hem kendine hem de başkalarına karşı duyarlı olan hemşireler başkalarının dünyaya bakış açılarını daha iyi öğrenebilir. Kendisini iyi tanıyan ve öz farkındalığı olan hemşireler diğerlerinin kendini geliştirmesi ve gerçekleştirmesine katkı sağlarlar (1,8,9). Hemşirenin bu davranışını yerine getirebilmesi için öncelikle, kendi öz bakımının farkındalığını sağlaması gerekir (6). Bakım Faktörü Ölçeği, bu amaca uygun olarak, iyileştirme süreçlerine karşılık gelen on maddeye göre geliştirilmiştir(6,8,10). Ölçek, hemşirelerin bakım davranışını benimseme algısını ölçmektedir (4). Bu süreçlerin uygulanması ile iyileştirici bakım ortamı yaratılabileceği öngörülmektedir (6). Bakım Faktörü Ölçeği, Watson'un iyileştirme süreçlerine

uygun olarak, hemşirenin öz bakım (BFÖ-ÖB) ve yöneticinin bakım (BFÖ-YB) davranışlarını ölçmek için geliştirilmiş ölçüm araçlarıdır. Watson'un İnsan Bakım Modeli'ndeki on iyileştirme süreci ve Bakım Faktörü Ölçeği maddeleri rehber alındığında; hemşirenin problem çözme becerisi, manevi inanca sahip olarak kendine değer vermesi, yardımlaşma ve güvene dayalı ilişki kurması, kendini bir bütün olarak görmesi, eksikleriyle kendini kabullenerek sevmesi hemşirenin öz bakım davranışlarını ifade eder. Yöneticinin hemşireye değer vermesi, hemşirelerin gereksinimlerini önemseyip bu gereksinimleri karşılama çabasında olması, hemşirelerin sorunlarına anlayışla yaklaşması ve çözüm bulmaya gayret etmesi, iş doyumunu artırmaya çalışması, öğretici, yenilikçi, güvenilir, dürüst ve çalışanların manevi inançlarına saygılı olması yöneticinin bakım davranışlarına örnek olarak verilebilir (1,6,10). Tüm bu davranışların hemşireler tarafından uygulama alanlarına aktarılmasının iyileştirici bir bakım çevresi oluşturmada önemli ve oldukça etkili olduğu düşünülmektedir. Bakım hemşirelikte temel bir kavramdır. Bakım ilişkisi, bakım sağlayıcıları ve hasta arasındadır. Ek olarak, diğer bir bakım ilişkisi bakım sağlayıcıları ve yönetici arasındaki ilişkidir. Bu ilişkilerin önemsenmesi ve geliştirilmesi bakımın gelişimi için önemli rol oynar (3,5). Söz konusu bu ilişkilerin her kültürün kendine uygun ölçüm aracı ile ölçülmesi sonuçların geçerliği açısından önemlidir (3).

Bakım Faktörü Ölçeği'nin; bakım sağlayıcılar, hastalar, çalışma arkadaşları, yöneticilerle ilişkileri ve öz bakımın değerlendirilmesi gibi farklı sürümleri bulunmaktadır ve farklı dil ve kültürlerde geçerli ve güvenilir bulunmuştur (4,7,8,10-14). Konu ile ilgili Türk kültürüne uygun bir ölçüm aracı bulunmamaktadır. Bakım Faktörü Ölçeği-Öz Bakım (BFÖ-ÖB), hemşirenin öz bakımını ve Bakım Faktörü Ölçeği-Yöneticinin Bakımı (BFÖ-YB) ise hemşirenin yöneticilerinden algıladıkları bakım davranışlarını iyileştirme süreçlerine uygun olarak ölçmek amacıyla geliştirilmiş araçlardır (6,8). Dolayısıyla, ülkemizde bu alanda geliştirici stratejilerin uygulanması, uygun projeler planlanması için geçerli ve güvenilir ölçüm araçlarına gereksinim olduğu düşünülmektedir. Bu gerekçelerle çalışma, iyileştirme süreçleri doğrultusunda geliştirilmiş olan Bakım Faktörü Ölçeği'nin BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB sürümlerini Türk kültürüne uyarlayarak, geçerlik ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

YÖNTEM

Araştırmanın türü:

Bu metodolojik türde bir çalışmadır.

Araştırmanın evren ve örnekleme:

Araştırmanın evrenini, Antalya il merkezinde bulunan bir üniversite hastanesinde tüm hemşireler (N= 964) oluşturmuştur. Geçerlik güvenilirlik çalışmalarında örneklem büyüklüğü için ölçekte bulunan madde sayısının en az 5-10 katı, en fazla 20 katı alınması önerilmektedir (15). Örneklemin 200'den az olmasının psikometrik yapıyı ortaya çıkarmak için yeterli olmayabileceği, bir testin faktör yapısını ortaya çıkarmak için 300, ideal olarak 500'ün üzerinde örnek alınması gerektiği

vurgulanmaktadır (16,17). Bu nedenle 400 hemşireye ulaşılması hedeflenmiştir. Belirlenen tarihler arasında, en az altı aydır çalışan, doğrudan hasta bakımından sorumlu olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hemşireler amaçlı örnekleme çalışmaya katılmaya alınmıştır. BFÖ-ÖB, 373 hemşire (%93), BFÖ-YB, 389 hemşire (%97) tarafından eksiksiz yanıtlanmıştır.

Veri toplama araçları:

Kişisel Bilgi Formu:

Kişisel Bilgi Formu, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma yılı, haftalık çalışma saati, çalışma şekli olmak üzere tanıtıcı ve mesleki özellikleri içeren 7 sorudan oluşmaktadır.

Bakım Faktörü Ölçeği:

Bakım Faktörü Ölçeği, yöneticinin bakım ve hemşirenin öz bakımı davranışlarını değerlendirmek için caritas süreçlerine karşılık gelen 10 maddeye göre geliştirilmiş bir ölçüm aracıdır (10). BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB sürümlerinin her biri 7'li likert tipinde, 10 maddelik, öz bildirim araçlarıdır. Her iki ölçek için ek olarak birer açık uçlu soru da bulunmaktadır. Bu sorunun yanıtları puanlamaya dahil edilmemektedir. Orjinal ölçek Amerika Birleşik Devletleri'nde Watson'un da olduğu bir grup tarafından geliştirilmiştir (6,8). BFÖ'nün sürümleri, kullanıldığı ülkelerde geçerli ve güvenilir bulunmuştur (4,7,8,10-14). BFÖ'de her bir ifadeye katılım seçenekleri şu şekildedir; Kesinlikle katılmıyorum "1", Katılmıyorum "2", Kısmen katılmıyorum "3", Kararsızım "4", Kısmen katılıyorum "5", Katılıyorum "6" ve Kesinlikle katılıyorum "7" olarak puanlanır ve bu puanların toplanması ve madde sayısına bölünmesi ile ölçek puan ortalamaları elde edilir. Tüm maddeler olumludur ve puanların yediye doğru yaklaşması hemşirelerin bakım davranışını benimseme algısının yüksek olduğunu gösterir (8,18).

Araştırmanın etik yönü:

BFO-ÖB ve BFÖ-YB'nin Türk diline uyarlanması ve geçerlik ve güvenilirliğinin test edilebilmesi için ölçeğin orjinalini geliştiren ekipten John Nelson'dan e- posta aracılığı ile yazılı izin alınmıştır. Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 875, Tarih: 05/12/2018) onay, araştırmanın yapıldığı Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nden gerekli izinler alınmıştır. Araştırma kriterlerine uyan hemşirelere bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış onamları alınmıştır. Verilerin, hemşirelerin iş akışının aksatılmayacağı zaman dilimlerinde toplanmasına özen gösterilmiştir. Araştırma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmadaki uyarılama-geçerlik ve güvenilirlik süreçleri Ölçüm araçlarının çeviri ve psikometrik analiz süreci aşağıda özetlenmiştir.



Çeviri süreci:

Ölçeklerin Türkçeye uyarlanması sürecinde; çeviri, anlamsal inceleme, uzman paneli değerlendirmesi, geri çeviri, pilot uygulama, son sürüm ve dokümantasyon adımları izlenmiştir (19,20).

Ölçek maddeleri ilk olarak üç çevirmen tarafından bağımsız olarak İngilizce'den Türkçe'ye çevrilmiştir. Araştırmacılar tarafından üç çeviri değerlendirilerek ve her madde için dil ve kavram eşdeğerliliği sağlanarak ortak tek çeviri oluşturulmuştur (bağımsız çeviri-anlamsal inceleme). İngilizce ve Türkçe maddeler arasında anlam kaymasının analizi, kapsam geçerliği ve kültüre uygunluğu için hemşirelik alanındaki dokuz öğretim üyesinden uzman görüşü alınmıştır (uzman paneli). Kapsam Geçerlilik İndeksi'ni (Content Validity Index (CVI) belirlemek için Lynn yöntemi kullanılmıştır. Uzmanlar ölçek maddelerini uygun değil "1", biraz uygun "2", uygun ancak ufak değişiklikler gerekli "3", çok uygun "4 olarak değerlendirmiştir (21,22). Bu doğrultuda uzmanlardan her bir maddenin dil ve içerik yönünden uygunluğunu 1-4 arasında değişen derecelere göre değerlendirmeleri istenmiştir. Uzmanların görüş ve önerileri doğrultusunda araştırmacılar bir araya gelerek maddelere son halini vermiştir. İngilizce ve Türkçe dillerine hakim bir uzman tarafından ölçeğin Türkçe metni tekrar İngilizce'ye çevrilmiştir (geri çeviri). "Ölçeğin Türkçeden İngilizce'ye çevirisi, orijinal halinde yer alan maddeler ile dil uygunluğu açısından değerlendirilmiştir. Geri çevirisi yapılan BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB, maddelerinde anlam kayması olup olmadığının değerlendirilmesi için orijinal ölçeği geliştiren Dr. Nelson'a gönderilmiştir. Dr. Nelson ölçekteki bazı maddeler için açıklamaların yer aldığı dosyayı sorumlu araştırmacıya geri göndermiştir. Dr. Nelson'un göndermiş olduğu dosya, değerlendirilmek üzere en son çeviriyi yapmış olan profesyonel çevirmene gönderilmiştir. Profesyonel çevirmenden gelen dosya doğrultusunda çalışma ekibi maddelerin son halini oluşturmuştur.

Araştırmanın örneklem grubuna dahil edilmeyen 20 hemşire ile soruların anlaşılabilirliğine yönelik pilot uygulama yapılmıştır. Hemşirelerden her bir maddenin anlaşılabilirliğini değerlendirmesi ve başka nasıl ifade edilebileceğine dair görüş istenmiştir. Pilot uygulama sonrası ölçek maddelerinin son sürümü elde edilmiştir. Ardından, psikometrik analiz (geçerlik ve güvenilirlik) aşamasına geçilmiştir. Bu aşama, Şubat-Nisan 2019 tarihleri arasında, çalışmaya katılmayı kabul eden ve örnekleme dâhil edilme kriterlerine uyan hemşirelerden alınan verilerle gerçekleştirilmiştir.

Psikometrik Ölçümler

Geçerlik:

Geçerlik için dil uyarılama aşamasından madde ve toplam Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGI) ((Item-Content Validity Index) I-CVI ve CVI), psikometrik aşamada eğik (Oblique) dönüştürme ile Temel Eksen Faktör (Principal Axis Factoring) analizi kullanılmıştır.

Güvenirlik:

BFÖ-YB ve BFÖ-ÖB'nin güvenilirliği için iki değerlendirme yapılmıştır. İç tutarlılığını belirlemek amacıyla Cronbach Alfa katsayısı hesaplanmıştır. Zamana göre değişmezliği için, test-tekrar test güvenilirlik analizi (30 hemşire) gerçekleştirilmiştir.

Verilerin analizi ve değerlendirilmesi:

Araştırmadan elde edilen verilerin analizinde, Akdeniz Üniversitesi'nin lisansının olduğu Statistical Package for Social Science (SPSS) SPSS Statistics Base v23 paket programı kullanılmıştır. Faktör analizi ve güvenilirlik analizleri orijinal ölçeği geliştiren Dr. Nelson ile birlikte %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Örneklem Grubunun Özellikleri

Araştırmaya katılan hemşirelerin %85,3'ü kadın, %50,8'i evli, %46'sı 20-29 yaş, %34,7'si 30-39 yaş arasında, %75,7'si lisans mezunu, %62,2'si beş yıldan daha az bir mesleki deneyime sahip, %41,9'u 8-16 mesaisinde çalışmakta olduğu belirlenmiştir.

BULGULAR

Bakım Faktörü Ölçeği ÖB ve YB sürümlerinin Geçerliliğine İlişkin Bulgular

Çeviri süreçleri tamamlanan BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB'nin uzman paneli değerlendirmesine göre her bir maddesinin I-CVI ve CVI değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. BFÖ-ÖB'nin her bir maddesinin I-CVI ve CVI değeri 1,0 bulunmuştur. BFÖ-YB 5. maddesi hariç (I-CVI: 0,89) tüm maddelerinin I-CVI değeri 1, toplam CVI değeri, 0,99 hesaplanmıştır (Tablo I).

BFÖ-ÖB'nin KMO değeri 0,93, BFÖ-YB'nin KMO değeri 0,96 bulundu, Tablo II'de Bakım Faktörü Ölçeği'nin faktör yapısı gösterilmektedir, BFÖ-ÖB, özdeğeri 1 olan tek faktörlü yapı ile varyansın %57'sini açıklamaktadır. Faktör yükleri 0,625-0,838 arasında değişmektedir, BFÖ-YB ise özdeğeri 1'in üstünde olan tek faktörlü yapı ile varyansın %78'ini açıklamaktadır. Maddelerin faktör yükünün 0,852 ile 0,932 arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo II).

Tablo I: Bakım Faktörü Ölçeği'nin Kapsam Geçerlik İndeksi.

Her bir maddenin İngilizce ve Türkçe karşılıkları	I-KGI
Öz Bakım	
1 I have established helping and trusting relationships. Yardımlaşma ve güvene dayalı ilişkiler kurarım.	1,00
2 It is important for me to create a healing environment around me that recognizes the connection between my body, mind and spirit. Bedenim, zihnim ve ruhum arasındaki bağlantının farkında olan iyileştirici bir çevre oluşturmak benim için önemlidir.	1,00
3 I appreciate myself as a whole person and seek to take care of all of my needs and concerns. Kendimi bir bütün olarak takdir ederim ve tüm gereksinim ve kaygularımı dikkate almaya çalışırım.	1,00
4 I am able to evaluate my thoughts openly and honestly no matter what my feelings are because I embrace every aspect of who I am. Duygularım ne olursa olsun kendimi her açıdan kabul ettiğim için düşüncelerimi açık ve dürüst şekilde değerlendirebilirim.	1,00
5 I take time to practice my own individual spiritual beliefs as part of my self-caring and healing. Kendime değer verme ve iyileşme sürecimin bir parçası olarak öz bakım ve manevi inancımı uygulamak için zaman ayırırım. (Manevi inançların çok kişisel olduğunu düşünürsünüz bu ifadeyi yanıt vermezsiniz).	1,00
6 I honor my own faith, instill hope, and respect my belief system as part of my self care. Kendi manevi inancımı gurur duyuyorum, umut aşıyorum ve öz bakımımın bir parçası olarak inanç sistemime saygı duyuyorum.	1,00
7 I am creative at solving problems to meet my individual needs. Kişisel gereksinimlerimi karşılamak için problemleri çözme konusunda yaratıcıyım.	1,00
8 I value opportunities that allow me to increase my knowledge and understanding about myself. Kendimle ilgili bilgi ve anlayışımı arttırmama sağlayan fırsatlara değer veririm	1,00
9 I accept and support my own current beliefs in a higher power which allows for me to heal. Kendi mevcut inançlarımı iyileştirmeye izin veren Tanrı gibi yüce bir gücü kabul ediyorum ve destekliyorum. (Manevi inançların çok kişisel olduğunu düşünürsünüz bu ifadeyi yanıt vermezsiniz).	1,00
10 Everyday I care for myself with loving kindness. Her gün kendime sevgi dolu bir şefkatle davranıyorum.	1,00
Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGI): 1,00	
Yöneticinin Bakımı	
1 The manager of my unit/department responds to me as a whole person, helping to take care of all my needs and concerns. Birim/bölüm yöneticim tüm gereksinim ve kaygularımı dikkate alarak bana yardımcı oluyor.	1,00
2 The manager of my unit/department has established a helping and trusting relationship with me during my time here on this unit/department. Birim/bölüm yöneticim, birimde/ünitede geçirdiğim süre boyunca benimle yardım ve güvene dayalı bir ilişki kurar.	1,00
3 The manager of my unit/department creates a healing environment in our unit/department that recognizes the connection between body, mind, and spirit. Birim/bölüm yöneticim bu birim/bölümde beden, zihin ve ruh arasındaki bağlantının farkında olan iyileştirici bir çevre yaratır.	1,00
4 The manager of my unit/department helps instill hope and respects my belief system. Birim/bölüm yöneticim umut aşılamama yardım eder ve manevi inanç sistemime saygı gösterir.	1,00
5 When my manager teaches me something new, she/he teaches me in a way that I can understand. Yöneticim yeni bir şey öğretirken, bunu anlayacağım bir şekilde öğretir.	0,89
6 The manager of my unit/department encourages me to practice my own individual spiritual beliefs as part of my self-caring. Birim/bölüm yöneticim öz bakımımın bir parçası olarak manevi inançlarımı yerine getirmem için beni destekler.	1,00
7 My manager is good at creative problem solving to meet my individual needs and requests. Yöneticim, bireysel istek ve gereksinimlerimi karşılamada sorunları yaratıcı biçimde çözme konusunda oldukça iyidir.	1,00
8 The manager of my unit/department is accepting and supportive of my beliefs regarding a higher power, which allows for the possibility of me to 'grow'. Birim/bölüm yöneticim daha büyük bir güçle ilgili inançlarımı (Tanrı inancı) kabul edip destekliyor ve bu da bana 'büyüme' fırsatı veriyor.	1,00
9 I feel like I can talk openly and honestly with the manager of my unit/department about what I am thinking, because the manager of my unit/department embraces my feelings, no matter what my feelings are. 9: Hislerim ne olursa olsun birim/bölüm yöneticim onları her hali ile kabul ettiği için düşüncelerimi onunla açıkça ve dürüstçe konuşabileceğimi hissediyorum.	1,00
10 Everyday I am here I see my manager treats employees with loving kindness. Burada olduğum her gün, yöneticimin çalışanlarına sevgi dolu bir nezaketle davrandığını görüyorum.	1,00
Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGI): 0,99	

Tablo II: Bakım Faktörü Ölçek Maddelerinin Faktör Yükleri.

Bakım Faktörü- Öz Bakım	Faktör Yükü
1 Yardımlaşma ve güvene dayalı ilişkiler kurarım.	,838
2 Bedenim, zihnim ve ruhum arasındaki bağlantının farkında olan iyileştirici bir çevre oluşturmak benim için önemlidir.	,820
3 Kendimi bir bütün olarak takdir ederim ve tüm gereksinim ve kaygularımı dikkate almaya çalışırım	,801
4 Duygularım ne olursa olsun kendimi her açıdan kabul ettiğim için düşüncelerimi açık ve dürüst şekilde değerlendirebilirim.	,797
5 Kendime değer verme ve iyileşme sürecimin bir parçası olarak öz bakım ve manevi inancımı uygulamak için zaman ayırırım.	,775
6 Kendi manevi inancımı gurur duyuyorum, umut aşıyorum ve öz bakımımın bir parçası olarak inanç sistemime saygı duyuyorum.	,753
7 Kişisel gereksinimlerimi karşılamak için problemleri çözme konusunda yaratıcıyım.	,732
8 Kendimle ilgili bilgi ve anlayışımı arttırmama sağlayan fırsatlara değer veririm.	,719
9 Kendi mevcut inançlarımı iyileştirmeye izin veren Tanrı gibi yüce bir gücü kabul ediyorum ve destekliyorum.	,680
10 Her gün kendime sevgi dolu bir şefkatle davranıyorum.	,625
n=373, KMO,93, Açıklanan varyans 57 %, Faktör yükü,63-.84	
Bakım Faktörü- Yöneticinin Bakımı	Faktör Yükü
1 Birim/bölüm yöneticim tüm gereksinim ve kaygularımı dikkate alarak bana yardımcı oluyor.	,932
2 Birim/bölüm yöneticim, birimde/ünitede geçirdiğim süre boyunca benimle yardım ve güvene dayalı bir ilişki kurar.	,930
3 Birim/bölüm yöneticim bu birim/bölümde beden, zihin ve ruh arasındaki bağlantının farkında olan iyileştirici bir çevre yaratır.	,902
4 Birim/bölüm yöneticim umut aşılamama yardım eder ve manevi inanç sistemime saygı gösterir.	,892
5 Yöneticim yeni bir şey öğretirken, bunu anlayacağım bir şekilde öğretir.	,874
6 Birim/bölüm yöneticim öz bakımımın bir parçası olarak manevi inançlarımı yerine getirmem için beni destekler.	,869
7 Yöneticim, bireysel istek ve gereksinimlerimi karşılamada sorunları yaratıcı biçimde çözme konusunda oldukça iyidir.	,869
8 Birim/bölüm yöneticim daha büyük bir güçle ilgili inançlarımı (Tanrı inancı) kabul edip destekliyor ve bu da bana 'büyüme' fırsatı veriyor.	,865
9: Hislerim ne olursa olsun birim/bölüm yöneticim onları her hali ile kabul ettiği için düşüncelerimi onunla açıkça ve dürüstçe konuşabileceğimi hissediyorum.	,863
10 Burada olduğum her gün, yöneticimin çalışanlarına sevgi dolu bir nezaketle davrandığını görüyorum.	,852
n=389, KMO,96, Açıklanan varyans 78 %, Faktör yükü 0,85-0,93	

Bakım Faktörü Ölçeği'nin Güvenirliliğine İlişkin Bulgular

BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB'nin iç tutarlılığını belirlemede Cronbach Alfa güvenirlik katsayısı hesaplanmıştır (Tablo III).

Tablo III: Bakım Faktörü Ölçeği'nin Öz Bakım ve Yöneticinin Bakımı Sürümlerinin Ortalama, Standart Sapma ve Cronbach Alfa Güvenirlik Katsayıları.

Bakım Faktörü Ölçeği	Madde Sayısı	$\bar{x} \pm SS$	Cronbach Alfa
Öz Bakım	10	5,87±0,82	0,97
Yöneticinin Bakımı	10	5,81±1,10	0,92

Buna göre "Öz Bakım" için 0,97, "Yöneticinin Bakımı" için 0,92 olduğu belirlenmiştir. Ölçekten alınan puan ortalama ve standart sapmaları tabloda gösterilmiştir. BFÖ-ÖB puan ortalaması 5,87±0,82, BFÖ-YB'nin puan ortalaması 5,81±1,10 bulunmuştur. Hemşirelerin BFÖ-ÖB'nin açık uçlu sorusuna verdiği yanıtlar; tanrı inancı, kendine değer verme-öz güven- öz bakım, pozitivizm, manevi doyum (yardım, merhamet, vicdan, özgecilik vb) başlıkları altında, BFÖ-YB'de verilen yanıtlar, yöneticinin destekleyici yaklaşımı, yöneticinin iyileştirici bakımı altında sınıflandırılmıştır.

Tablo IV'te BFÖ-ÖB'nin test-tekrar test korelasyonu değeri 0,77, BFÖ-YB'nin 0,79, pozitif yönde, yüksek düzeyde anlamlı ilişkili olduğu hesaplanmıştır.

Tablo IV: Bakım Faktörü Ölçeği ve Alt Boyutlarının Test-Tekrar Test Puan Korelasyonları.

Bakım Faktörü Ölçeği	Öz Bakım	Yöneticinin Bakımı
Öz Bakım	$r = 0,772$	
	$p = 0,001$	
Yöneticinin Bakımı	$r = 0,312$	0,790
	$p = 0,059$	0,001

TARTIŞMA

Herhangi bir ölçüm aracını Türk dili ve kültürüne uyarlamadan önce, ilgili aracın çalışmanın yapılacağı bilim alanının kuramlarına, teorik çerçevesine, kullanım yaygınlığına, geçerli ve güvenilir bir araç olup olmadığına ve maddelerin Türk kültür yapısına uygun olup olmadığına dikkat edilmelidir (19). Bu çalışma kapsamında uyarlanan BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB, hemşirelik bilim alanında en fazla bilinen Watson İnsan Bakım Kuramı'nda yer alan iyileştirme süreçlerine temellenmektedir (3,6,23). Bakım Faktörü Ölçeği, kuramcının da içinde olduğu bir ekip tarafından geliştirilmiştir. Dolayısı ile ölçme araçları hemşirelik bilim alanının teorik alt yapısına temellenmektedir. Bakım Faktörü Ölçekleri farklı kültürlerde geçerli ve güvenilir bulunmuştur (10,12,13). Bu nedenle, BFÖ'nün Türk kültürüne uyarlanması durumunda uluslararası alanda karşılaştırmalı çalışmalar yapma potansiyelinin yüksek olduğu söylenebilir. Ölçüm aracının uyarlama sürecinden önce telif hakları nedeniyle geliştiren araştırmacıdan izin alınması gerekir (19). BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB'nin Türk kültürüne uyarlanması konusunda ilgili araştırmacıdan izin alınmıştır. Dil uyarlaması aşamasında, geri çevirisi yapılan ölçeklerin anlam-kavram eşitliği için Dr.Nelson'dan geri bildirim alınmış her iki ölçekte birer madde aşağıdaki gibi anlam-kavram eşitliği için yeniden düzenlenmiştir. BFÖ-ÖB: I accept and support my own current beliefs in a higher power which allows for me to heal. Kendi mevcut inançlarımı iyileştirmeme izin veren Tanrı gibi yüce bir gücü kabul ediyorum ve destekliyorum. BFÖ-YB: The manager of my unit/department is accepting and supportive of my beliefs regarding a higher power, which allows for the possibility of me to 'grow'. Birim/bölüm yöneticim daha büyük bir güçle ilgili inançlarımı (Tanrı inancı) kabul edip destekliyor ve bu da bana 'büyüme' fırsatı veriyor. BFÖ-ÖB'nin kullanıldığı uluslararası katılımlı devam eden bir çalışmada manevi inançlarla ilgili iki maddeye (5 ve 9. maddeler) "Manevi inançların çok kişisel olduğunu düşünüyorsanız bu ifadeye yanıt vermeyiniz." açıklaması eklendiği, pilot uygulamada bu sorularla ilgili olarak hemşirelerin "bunu neden soruyorsunuz" şeklindeki tereddütleri nedeniyle Türkçe uyarlaması son sürümde de aynı şekilde kullanılmıştır (Tablo I).

Geçerliliğe İlişkin Bulguların Değerlendirmesi

Bir ölçüm aracının, farklı kültürlerde kullanılmadan önce izlenmesi gereken ilk adımlar dil ve kültür uyarlaması, sonrasında da o toplum için geçerli ve güvenilir olup olmadığının psikometrik olarak test edilmesidir (19). Bu çalışmada dil ve kültür için uygunluğunu sağlamak için Dünya Sağlık Örgütüve Uluslararası Test Komisyonu doğrultusunda Türkçe yazılmış bir rehber esas alınmıştır (16,19,20). Uyarlama aşamasında; çeviri, uzman paneli değerlendirmesi, geri çeviri ve pilot uygulama aşamaları izlenmiştir. Dil geçerliği, ölçeğin amacı ile ölçek maddelerinin uygunluğunun sağlanması ve maddelerin hedef grubun kültürüne uygunluğunun değerlendirilmesidir (19). Bu çalışmada, yukarıda izlenen adımlar sonucunda Bakım Faktörü Ölçeği BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB sürümleri için dil geçerliği sağlanmıştır. Türkçe ve İngilizce maddelerin benzeştiği görülerek dil eşdeğerliği-

nin olduğuna karar verilmiştir. Ölçeklerin Türkçeye uyarlanma sürecinde; çeviri ve anlamsal inceleme sonrası uzman paneli değerlendirmesi aşamasında kapsam geçerliliği yöntemi kullanılmıştır. Geçerlik, bir ölçme aracının kullanılış amacına uygun hizmet etme ve ölçmek istediği özelliği tam ve doğru ölçebilme derecesidir (24,25). Ölçek maddelerinin kültürel uyumunun ve anlaşılabilirliğinin değerlendirilmesi, iki dil arasındaki tutarsızlıkların tespit edilip çözümlenebilmesi için uzman görüşüne başvurulmaktadır (19). Bu çalışmada, ölçek maddelerinde dil geçerliği yapıldıktan sonra gerekli düzenlemeler yapılmış ve sonrasında uzman görüşlerine başvurulmuştur. En az 3 en fazla 20 uzmandan gelen görüşler arasındaki uyum yüzdesi ile KGİ hesaplanmaktadır (19). Kapsam geçerlilik indeksi, uzman görüşlerine dayalı nitel verilerin istatistiksel nicel verilere dönüştürülmesi için kullanılan bir yöntemdir (26). Kapsam geçerliğinin değerlendirilmesi amacıyla ölçek alanında deneyimli dokuz uzmana gönderilmiştir. KGİ skorunun %80 üzeri olması skorun iyi olduğu şeklinde yorumlanır (19). Çalışmada, birbirinden bağımsız olarak görüşleri alınan uzmanların tümünün, ölçek maddelerinin ölçülme istenilen hedefe ve Türk kültürüne uygun olduğuna ilişkin görüş birliğinde oldukları belirlenmiştir. BFÖ-YB'nin beşinci maddesi hariç (Madde Kapsam Geçerlik İndeksi I-CVI: 0.89), her iki ölçeğin tüm maddelerinin I-CVI değeri 1.00, BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB sürümlerinin CVI değerlerinin sırasıyla 1.00 ve 0.99 olduğu bulunmuştur (Tablo I). KGİ için önerilen referans değerler dikkate alındığında bu değerler ile Türkçe formun kapsam geçerliğinin çok yüksek olduğu görülmüştür (26). Ölçeğin Sloven versiyonunda ölçeğin sürümlerine ait KGİ değeri 0.78 üzeri bulunmuştur (12). Orijinal ölçek maddelerinden hiçbir madde çıkartılmamış ya da eklenmemiştir. Dil geçerliği ve uzman değerlendirmeleri sonrası, geri çevirisi yapılan ölçek orijinal ölçeği geliştiren araştırmacıya gönderilerek anlam kayması olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yukarıda söz edilen düzenlemelerin dışında bir değişime gerek duyulmayan ölçekler pilot uygulama aşaması için başka bir hastanede 20 hemşireye öz bildirim yöntemiyle uygulanmış ve anlaşılır bulunduğu, değişime gerek olmadığı belirlenmiştir. Böylece ölçeklerin son sürümü dökümanite edilerek psikometrik aşamaya geçilmiş ve ikinci geçerlilik yöntemi olarak Temel Eksen Faktör Analizi (Principle Axis Analysis) kullanılmıştır. Faktör analizi öncesinde örnek büyüklüğünün faktör analizi için yeterliliği her iki ölçek için de KMO değerine göre süper/mükemmel düzeyde olduğu saptanmıştır (17). Faktör analizi, ölçme aracındaki maddelerin farklı faktörler altında toplanıp toplanamayacağını değerlendirmek üzere yapılır ve bu sayede ölçülen yapıda birbiriyle yüksek korelasyon gösteren maddeler birer faktör altında kümelendirilir (24). Bu çalışmanın psikometrik aşamasında eğik (oblique) dönüştürme ile Temel Eksen Faktör Analizi (Principle Axis Analysis) kullanılmıştır. Faktörler arasında bir bağımlılığın varsayıldığı durumlarda eğik döndürme önerilmektedir (17). Ölçekteki her bir maddenin birbiri ile ilişkili olduğu gerekçesiyle bu yöntem tercih edilmiştir.

Faktör analizinde, tüm maddelerin faktör yük değerlerinin, eşik yük değeri 0.40'ın üstünde (0,63-0,93) olduğu belirlen-

miştir. BFÖ-YB sürümünde tek faktörlü yapı varyansın %78'ini açıklamıştır ve en düşük faktör yükünün 0,85 ile 10. madde ve en yüksek faktör yükünün 0,93 ile 1. madde olduğu görülmüştür (Tablo II). Tabloya göre ölçeğin BFÖ-ÖB sürümünün açıklanan varyans % 57 ve en düşük faktör yükünün 0,63 ile 10. madde ve en yüksek faktör yükünün 0,84 ile 1. madde olduğu belirlenmiştir. Ölçeğin Slovenya'da yapılan uyarlama çalışmasında da çalışma bulguları ile benzer şekilde tüm maddelerin faktör yük değerlerinin 0,40 üzeri olduğu belirlenmiştir (12).

Güvenilirliğe İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Güvenilir test ve ölçekler iç tutarlılığı yüksek olan araçlardır (27). Likert tipi ölçüm araçlarında, ölçeğin iç tutarlılığının değerlendirilmesinde, Cronbach Alfa katsayısı olarak bilinen güvenilirlik ölçütü kullanılmalıdır (28). Bu çalışmada, ölçeğin iç tutarlık değerlendirmesinde Cronbach Alfa katsayısına bakılmıştır. Yapılan analiz sonucunda; Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısının BFÖ-YB için 0,97, BFÖ-ÖB için 0,92 olduğu saptanmıştır (Tablo III). Likert tipi bir ölçekte Cronbach Alfa katsayısı mümkün olduğunca 1'e yakın olmalıdır ve Cronbach Alfa katsayısı ne kadar yüksek ise bu ölçekte bulunan maddelerin o ölçüde birbirleriyle tutarlı olduğu kabul edilir (24,28). Dolayısıyla, Cronbach Alfa katsayısı yükseldikçe, ölçeğin güvenilirliği aynı oranda artmaktadır (15). Bu çalışmada ölçeğin Cronbach Alfa katsayısının 0,90 üzeri olması nedeniyle her iki ölçekte yüksek derecede güvenilir olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bu veriler sayesinde, Bakım Faktörü Ölçeği'nin Türkçe formunun iç tutarlılığının yüksek derecede korunduğu sonucuna ulaşılmıştır. Vrbnjak ve ark. (12) ölçeğin uyarlama çalışmasında Cronbach Alfa katsayısı BFÖ-YB için 0,97, BFÖ-ÖB için 0,94 olduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre, Türkçe ölçek maddelerinin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısının diğer bir kültürdeki uyarlama çalışması verileri ile benzer olduğu görülmektedir. Hemşirelerin BFÖ-ve BFÖ-YB puan ortalamaları nötr değer üzerinde olduğu için bu alanlara ilişkin öz bakım ve yönetici tarafından sunulan bakıma ilişkin algılarının iyi olduğu görülmektedir. Her iki ölçek için açık uçlu sorulara verilen yanıtlar ölçeğin yapılandırılmış soruları ile tutarlı bulunmuştur. Bakım Faktörü Ölçeği'nin güvenilirliğini sınamak için ikinci bir yöntem olarak test-tekrar güvenilirlik analizi yapılmıştır. Test-tekrar test güvenilirliği, ölçek maddelerinin uygulamadan uygulamaya tutarlı sonuçlar elde edebilme ve zaman göre değişmezlik gösterebilme gücüdür (24,25). Ölçek güvenilirlik çalışmasında uygulanan test-tekrar test yönteminde; bir ölçeğin belirli bir aralıkla (2 ile 4 hafta arasında) aynı gruba tekrar uygulanmasıyla elde edilen puanlar arasındaki korelasyona bakılır (24,28). Test-tekrar test yöntemi, en sık kullanılan ve önerilen güvenilirlik ölçüm yöntemidir (24). Dört hafta ara ile 30 hemşireye yapılan test-tekrar testi korelasyon analizine göre; ilk ve ikinci ölçüm arasında her iki ölçekte de pozitif yönde, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bakım Faktörü Ölçeği test-tekrar test korelasyon analiz sonuçları, $r=0,88$, $p=0,001$, BFÖ-YB için

$r=0,79$, $p=0,001$, BFÖ-ÖB için ise $r=0,77$, $p=0,001$ olduğu görülmüştür (Tablo IV). Bir ölçeğin güvenilirlik katsayısı değerlendirilirken, korelasyon katsayı değerinin pozitif yönde olması istendiktir (28). Ayrıca, test-tekrar test güvenilirlik katsayısının 0,80 üzeri olması test tekrar güvenilirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir (15). Yapılan analizde; iki farklı zamanda hemşirelerin ölçek maddelerine verdikleri cevapların tutarlı olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu çalışmada yüksek test-tekrar test korelasyon sonucuna ulaşılmıştır. Bakım Faktörü Ölçeği'nin Öz bakım ve Yöneticinin Bakımı sürümlerinin Türkçe uyarlamalarının iki farklı zamanda yapılan ölçümleri arasında güçlü bir ilişkinin olması, güvenilir bir ölçüm aracı olduğu ve zamansal olarak değişmediğini göstermektedir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre; Türkçe Uyarlaması, Geçerlik ve Güvenirliği incelenen Bakım Faktörü Ölçeği BFÖ-YB ve BFÖ-ÖB sürümleri Türkçe formunun kapsam geçerliğinin yüksek, faktör yapısının orijinal ölçek ile benzer yapıda olduğu belirlenmiştir. Ölçeklerin iç tutarlılıklarının ve zamana göre değişmezliğinin yüksek olması nedeniyle güvenilir oldukları belirlenmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının orijinal yapı ve uyarlanan başka kültürler ile benzer olması uluslararası karşılaştırmalarda kullanımını ve kabulünü kolaylaştırıcı bir unsurdur. BFÖ-ÖB ve BFÖ-YB sağlık kurumlarındaki hemşirelik yöneticilerinin kurumsal değerlendirmelerinde kullanımı için kısa anlaşılır bir değerlendirme aracıdır. Uyarlanan ölçüm araçları, hemşire örnekleminde geçerli ve güvenilir bulunduğu için araştırmacılar tarafından bu alanda güvenle kullanılabilir. Her iki ölçeğin maddeleri incelendiğinde, amaçlarına uygun olması halinde diğer bilim alanlarındaki araştırmacılar tarafından da kullanılabilir.

Teşekkür: Bu çalışmaya katılarak veri toplanmasına katkı sağlayan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi hemşirelerine teşekkür ederiz.

Etik Onay: Bu araştırma ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur. Araştırmanın yürütülmesi için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 875, Tarih: 05/12/2018) onay alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları Fikir: A.K., S.G. - Tasarım ve çeviri süreci: A.K., S.G., J.W.N - Etik Onay ve izinlerin alınması: A.K., S.G., E.K. - Pilot uygulama: A.K., F.A. - Veri toplama: A.K., S.G., E.K., F.A., N.Y., A.A. - Analiz: A.K., S.G., J.W.N - Literatür tarama: A.K., S.G. - Makalenin yazılması ve revizyonu: A.K., S.G., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Watson J. Watson's theory of human caring and subjective living experiences: Carative factors/-caritas processes as a disciplinary guide to the professional nursing practice. *Texto Contexto Enferm Florianópolis* 2007; 16 (1): 129-35.
2. Hozak MA, Nelson J, Gregory, D. Relationship of hospital architecture to nursing staff caring for self, caring for patients, and job satisfaction. *Interdisciplinary Journal of Partnership Studies* 2016; 3 (1): 1-21.
3. Nelson J, Watson J. *Measuring caring: International Research on Caritas as Healing*. 2012, Springer Publishing Company, New York.
4. McMillan MO. The effects of Watson's Theory of Human Caring on the nurse perception and utilization of caring attributes and the impact on nurse communication. *Nursing Theses and Capstone Projects*. 267. Retrieved from https://digitalcommons.gardner-webb.edu/nursing_etd/267. 2017.
5. Lukose A. Developing a practice model for Watson's theory of caring. *Nursing Science Quarterly* 2011; 24 (1): 27-30.
6. DiNapoli P, Nelson J, Turkel M, Watson J. Measuring the caritas processes: Caring Factor Survey. *International Journal for Human Caring* 2010; 14 (3): 15-20.
7. Nelson J, Nichols T, Wahl J. The cascading effect of civility on outcomes of clarity, job satisfaction and caring for patients. *Interdisciplinary Journal of Partnership Studies* 2017; 4 (2): 1-22.
8. Persky GJ, Nelson JW, Watson J, Bent K. Creating a profile of a nurse effective in caring. *Nursing Administration Quarterly* 2008; 32 (1): 15-20.
9. Kaya A, Boz İ. The development of the Professional Values Model in Nursing. *Nursing Ethics* 2019; 26 (3): 914-23.
10. Olender L. The relationship between and factors influencing staff nurses' perceptions of nurse manager caring and exposure to workplace bullying in multiple healthcare settings. *JONA: The Journal of Nursing Administration* 2017; 47 (10): 501-7.
11. Nichols TM, Nelson JW. The effect of civility on the Healthcare Environment, Staff, and the Care of Patients. Retrieved from https://sigma.nursingrepository.org/bitstream/handle/10755/16782/Nichols_94203_K05_Info.pdf?sequence=2&isAllowed=y. 2019.
12. Vrbnjak D, Pahor D, Nelson JW, Pajnkihar M. Content validity, face validity and internal consistency of the Slovene version of Caring Factor Survey for care providers, caring for co-workers and caring of managers. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 2017; 31 (2): 395-404.
13. Drenkard IN. Integrating human caring science into a professional nursing practice model. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2008; 20 (4): 403-14.
14. Anderson-Johnson P, Nelson JW. Testing a model of clarity of self, role, and system as predictors of job satisfaction of nurses in Jamaica. Retrieved from https://sigma.nursingrepository.org/bitstream/handle/10755/243502/Anderson-Johnson_Pauline_52174.pdf?sequence=1&isAllowed=y. 2012.
15. Şencan H. *Sosyal ve Davranışsal Ölçümlerde Güvenilirlik ve Geçerlilik*. 2005 Ankara, Seçkin Yayıncılık (Birinci Baskı).
16. International Test Commission (ITC). Guidelines for translating and adapting tests. *International Journal of Testing* 2018; 18 (2): 101-34.
17. Çolakoğlu ÖM, Büyükekşi C. Evaluation of factors effecting exploratory factor analysis process. *Karaelmas Journal of Educational Sciences* 2014; 2 (1): 58-64.
18. Nelson JW. *Inova Health System, results healthcare environment survey*. Falls Church, VA: Inova Health System. Parker, M.. *Nursing theories and nursing practice* (2nd ed.). 2006. Philadelphia, PA: EA. Davis.
19. Çapık C, Gözüm S, Aksayan S. *Kültürlerarası ölçek uyarlama aşamaları, dil ve kültür uyarlaması: Güncellenmiş rehber*. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi 2018; 26(3): 199-210.
20. World Health Organization (WHO). Process of translation and adaptation of instruments. Retrieved from http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/. 2017.
21. Erefe İ. *Veri Toplama Araçlarının Niteliği. Hemşirelikte Araştırma İlke Süreç ve Yöntemleri*. 2002. Odak Ofset, İstanbul.
22. Esin MN. *Veri toplama yöntem ve araçları & veri toplama araçlarının güvenilirlik ve geçerliği*. S. Erdoğan, N. Nahçıvan ve M. N. Esin (Ed.), *Hemşirelikte araştırma: Süreç, uygulama ve kritik içinde* (s.169-192). 2014. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

23. Johnson J. Creation of the Caring Factor Survey-Care Provider Version (CFS-CPV). In *Masuring Caring: International Research on Caritas as Healing*. Nelson J, & Watson, J. (Eds.), 2012. Springer Publishing Company, New York, USA 40–46.
24. Aker S, DüNDAR, C, Pekşen Y. Ölçme araçlarında iki yaşamsal kavram: Geçerlik ve güvenilirlik:: Derleme. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2005; 22 (1): 50-60.
25. Dağ İ. Psikolojik test ve ölçeklerde geçerlik ve güvenilirlik. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2005; 13 (4): 17-23.
26. Yurdagül H. Ölçek geliştirme çalışmalarında kapsam geçerliği için kapsam geçerlik indeksleri'nin kullanılması. XIV. Ulusal Eğitim Bilimleri Kongre Kitabı, Denizli; 2005. 1-6.
27. Çakmur H. Araştırmalarda ölçme-güvenilirlik-geçerlilik. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2012; 11 (3): 339-44.
28. Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber II: Psikometrik özellikler ve kültürlerarası karşılaştırma. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 2003; 5 (1): 3-14.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Mustafa ÇAKIR

Istanbul Medeniyet University,
Faculty of Medicine, Department
of Public Health, Istanbul, Turkey

mustafa-5355@hotmail.com

Geliş Tarihi : Eylül 21, 2021
Received

Kabul Tarihi : Şubat 19, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

**Çakır M, Aktuğ E, Demirhan F,
Yüksel S, Akalan A.**

Evaluation of Musculoskeletal
System Problems in Shipyard
Workers

Akd Med J 2023; 9(1): 69-75

Mustafa ÇAKIR

Istanbul Medeniyet University,
Faculty of Medicine, Department
of Public Health, Istanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-4963-5651

Ekrem AKTUĞ

Yenilikçi Eğitim Joint Health
and Safety Unit, Turkey

ORCID ID: 0000-0001-7760-4660

Faruk DEMIRHAN

Kocaeli Health Directorate,
Turkey

ORCID ID: 0000-0002-2615-6500

Selim YÜKSEL

Public Health Specialist, Kocaeli
Health Directorate, Turkey

ORCID ID: 0000-0001-5833-1185

Ahmet AKALAN

Officer, Kocaeli Health
Directorate, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2308-1950

Evaluation of Musculoskeletal System Problems in Shipyard Workers

Tersane Çalışanlarında Kas İskelet Sistemi Sorunlarının Değerlendirilmesi

ABSTRACT

Objective:

In the research, it is aimed to evaluate the musculoskeletal system problems in shipyard employees.

Method:

The study is a cross-sectional study and was conducted in three shipyards in Kocaeli between October and December 2019. The survey form was used in the study. The second part of the questionnaire consisted of the Expanded Nordic Musculoskeletal System questionnaire. The study was conducted with 280 shipyard employees. Statistical significance level was taken as $p < 0.05$ in the analysis.

Result:

31.1% of the participants are in the age group 30 and under, 30.7% are in the 31-40 age group; their average age is 37.1 ± 10.5 . It was found that 6.8% of the participants in the study had a chronic disease; 49.3% of them were still smoking; 14.3% of them used alcohol; 14.3% of them exercised regularly. In the study, 22.1% of the shipyard workers had pain in their waist, 18.2% on their back, 17.9% on their neck, and 16.1% on their shoulders. It was determined that 7.9% of the participants used medication for low back pain and 4.6% for neck and knee pain.

Conclusions:

In the study, it was found that the most common pain was in the waist and then in the upper extremity musculoskeletal system. It is recommended to make working environments more ergonomic and to provide training on the posture positions of the employees during working.

Key Words:

Musculoskeletal disorders, Shipyard workers, Ergonomics

ÖZ

Amaç:

Araştırmada, tersane çalışanlarında kas iskelet sistemi sorunlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem:

Araştırma kesitsel tipte bir çalışma olup, Ekim-Aralık 2019 tarihlerinde Kocaeli'de üç tersanede

DOI: 10.53394/akd.998788

gerçekleştirilmiştir. Araştırmada anket formu kullanılmıştır. Anketin ikinci bölümü, Genişletilmiş Nordik Kas-İskelet Sistemi anketinden oluşmaktadır. Çalışma 280 tersane çalışanı ile yürütülmüştür. Analizde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alınmıştır.

Bulgular:

Araştırmaya katılanların %31,1'i 30 yaş ve altında, %30,7'si 31-40 yaş grubunda olup; yaşları ortalaması $37,1 \pm 10,5$ dir. Araştırmada katılımcıların %6,8'inin kronik hastalığı olduğu; %49,3'ünün halen sigara içtiği; %14,3'ünün alkol kullandığı; %14,3'ünün düzenli egzersiz yaptığı saptanmıştır. Araştırmada tersane çalışanlarının %22,1'inin belinde, %18,2'sinin sırtında, %17,9'unun boynunda, %16,1'inin omzunda son bir yılda ağrı saptanmıştır. Çalışmada katılımcıların %7,9'u bel ağrısı, %4,6'sı boyun ve diz ağrısı nedeniyle ilaç kullandığı tespit edilmiştir.

Sonuç:

Çalışmada en sık bel, daha sonra üst ekstremitede kas iskelet sistemi ağrısı olduğu saptanmıştır. Çalışma ortamlarının daha ergonomik hale getirilmesi ve çalışanların çalışma sırasındaki duruş pozisyonlarıyla ilgili eğitim verilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, Tersane çalışanları, Ergonomi

INTRODUCTION

Shipyards are counted as heavy industries due to their equipment and complexity of production processes. The shipbuilding industry uses and produces a large number of products besides building materials. There are many production processes that cause accidents in terms of occupational health and safety. In shipbuilding, many different jobs need to be done together and at the same time (1). Employees in production are often found in harsh working environments. Low back pain caused by ergonomic problems in the workplace is an important cause of disability (2). Shipyard industry work environments include numerous risk factors for back pain and other musculoskeletal disorders. Shipyard workers often make problematic postures such as kneeling, bending, crouching or lying down during their working time. Musculoskeletal problems have been reported with a high frequency in people who work in problematic posture and with poor psychological and social conditions (3-5). It has been found that the frequency of low back pain is higher among shipyard workers (6). The presence of many risk factors in the shipyard working environment reveals the need for a lot of work and solutions in this field. In our study, it is aimed to evaluate the musculoskeletal system problems in shipyard employees.

MATERIAL and METHODS

Study design:

The research is a cross-sectional study. The research was carried out in October-December 2019 in three shipyards in Kocaeli. A total of 1500 people work in the shipyards. $N=1500$; $S=0,05$; $p=0,50$; $q=0,50$; $t(1-\alpha)=1,96$ so $n=(N * t(1-\alpha)^2 * p * q) / [S^2 * (N-1) + t(1-\alpha)^2 * p * q]$ formula used for calculation of sample size and then was found as $n=306$. All employees are listed. Systematic sampling method was used in the study. The research was conducted with 280 people who agreed to participate in the study (transportation percentage 91.5). Ethics committee approval of the study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Kocaeli Training and Research Hospital (2019-84). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Outcome measures:

The survey form was used in the study. The questionnaires consist of 2 parts and the first part consists of 15 questions on socio-demographic characteristics, and the second part consists of the Expanded Nordic Musculoskeletal System questionnaire (NMQ) (7,8). The Turkish validity-reliability study of the Musculoskeletal System questionnaire was conducted (9). Purpose in NMQ; It is the evaluation of waist, neck, shoulder and general musculoskeletal complaints with standardized questions. In NMQ; Disturbances in the last 12 months, last one month and seven days in certain nine symptom regions (feet-ankles, knees, thighs-hips, wrists-hands, waist, elbows, back, shoulders, neck) marked by mapping of the body are questioned.

Statistical analysis:

Research data was evaluated with SPSS 22.0. Descriptive statistics are presented as mean \pm standard deviation, frequency distribution and percentage. Binary logistic regression tests were used as statistical methods. Statistical significance level was taken as $p < 0.05$ in the analysis.

RESULTS

280 people were reached within the scope of the research. 31.1% ($n=87$) of the participants were 30 years and younger, 30.7% ($n=86$) were in the 31-40 age group; Their average age was 37.1 ± 10.5 , median 37 (min: 18; max: 64). 97.1% ($n=272$) of the participants are male; 71.4% ($n=200$) were married; 33.6% ($n=94$) were high school graduates, 28.9% ($n=81$) were primary school graduates; Body mass index of 37.1% ($n=104$) was between 25-29.9, and body mass index of 13.6% ($n=38$) was 30 and above. It was determined that 5.7% ($n=16$) of those examined were working in shifts; the average working time in this workplace is 33.4 ± 51.3 months, the median is 12 (min: 1; max: 300) months; total working time mean 110.8 ± 115.7 months, median 72 (min: 1; max: 552) months; weekly working hours mean 46.6 ± 4.6 hours, median 45 (min: 35; max: 70) hours (Table I).

Table I: Distribution of the Socio-Demographic Characteristics of Shipyard Employees.

	n (%)*
Age	
30 and under	87 (31.1)
31-40	86 (30.7)
41-50	75 (26.8)
51 and above	32 (11.4)
Gender	
Male	272 (97.1)
Female	8 (2.9)
Marital status	
Married	200 (71.4)
Single	80 (28.6)
Educational status	
Primary school graduate	81 (28.9)
Secondary school graduate	68 (24.3)
High school graduate	94 (33.6)
College/University graduate	37 (13.2)
Body Mass Index	
<18.5	3 (1.1)
18.5-24.9	135 (48.2)
25-29.9	104 (37.1)
≥ 30	38 (13.6)
Working in shifts	
Yes	16 (5.7)
No	264 (94.3)
Working time in this workplace (month)	
Mean±Standard Deviation	33.4 ± 51.3
Median (min; max)	12 (1; 300)
Total working time (Month)	
Mean±Standard Deviation	110.8 ± 115.7
Median (min; max)	72 (1; 552)
Weekly working time (hours)	
Mean±Standard Deviation	46.6 ± 4.6
Median (min; max)	45 (35; 70)

*column percentage

It was determined that 6.8% (n = 19) of the participants in the study had a chronic disease; 5.4% (n = 15) of them regularly use medication; 30.7% (n = 86) never smoked, 20.0% (n = 56) smoked and quit, 49.3% (n = 138) still smoked; 14.3% (n = 40) of them used alcohol; It was found that 14.3% (n = 39) exercised regularly, 55.9% (n = 152) occasionally and 22.9% (n = 81) did not exercise.

In the study, 17.9% (50) of the shipyard workers had pain on their necks, 16.1% on their shoulders (n = 45), 18.2% (n = 51) on their backs, 7.5% (n = 21) on their elbows, 12.1% (n = 34) in the hand/wrist, 22.1% (n = 62) in the waist, 8.2% (n = 23) in the hip / thigh, 15.4% (n = 43) in the knee, 11.4% (n = 32), in the foot/ankle in the last year (Table II).

Table II: Distribution of Pain Situations in Body Areas of Shipyard Employees.

	State of Pain		
	n (%)	over the last one month n (%)	over the last year n (%)
Neck	36 (12.9)	47 (16.8)	50 (17.9)
Shoulder	36 (12.9)	43 (15.4)	45 (16.1)
Back	47 (16.8)	51 (18.2)	51 (18.2)
Elbow	12 (4.3)	17 (6.1)	21 (7.5)
Hand/Wrist	30 (10.7)	32 (11.4)	34 (12.1)
Waist	51 (18.2)	60 (21.4)	62 (22.1)
Hip / Thigh	20 (7.1)	23 (8.2)	23 (8.2)
Knee	36 (12.9)	39 (13.9)	43 (15.4)
Foot / Ankle	28 (10.0)	30 (10.7)	32 (11.4)

It was determined that 5.0% (n=14) of the participants had neck pain, 2.5% (n=7) of them had shoulder pain, 3.2% (n=9) had back ache, 1.8% (n=5) had elbow pain, 3.9% (n=11) had hand/wrist pain, 10.7% (n=30) had waist ache, 2.9% (n=8) had pain on their hips/thighs, 6.4% (n=18) had knee pain and 4.3% had pain on their foot/ankle that affected their home/work life (Table III).

It was determined that 4.6% (n=13) of the participants went to see a doctor for their neck pain, 2.9% (n=8) for their shoulder pain, 3.6% (n=10) for their back pain, 1.4% (n=4) for their elbow pain, 4.6% (n=13) for the pain in their hand/wrist, 11.4% (n=32) for their waist ache, 3.2% (n=9) for the pain on their hips/thighs, 5.7% (n=16) for their knee pain, 4.6% (n=13) for the pain on their foot/ankle (Table III).

In the study, it was determined that 4.6% (n=13) of the participants used medication for their neck pain, 3.2% (n=9) for their shoulder pain, 2.9% (n=8) for their back ache, 1.1% (n=3) for their elbow pain, 2.9% (n=8) for the pain on their hand/wrist, 7.9% (n=22) for their waist pain, 2.5% (n=7) for the pain on their hips/thighs, 4.6% (n=13) for their knee pain, 3.2% (n=9) for the pain on their foot/ ankle (Table III).

In the study, it was determined that 2.9% (n=8) of the shipyard workers received a report due to their neck pain, 1.8% (n=5) due to their shoulder pain, 1.4% (n=4) due to their back ache, 1.1% (3) due to their elbow pain, 1.4% (n=4) due to the pain on their hand/wrist, 1.4% (n=4) due to the pain on their hips/thighs, 3.9% (n=11) due to their knee pain, 3.6% (10) due to the pain on their foot/ ankle (Table III).

Table III: Distribution of the Traits of Shipyard Workers Related to Pain in Body Areas in the Last One Year.

	Affecting Home / Business Life	Going to the doctor's	Drug use	Getting a report
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neck	14 (5.0)	13 (4.6)	13 (4.6)	8 (2.9)
Shoulder	7 (2.5)	8 (2.9)	9 (3.2)	5 (1.8)
Back	9 (3.2)	10 (3.6)	8 (2.9)	4 (1.4)
Elbow	5 (1.8)	4 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
Hand/Wrist	11 (3.9)	13 (4.6)	8 (2.9)	4 (1.4)
Waist	30 (10.7)	32 (11.4)	22 (7.9)	17 (6.1)
Hip / Thigh	8 (2.9)	9 (3.2)	7 (2.5)	4 (1.4)
Knee	18 (6.4)	16 (5.7)	13 (4.6)	11 (3.9)
Foot / Ankle	12 (4.3)	13 (4.6)	9 (3.2)	10 (3.6)

It was determined that age increases the frequency of waist pain by 0.940 times (GA: 0.901-0.981), being married increases it by 3.745 times (GA: 1.470-9.542), being graduated from high school increases it by 4.552 times (GA: 1.636-12.664), being graduated from college/university increases it by 9.443 times (GA: 2.833-31.469), working with shifts increases it by 5.855 times (GA: 1.485-23.080). It was determined that being married increases the frequency of neck pain by 3.476 times (GA: 1.304-9.261), being graduated from high school increases it by 7.991 times (GA: 2.454-26.022), being graduated from college/university increases it by 11.164 times (GA: 2.878-43.307), not doing any exercises increases it by 5.753 times (GA: 1.155-28.658) (Table IV).

Table IV: Distribution of Pain Conditions in Waist and Neck Region in the Last One Year According to Socio-Demographic Characteristics of Shipyard Employees.

	Waist			Neck		
	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Age	0.004	0.940	0.901-0.981	0.169	0.971	0.930-1.013
Marital status						
Married	0.006	3.745	1.470-9.542	0.013	3.476	1.304-9.261
Single		1			1	
Educational status						
Primary school graduate		1			1	
Secondary school graduate	0.225	1.982	0.656-5.990	0.132	2.773	0.736-10.447
High school graduate	0.004	4.552	1.636-12.664	0.001	7.991	2.454-26.022
College/University graduate	<0.001	9.443	2.833-31.469	<0.001	11.164	2.878-43.307
Body Mass Index	0.672	0.981	0.898-1.072	0.729	0.984	0.897-1.079
Working in shifts						
Yes	0.012	5.855	1.485-23.080	0.299	2.508	0.443-14.208
No		1			1	
Working time in this workplace (month)	0.139	1.005	0.998-1.011	0.425	0.997	0.989-1.005
Weekly working time (hours)	0.969	0.999	0.932-1.070	0.445	0.967	0.887-1.054
Exercise status						
Does it regularly		1			1	
Does it occasionally	0.707	1.211	0.446-3.289	0.097	3.682	0.791-17.149
Does not exercise	0.639	1.304	0.431-3.945	0.033	5.753	1.155-28.658
Constant	0.626	0.368		0.387	0.117	

It was determined that being graduated from high school increases back pain by 10.865 times (GA: 2.898-40.726), being graduated from college/university increases it by 21.543 times (GA: 4.893-94.848), not doing any exercises increases it by 7.755 (GA: 1.534-39.207). It was determined that being married increases shoulder pain by 3.453 times (GA: 1.154-10.334), being graduated from college/university increases it by 7.108 (GA: 2.077-24.331), weekly working hours increases it by 0.823 (GA: 0.686-0.987) (Table V).

Table V: Distribution of Pain Conditions in Back and Shoulder Region in the Last One Year According to Socio-Demographic Characteristics of Shipyard Employees.

	Back			Shoulder		
	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Age	0.088	0.963	0.922-1.006	0.106	0.963	0.920-1.008
Marital status						
Married	0.057	2.579	0.974-6.829	0.027	3.453	1.154-10.334
Single		1			1	
Educational status						
Primary school graduate		1			1	
Secondary school graduate	0.062	3.935	0.934-16.571	0.781	1.190	0.349-4.064
High school graduate	<0.001	10.865	2.898-40.726	0.064	2.620	0.946-7.253
College/University graduate	<0.001	21.543	4.893-94.848	0.002	7.108	2.077-24.331
Body Mass Index	0.772	1.014	0.925-1.111	0.693	1.019	0.929-1.117
Working in shifts						
Yes	0.243	2.891	0.486-17.204	0.925	0.891	0.082-9.638
No		1			1	
Working time in this workplace (month)	0.687	1.002	0.994-1.009	0.432	1.003	0.996-1.010
Weekly working time (hours)	0.183	0.938	0.853-1.031	0.036	0.823	0.686-0.987
Exercise status						
Does it regularly		1			1	
Does it occasionally	0.097	3.720	0.788-17.555	0.293	2.318	0.484-11.099
Does not exercise	0.013	7.755	1.534-39.207	0.066	4.562	0.902-23.077
Constant	0.553	0.208		0.226	216.222	

DISCUSSION

31% of the shipyard employees participating in the study were 30 years and younger, 30% were in the 31-40 age group, 11% were 51 years old and above, and their average age was found to be 37 (min: 18; max: 64). In the study conducted by Park et al. on the male shipyard workers on the southeastern coast of Korea, it has been stated that 52.5% of the participants were in the 40-49 age group, 22.9% were in the age group 50 and over, 19.4% were 30-39 years old and 5.1% were in the 20-29 age group (10). In the work done by Alexopoulos et al. at the shipyard industry, the average age of white-collar workers was 36.8 ± 9.1 , and 38.7 ± 9.5 for blue-collar workers (11). Studies show that the majority of shipyard employees are in the middle age group.

In the research, the average working time of the shipyard employees in this workplace was 33 months, and the total of average working time was 110 months. In the study conducted by Park et al., it was stated that the working period of 57.5% of the participants was 10-19 years, 27.9% of them was 20 years and more, and 14.7% of them worked for 1-9 years (10). In the study by Alexopoulos et al., the average working time of white-collar workers was 9.5 ± 8.8 years, and that of blue-collar workers was 16.0 ± 10.0 years (11).

In the study, 22% of the participants had pain on their waist, 18% on their back, 17.9% on their neck, 16% on their shoulder, 15% on their knee, 12% on their hand/wrist and 11% on their foot/ankle in the last year. In the study conducted by Park et al. on the shipyard employees, 37.2% of the employees had shoulder symptoms, 27.5% had arm/elbow symptoms, 23.9% had neck symptoms, and 22.5% had hand/wrist symptoms (10). In the study conducted by Alexopoulos et al. at the shipyard industry, it was determined that the frequency of waist pain in the last 12 months of white-collar workers was 39.3%, of metal workers was 33%, of welders was 39.8% and of other blue-collar workers was 37.9%; the frequency of shoulder/neck pain in the last 12 months of white-collar workers was 27.9%, of metal workers was 14.6%, of welders was 18.3% and of other blue-collar workers was 25.2%; the frequency of hand/wrist pain in the last 12 months of white-collar workers was 17.0%, of metal workers was 15.3%, of welders was 10.8% and of other blue-collar workers was 13.4% (11). In the study conducted by Akter et al. on metal workers it was determined that 65% of them had musculoskeletal symptoms on their back and waist, 33.3% on their neck, shoulders and knees, and 40% on their wrists in the last one year (12). In the study conducted by Soe et al. on migrant workers in the seafood industries, it was determined that 29.3% of the participants had musculoskeletal symptoms on their waist, 20.4% on their hand/wrist, 19.3% on their shoulder, 18.8% on their neck, 18.2% on their foot/ankle, 15.5% on their back in the last 7 days (13). In the study conducted by Widanarko et al. on the occupational/industrial group it was determined that 54% of the participants had musculoskeletal symptoms on their waist, 43% on their neck, 42% on their shoulder, 31% on their knee, and 30% on their hand/wrist in the last year (14). In the study conducted by Aghilinejad et al. on steel industry workers it was determined

that 64% of the participants had a musculoskeletal illness on their waist, 47% on their knee, 44% on their neck, 35% on their back, 29% on their shoulder, 25% on their hand/wrist in the last 12 months (15). In addition to our study, it is seen that the most common complaint is waist pain in other studies. Later, upper extremity problems come. This situation may be caused by the ergonomic problems in the working environment and the problems in the working positions of the employees.

In the study, it was found that age increases the frequency of low back pain by 0.940 times, being married increases it by 3.745 times, being graduate from high school increases it by 4.552 times, being graduated from college/university increases it by 9.443 times, working in shifts increases it by 5.855 times. Being married increases the frequency of neck pain by 3.476, being graduated from high school increases it by 7.991 times, being graduated from college/university increases it by 11.164, not doing any exercises increases it by 5.753 times. It was found that being a high school graduate increases the frequency of back pain 10.865 times, being a college/university graduate increases it by 21,543 times, and not doing any exercises increases it by 7.755 times. It was found that being married increases the frequency of shoulder pain by 3.453 times, being graduated from college/university increases it by 7.108 times, and weekly working hours increases it by 0.823 times. In the study conducted by Park et al. on male shipyard employees, the frequency of hand/wrist, arm/elbow, shoulder and neck symptoms was found to be lower in the 20-29 age group. The frequency of hand/wrist symptoms was lower in non-smokers. The frequency of arm/elbow and shoulder symptoms was found to be lower in those with a working period of 1-9 years (10). In the study conducted by Soe et al. it was found that the frequency of musculoskeletal symptoms was 1.979 times higher in married and 1.655 times higher in those who worked 8.5 hours and more. It was found that the frequency of waist pain in those who had health problems in the last 3 months was 1.843 times higher. No difference was found between musculoskeletal symptoms according to age, gender and body mass index (13). In the study conducted by Widanarko et al. on occupational/industrial group it was found that the frequency of neck, shoulder, hand/wrist symptoms was higher in women. Waist and knee musculoskeletal symptoms are higher in men (14).

In the study, it was determined that 7.9% of the shipyard workers used medication for waist pain, 4.6% for neck and knee pain, 3.2% for shoulder and foot/ankle pain, 2.9% for back and hand/wrist pain. In the study conducted by Alexopoulos et al. it was found that 17.9% of white-collar workers, 17% of metal workers, 20.4% of welders and 21.4% of other blue-collar workers received health care due to their back pain; 11.8% of white-collar workers, 7.5% of metal workers, 8.6% of welders, 8.0% of other blue-collar workers received health care due to their shoulder/neck pain; 6.6% of white-collar workers, 7.1% of metal workers, 5.4% of welders, 8.4% of other blue-collar workers received health care due to their hand/wrist pain (11). In studies, it is seen that they

receive treatment for musculoskeletal complaints in significant rates, although they are less than complaints. It is thought that reviewing working environments and employee positions and providing necessary precautions and training will make a significant contribution.

It was determined that 6.1% of the shipyard employees participating in the study were reported for low back pain, 3.9% for knee pain, 3.6% for foot/ankle pain, and 2.9% for neck pain. It was found in the study conducted by Alexopoulos et al. that 14.8% of white collars, 12.2% of metal workers, 17.2% of welders, and 18.9% of other blue collars took sick leave due to low back pain; that 4.4% of white collars, 4.4% of metal workers, 7.5% of welders, 5% of other blue collars took sick leave due to shoulder/neck pain; that 2.6% of white-collar workers, 4.1% of metal workers, 2.2% of welders, and 2.9% of other blue-collars took sick leave due to hand/wrist pain (11). In the study conducted by Choobineh et al. on employees of sugar production plants it was found that 23.3% of the participants received sick leave due to musculoskeletal disorders in the waist and knee, 20.7% on the back, 18.1% on the shoulder, and 15.5% in the hand/wrist in the last 12 months (16). Studies show that shipyard employees receive reports due to musculoskeletal complaints at a considerable rate. This issue is examined in detail and it is seen that it is important for both the health of the employees and the continuity of the production process.

CONCLUSION

In the study, it was found that 22% of the shipyard employees had pain on their waist, 18% on their back, 17% on their neck, 16% on their shoulders and 15% on the knee in the last year. In the study, it was determined that the home/work life was affected of 10% of the participants in the last year due to low back pain, 11% went to a doctor, 7% used medication and 6% received a report. It was determined that shipyard employees who participated in the study had a significant musculoskeletal system problem and that their home/work life was affected due to this problem, that they went to a doctor and used medication. It is recommended that working environments are made ergonomic, that employees should be trained about inappropriate working positions and physical exercise.

Ethics Committee Approval

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Clinical Research Ethics Committee of Kocaeli Training and Research Hospital (approval number:2019-84).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept – M.Ç.; Design – M.Ç.; Supervision -; Resources -; Materials ; Data Collection and/or Processing – M.Ç., E.A., F.D., S.Y., A.A.; Analysis and/ or Interpretation - M.Ç., E.A., F.D., S.Y., A.A.; Literature Search - M.Ç., E.A., F.D., S.Y., A.A.; Writing Manuscript - M.Ç., E.A., F.D., S.Y., A.A.; Critical Review - M.Ç., E.A., F.D., S.Y., A.A.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

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

A part of the research was presented as an oral presentation at the 4th International 22nd National Public Health Congress (13-19 December, 2020).

1. Yilmaz AI, Yilmaz F, Celebi UB. Analysis of shipyard accidents in Turkey. *Current Journal of Applied Science and Technology*, 2015; 5(5): 472-81.
2. Driscoll T, Jacklyn G, Orchard J, Passmore E, Vos T, Freedman G, Lim S, Punnett L. The global burden of occupationally related low back pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):975–81.
3. Morken T, Riise T, Moen B, Bergum O, Hauge SH, Holien S, Langedrag A, Olson HO, Pedersen S, Saue IL, Seljebo GM, Thoppil V: Frequent musculoskeletal symptoms and reduced healthrelated quality of life among industrial workers. *Occup Med* 2002; 52(2):91-8.
4. Sturmer T, Luessenhoop S, Neth A, Soyka M, Karmaus W, Toussaint R, Liebs TR, Rehder U: Construction work and low back disorder. Preliminary Findings of the Hamburg Construction Worker Study. *Spine* 1997; 22(21):2558-63.
5. Nahit ES, Macfarlane GJ, Pritchard CM, Cherry NM, Silman AJ: Short term influence of mechanical factors on regional musculoskeletal pain: a study of new workers from 12 occupational groups. *Occup Environ Med* 2001; 58(6):374-81.
6. Froud R, Patterson S, Eldridge S, Seale C, Pincus T, Rajendran D, Fossum C, Underwood M. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:50.
7. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Sorensen FB, Andersson G, et al. Standardised Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Appl Ergon* 1987;18(3): 233-7.
8. Dawson AP, Steele EJ, Hodges PW, Stewart S. Development and test–retest reliability of an extended version of the Nordic Musculoskeletal Questionnaire (NMQ-E): A screening instrument for musculoskeletal pain. *J Pain* 2009;10(5): 517-26.
9. Kahraman T, Genç A, Göz E. The Nordic Musculoskeletal Questionnaire: cross-cultural adaptation into Turkish has sessing its psychometric properties. *Disability and Rehabilitation* 2016;38 (21): 2153-60.
10. Park BC, Cheong HK, Kim EA, Kim SG. Risk Factors Of Work-Related Upper Extremity Musculoskeletal Disorders in Male Shipyard Workers: Structural Equation Model Analysis. *Safety Health Work*, 2010;1(2): 124-33.
11. Alexopoulos EC, Tanagra D, Konstantinou E, Burdorf A. (). Musculoskeletal disorders in shipyard industry: prevalence, health care use, and absenteeism. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2006;7(1): 88.
12. Akter S, Maruf ZU, Chowdhury SK. Prevalence of musculoskeletal symptoms and associated factors: A cross-sectional study of metal workers in Bangladesh. *Work* 2015;50: 363–70.
13. Soe KT, Laosee O, Limsatchapanich S, Rattapan C. Prevalence and risk factors of musculoskeletal disorders among Myanmar migrant workers in Thai seafood industries. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics (JOSE)*, 2015;21(4):539-46.
14. Widanarko B, Legg S, Stevenson M, Devereux J, Eng A, Mannetje A, Cheng S, Douwes J, Loschmann LE, McLean D, Pearce N. Prevalence of musculoskeletal symptoms in relation to gender, age, and occupational/industrial group. *International Journal of Industrial Ergonomics* 2011;41:561-72.
15. Aghilinejad M, Choobineh AR, Sadeghi Z, Nouri MK, Ahmadi AB. Prevalence of Musculoskeletal Disorders among Iranian Steel Workers. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(4):198-203.
16. Choobineh A, Tabatabaee SH, Behzadi M. Musculoskeletal Problems Among Workers of an Iranian Sugar-Producing Factory. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics (JOSE)* 2009;15(4):419-24.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Elif Ezgi GÜREL

Trakya University, Department of
Emergency Aid and Disaster
Management, Edirne Turkey,

gurelelifezgi@gmail.com

Geliş Tarihi : Eylül 30, 2021
Received

Kabul Tarihi : Şubat 25, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Gürel EE, Ayaz L, Öztürk L.

The Effects of Sleep Deprivation
on Insulin, Resistin and Visfatin
Levels in Healthy Humans
Akd Med J 2023; 9(1): 76-81

Elif Ezgi GÜREL

Trakya University, Department of
Emergency Aid and Disaster
Management, Edirne Turkey,

ORCID ID: 0000-0002-8130-7893

Lokman AYZ

Trakya University Faculty of
Pharmacy, Department of
Biochemistry, Edirne, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-2876-055X

Levent ÖZTÜRK

Trakya University Faculty of
Medicine, Department of
Physiology, Edirne, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-0182-3960

The Effects of Sleep Deprivation on Insulin, Resistin and Visfatin Levels in Healthy Humans

Sağlıklı İnsanlarda Uyku Yoksunluğunun İnsülin, Resistin ve Visfatin Düzeylerine Etkileri

ABSTRACT

Objective:

Sleep deprivation is known to affect circulating insulin and glucose levels which in turn modulate glucose metabolism. However, the mechanism of alterations in glucose homeostasis during sleep deprivation is not known. In this study, we investigated circulating resistin and visfatin levels in response to 40 hours of sleep loss in order to shed light on the above-mentioned mechanism.

Methods:

This study included 12 healthy young adult subjects (aged between 18-32 years). All participants underwent polysomnographic evaluation and oral glucose tolerance test and then fasting venous blood samples were collected in morning hours. Then, subjects remained awake for 40 hours under actigraphic monitorization. At the end of sleep deprivation, blood samples were collected again. Serum insulin, resistin and visfatin levels were measured in all blood samples. Insulin was determined by chemical immune assay method, whereas resistin and visfatin levels were assayed by ELISA.

Results:

Compared to baseline, 40-hour total sleep deprivation resulted in a significant increase in serum insulin levels (10.75 ± 7.75 vs 35.98 ± 27.96 IU; $p=0.002$) and a significant decrease in resistin levels (21.94 ± 7.65 vs 11.71 ± 5.31 IU; $p=0.002$). Visfatin levels remained unchanged (6.29 ± 3.31 vs 5.43 ± 5.08 IU; $p>0.05$).

Conclusion:

These results suggested that short-term total sleep deprivation may lead to insulin resistance which was evidenced by a significant increase in insulin levels independent of resistin. This may contribute to pathophysiology of type 2 diabetes mellitus under conditions of chronic sleep deprivation.

Key Words:

Sleep deprivation, Resistin, Visfatin, Insulin

ÖZ

Giriş:

Uyku yoksunluğunun, dolaşımdaki insülin ve glukoz seviyelerini etkilediği ve bu durumun glukoz metabolizmasını modüle ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte, uyku yoksunluğu sırasında glukoz homeostazındaki değişikliklerin mekanizması bilinmemektedir. Bu çalışmada, yukarıda belirtilen mekanizmaya ışık tutmak için dolaşımdaki resistin ve visfatin düzeylerini 40 saatlik uyku kaybına yanıt olarak araştırdık.

Yöntem:

Bu çalışmada 12 sağlıklı genç yetişkin (18-32 yaş arası) yer aldı. Tüm katılımcılara polisomnografik değerlendirme ve oral glukoz tolerans testi uygulandı, ardından sabah saatlerinde açlık venöz kan örnekleri alındı. Daha sonra katılımcılar, aktigrafik izleme altında 40 saat uyanık kaldılar. Uyku yoksunluğunun sonunda tekrar kan örnekleri alındı. Tüm kan örneklerinde serum insülin, resistin ile visfatin düzeyleri ölçüldü. İnsülin kimyasal immün assay metodu ile belirlenirken, resistin ve visfatin seviyeleri ELISA ile tahlil edildi.

Bulgular:

Başlangıç durumuna kıyasla, 40 saatlik toplam uyku yoksunluğu serum insülin seviyelerinde ($10,75 \pm 7,75$ ve $35,98 \pm 27,96$ IU; $p = 0,002$) anlamlı artış ve resistin seviyelerinde ($21,94 \pm 7,65$ ve $11,71 \pm 5,31$ IU; $p = 0,002$) anlamlı azalma gözlenmiştir. Visfatin seviyelerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir ($6,29 \pm 3,31$ ve $5,43 \pm 5,08$ IU; $p > 0,05$).

Sonuç:

Bu sonuçlar, kısa süreli toplam uyku yoksunluğunun, resistinden bağımsız şekilde, yüksek insülin düzeyleri ile kanıtlanan, insülin direncine yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu durum kronik uyku yoksunluğu koşulları altında tip 2 diabetes mellitusun patofizyolojisine katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler:

Uyku yoksunluğu, Resistin, Visfatin, İnsülin

INTRODUCTION

As a result of round-the-clock modern city life, voluntary sleep curtailment profoundly disturbed biological rhythms and metabolic processes. The mean sleep duration of adult population decreased by almost 2 hours a night over the last 50 years (1). Sleep durations 6 hours or less were found to be related with glucose tolerance deterioration and development of type 2 diabetes (2,3). Sleep has crucial effects on glucose metabolism and recent data suggest association between short sleep duration and impaired glucose tolerance which in turn may lead to type 2 diabetes (4). Spiegel et al. studied the effects of sleep duration on 11 healthy young men. They first restricted and then extended the time in bed. In the sleep restriction period of 6 hour/night bedtime, the blood glucose response to a carbohydrate breakfast was higher when compared to extended sleep period of 12 hour/night, despite

the same insulin secretory response. They reported that sleep restriction shorter than 1 week led to endocrine and metabolic alterations in healthy volunteers and increased sympathetic tone and decreased carbohydrate tolerance which are well-known risk factors of insulin resistance (5). The effects of sleep deprivation on glucose metabolism is well-known. But the underlying mechanism remains to be elucidated.

Adipokines, secretory products of adipocytes, are linked to body energy homeostasis. They may play important role in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, but it has been debated lately whether this relationship is causative or not (6). Resistin shows prohyperglycemic whereas visfatin has antihyperglycemic effects.

Resistin, an adipose tissue hormone, was discovered in 2001 (7). It is released from adipocytes and macrophages in humans while it has also been detected in other primates and animals. When injected to mice, it led to insulin resistance which is the reason for the name. Resistin and visfatin has been linked to energy homeostasis, obesity and insulin resistance (7,8).

Visfatin is a proinflammatory adipokine which has similar functions to the immune modulating pre-B-cell colony enhancing factor (8). Visfatin plays a role in various functions such as the maturation of vascular smooth muscle cells and inhibition of neutrophil apoptosis. Visfatin has insulin mimetic effects. It activates the insulin receptor and has been shown to increase insulin sensitivity to lower blood sugar in mice (8). Visfatin is expressed in high levels in the visceral fat of both humans and mice. The cells perception of insulin levels lower than what is and producing more visfatin in response may indicate insulin resistance. Accordingly, visfatin levels may play a role of type 2 diabetes mellitus (9). In addition, it was reported that visfatin plasma levels increase during the development of obesity (6). In healthy, young adult humans, the relationship of sleep deprivation and circulating resistin and visfatin levels has not yet been studied. The aim of this study was to investigate the effects of 40 hours acute total sleep deprivation on insulin, resistin and visfatin levels in healthy, young adult humans.

METHODS

Subjects

The study protocol was approved by local committee of ethics (Trakya University Ethical Committee, approval number: 2009/08 Date: 27.10.2008) The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written consent was obtained from all participants for the study. Before starting the study, we consulted a statistician and have made a power analysis in order to determine the number of participants. Twelve participants were sufficient for 90% power. We decided to end the study when we reached 12 volunteers who completed the entire study protocol. In total, twenty-three healthy young adult volunteers (aged between 18-32 years) with a regular sleep-wake

schedule were included to initial examinations. Exclusion criteria were any drug use and daytime napping. All participants completed a face-to-face administered questionnaire that included personal and family medical history and informed consents were taken. Before all participants underwent 40 hours acute total sleep deprivation, polysomnographic evaluations were performed in order to eliminate any sleep disorder. Oral glucose tolerance test was performed to exclude glucose tolerance disorders. Healthy 12 participants were included to final investigations in this study.

Sleep deprivation protocol

Twelve volunteers underwent 40 hours of sleep deprivation following the polysomnography (PSG) night and venous blood samples were collected from antecubital vein. The first blood samples were taken at 07.00 a.m. at the beginning of sleep deprivation period. The last blood samples were taken at the 40th hour of study at 23:00 p.m. Meals were provided ad libitum. Participants were both under supervision of an investigator and used a wrist accelerometer (Actiwatch 2 Respironics, U.S.) to monitor the whole period. Figure 1 shows the study protocol.

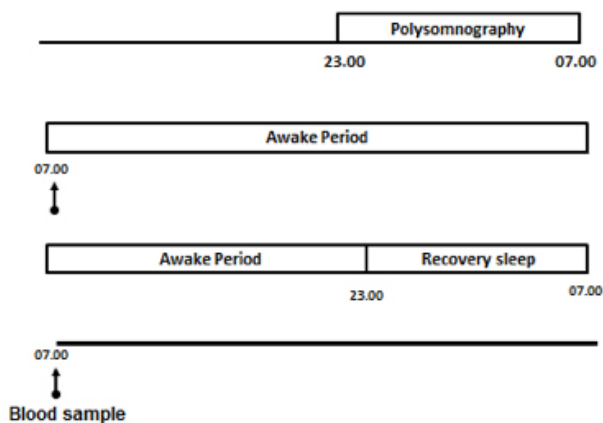


Figure 1: Study protocol.

Biochemical tests

Serum insulin and plasma blood glucose levels were determined. Glucose levels were studied by glucose oxidase method shortly after the blood samples were taken (glucose analyzer, Advia 1800/Siemens, Germany; glucose kit, Siemens/Advia Chemistry Gluo R1, Lot No: 264827 REF: 10492319, Germany). Then, samples were stored at -80°C until assay. Insulin analyses were conducted by chemical immunoassay method using insulin analyzer (Immulite 2000/Siemens, Germany) and insulin kit (Immulite 2000, Catalog No: LINC1-2, Lot No: 407, Germany). Resistin and visfatin levels were determined by ELISA assays (Biotek $\mu\text{Quant-MQX200}$, Switzerland). Resistin ELISA kit (Product Name: Human Resistin Elisa kit Catalog No: ER1001-1, Lot No: 11571106 Formulation: 96T /ASSAYPRO, US) and visfatin ELISA kit (Product Name: Human Visfatin Elisa kit Catalog No: SK00121-01, Lot No: 20110780 Formulation: 96T/ADIPOBIOSCIENCE, US) were used for resistin and

visfatin measurements. HOMA-IR was calculated by the following formula by Gökçel et al. fasting insulin concentration (IU/ml) \times fasting glucose concentration (mmol/L)/22.5 (10).

Statistical analysis

Descriptive data were given as means and standard deviations in tables. Comparison of the two conditions (40 hours sleep deprivation before and after) was performed by non-parametric Wilcoxon signed ranks test. Significance was granted for $p \leq 0.05$.

RESULTS

A total of 23 subjects underwent PSG protocol in the sleep laboratory. Eleven subjects were excluded due to premature drop out and 12 subjects remained for further analysis. General characteristics, HOMA-IR and OGTT values of the study group were given in Table I. The mean age of the study group was 24.5 years and all participants were Caucasians. All volunteers were within normal limits for BMI and HOMA-IR, OGTT values and total sleep time and time in different sleep stages. The oxygen saturation values during PSG study ranged between 90% to 98% which were considered normal.

Table I: General characteristics, HOMA-IR, OGTT values of the study group.

Parameter	Mean	SD
Age, year	24.5	4.4
Height, cm	167.5	6.4
Weight, kg	66.8	12.9
BMI, kg/cm^2	23.7	4.1
HOMA-IR	2.47	1.80
OGTT 0. hour	91.8	9.0
OGTT 1. hour	111.2	21.1
OGTT 2. hour	92.7	17.0
Total sleep time, min	269.9	103.2
Sleep Stage 1, min	10.3	2.8
Sleep Stage 2, min	165.0	47.5
Sleep Stage 3, min	94.3	34.4
REM, min	45.2	15.2
SaO ₂ , %	95.9	2.0

Abbreviation: BMI, Body mass index; HOMA-IR, Homeostasis Model of Assessment; OGTT, Oral glucose tolerance test; SaO₂, Oxygen saturation; SD, standard deviation.

Insulin, resistin and visfatin levels before and after 40 hours of sleep deprivation were given in Table II. Accordingly, insulin levels were significantly increased and resistin levels were significantly decreased. Whereas, there was no change in visfatin levels.

Table II: Insulin, resistin and visfatin values are given as mean, \pm SD and median before and after 40 hours of sleep deprivation.

	Before	After
Insulin (IU)	10.75 \pm 7.75	35.98 \pm 27.96*
Resistin (IU)	21.94 \pm 7.65	11.71 \pm 5.31*
Visfatin (IU)	6.29 \pm 3.31	5.43 \pm 5.08

* $p < 0.002$

Forty hours sleep deprivation increased insulin levels (Figure 2a). Insulin levels increased almost 3.5-fold at the end of sleep loss period with respect to baseline. Resistin levels were shown in Figure 2b. After 40 hours of deprivation, significantly decreased levels of resistin was observed compared to the first measurement.

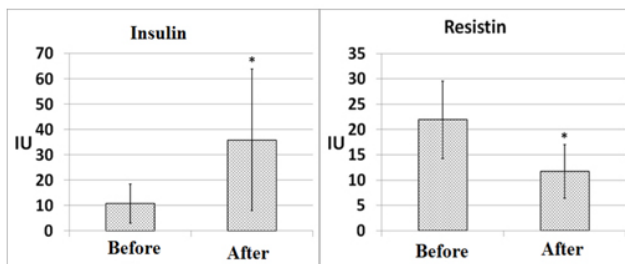


Figure 2a. Before and after 40 hours of sleep deprivation period of insulin. After 40 hours of sleep deprivation compared to first measurement. After 40 hours of deprivation, significantly increased levels of insulin was observed compared to the first measurement.

Figure 2b. Before and after 40 hours of sleep deprivation period of resistin. After 40 hours of deprivation, significantly decreased levels of resistin was observed compared to the first measurement.

According to results of Pearson correlation analysis, there was no correlation between insulin, resistin and visfatin levels before and after 40 hours of sleep deprivation (before 40 hours of sleep deprivation respectively insulin-resistin, insulin-visfatin, resistin-visfatin: 0.99; 0.387; 0.280 and after 40 hours of sleep deprivation respectively 0.242; 0.084; 0.154).

DISCUSSION

The main finding of this study was that one night of sleep deprivation (40 hours) led to almost 3.5-fold increase in systemic insulin levels and significant decrease in resistin levels whereas visfatin levels remained unchanged. To our knowledge, this is the first study in which insulin, resistin and visfatin levels were measured after a total sleep deprivation protocol.

Stress conditions are well-known to induce insulin resistance and reduce insulin levels (11,12). It may be suggested that sleep deprivation leads to stress response which in turn elevates serum cortisol levels and reduce insulin levels. On the contrary, we found a bold increase in serum insulin. In addition, we previously showed that short-term sleep deprivation may not necessarily increase cortisol secretion (13). Taken together, it can be concluded that sleep deprivation does not reveal a non specific stress response. Rather it has specific consequences.

Visfatin is an adipocytokine which was initially reported to have insulin-mimetic effects. Visfatin expression substantially takes places in adipose tissue followed by skeletal muscle, bone marrow and hepatocytes (14). Visfatin has been studied extensively in conjunction with the hormone insulin. It alters insulin sensitivity of hepatocytes in autocrine fashion (15). It may also regulate insulin release from pancreatic beta cells (16). More recent studies demonstrated that visfatin is positively correlated with insulin and HOMA-IR (17). In this study, systemic visfatin levels remained unchanged following a 40-hour sleep deprivation. This result suggested that sleep loss-induced insulin increase was independent of serum visfatin alterations.

Resistin is a cysteine-rich polypeptide hormone which was initially believed to play an important role in the development of insulin resistance (7). Despite controversial studies, later systematic reviews and meta-analyses revealed individuals with insulin resistance showed higher resistin levels than subjects without insulin resistance (18). The link between resistin and insulin resistance may involve inflammatory pathways as in vitro studies demonstrated that production of pro-inflammatory cytokines resulted in resistin expression (19). In our study, 40-hour sleep deprivation led to a significant decrease in resistin level. This result suggested that insulin increase was not related with resistin.

The study has several limitations. First, the study group comprised of young adult volunteers. Thus, one should be careful when extrapolating these results to older adults. Geriatric group may show different response to sleep deprivation. Second, daily caloric intake was not standardized. Yet, feeding habits of volunteers were maintained. And finally, adding glucose measurements would enable us to calculate insulin resistance.

CONCLUSION

In conclusion, the effects of short-term total sleep deprivation on glucose homeostasis were investigated for the first time in terms of plasma resistin, visfatin, and insulin levels. Sleep deprivation-induced insulin increase seemed unrelated to resistin and visfatin alterations during the same period. These findings contribute to the mechanism of the relationship between sleep duration, sleep deprivation, insulin resistance and diabetes.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration and has been approved by the Trakya University Medical Faculty Ethical Committee, Trakya University (approval number 2009/08).

Informed Consent:

All the participants rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Financial Disclosure:

This study was funded by TÜBAP (Trakya University scientific research projects).

Author Contributions:

Concept- E.E.G.; Design- L.Ö.; Supervision- L.Ö.; Resources- E.E.G.; Materials- E.E.G.; Data Collection and/or Processing- E.E.G.; Analysis and/or Interpretation- E.E.G., L. A., L.Ö.; Literature Search- E.E.G., L.A.; Writing Manuscript- E.E.G., L.Ö.; Critical Review- E.E.G., L.A.; Others: L.A.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare. This study was produced from the thesis named “The effects of sleep deprivation on glucose homeostasis”.

Gürel EE, Ayaz L, Yaprak M, Öztürk L. The effects of 40h sleep deprivation on insulin, resistin and visfatin levels in healthy humans. (Poster) XI. Congress of Bulgarian Society of physiological sciences with international participation, Bulgaria, 2015; Volume 57, Supplement 3:PC 27.

1. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.* 2008;9(Suppl.1):23-8.
2. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, Nieto FJ. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):863-7.
3. Deng H, Tam T, Zee BC, Chung RY, Su X, Jin L, Chan T, Chang L, Yeoh E, Lao XQ. Short sleep duration increases metabolic impact in healthy adults: a populationbased cohort study. *Sleep.* 2017;40(10).
4. Brzecka A, Natalia M, Nikolenko VN, Ashraf GM, Ejma M, Leszek J, Daroszewski C, Sarul K, Mikhaleva LM, Somasundaram SG, Kirkland CE, Bachurin SO, Aliev G. Sleep disturbances and cognitive impairment in the course of type 2 diabetes-a possible link. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:78-91.
5. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9.
6. Hayes AL, Xu F, Babineau D, Patel SJ. Sleep duration and circulating adipokine levels. *Sleep.* 2011;34(2):147-52.
7. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
8. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-30.
9. McGee KC, Harte AL, da Silva NF, Al-Daghri N, Creely SJ, Kusminski CM, Tripathi G, Levick PL, Khanolkar M, Evans M, Chittari MV, Patel V, Kumar S, Mc Ternan PG. Visfatin is regulated by rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus and influenced by NFkappa B and JNK in human abdominal subcutaneous adipocytes. *PLoS One.* 2011;6:e20287.
10. Gökçel A, Baltalı M, Tarım E, Bağış T, Gümürdülü Y, Karaköse H, Yalçın F, Akbaba M, Güvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5(2):126-30.
11. Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, Tanabe J, Takayasu S, Matsuhashi Y, Yanagimachi M, Terui K, Kageyama K, Tokuda I, Takahashi I, Nakaji S. Association between higher serum cortisol levels and decreased insulin secretion in a general population. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0166077.
12. Alwashih MA, Stimson RH, Andrew R, Walker BR, Watson DG. Acute interaction between hydrocortisone and insulin alters the plasma metabolome in humans. *Sci Rep.* 2017;7(1):11488.
13. Öztürk L, Pelin Z, Karadeniz D, Kaynak H, Çakar L, Gözükmızı E. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. *Sleep Res Online.* 1999;2(4):107-11.
14. Heo YJ, Choi S, Jeon JY, Han SJ, Kim DJ, Kang Y, Lee KW, Kim HJ. Visfatin induces inflammation and insulin resistance via the NF-kB and STAT3 signaling pathways in hepatocytes. *Journal of Diabetes Research.* 2019:4021623.
15. Skop V, Kontrova K, Zidek V, Pravenec V, Kazdova L, Mikulik K, Sajdok J, Zidkova J. Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiol Res.* 2010;59:615-8.
16. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai SI. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007;6:363-75.
17. Nourbakhshi M, Nourbakhsh M, Gholinejad Z, Razzaghy-Azar M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scand J Clin & Lab Invest.* 2015;75:183-8.
18. Su K, Li Y, Zhang D, Yuan J, Zhang C, Liu Y, Song L, Lin Q, Li M, Dong J. Relation of circulating resistin to insulin resistance in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2019;10:1399.
19. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin Messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309:286-90.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Gökhan AKKOYUNLU
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Antalya, Türkiye

akkoyunlu@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi : Ekim 02, 2021
Received

Kabul Tarihi : Şubat 15, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as
Uysal F, Çelik S, Topal Çelikkan F, Çelik Özenci Ç, Özkavukcu S, Can A, Akkoyunlu G.
Ovaryum Kriyoprezervasyonu ve Yeniden Transplantasyondan Sonra Dnmt3a ve Dnmt3b Protein İfadelerinin Düşmesi Bu Süreçte DNA Metilasyonunun Bozulduğunu Gösterir

Akd Tıp D 2023; 9(1): 82-89

Fatma UYSAL

Ankara Medipol Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9176-326X

Soner ÇELİK

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0467-1867

Ferda TOPAL ÇELİKKAN

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-8254-0558

Ovaryum Kriyoprezervasyonu ve Yeniden Transplantasyondan Sonra Dnmt3a ve Dnmt3b Protein İfadelerinin Düşmesi Bu Süreçte DNA Metilasyonunun Bozulduğunu Gösterir

Dnmt3a and Dnmt3b Expressions Decrease After Cryopreservation and Re-Transplantation of Ovarian Tissue

ÖZ

Amaç:

DNA metilasyonu sürdürme ve de novo metilasyon süreçlerini içerir ve DNA metiltransferaz (Dnmt) enzimleri tarafından katalizlenir, ovaryum foliküllerinin gelişimi ile ilişkili genlerin metilasyonunda önemli role sahiptir. Çalışmamızın amacı, sıçanlarda ovaryum dokusunun kriyoprezervasyonu ve yeniden transplantasyonu sonrasında Dnmt3a ve Dnmt3b protein düzeylerinin ekspresyonunun değişip değişmediğini değerlendirmektir.

Yöntemler:

Kontrol (K), donmuş/çözdürülmüş (DÇ), transplante edilmiş (T) ve dondurulmuş/çözdürülmüş ve yeniden transplante edilmiş (DÇT) olmak üzere dört grup oluşturuldu. Ovaryum doku parçalarını dondurmak için yavaş dondurma tekniği kullanıldı ve Dnmt3a ve Dnmt3b proteinlerinin ekspresyonu immünohistokimya yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular:

K ile karşılaştırıldığında, DÇ, T ve DÇT gruplarında ovaryum foliküllerinde Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyonu önemli ölçüde azaldı.

Sonuç:

Hem kriyoprezervasyon hem de yeniden transplantasyondan sonra değişen Dnmt enzimlerinin ekspresyonu sıçan folikülogenezi sırasında DNA metilasyonu süreçlerinin bozulması ile ilişkili olabilir.

Anahtar Sözcükler:

DNA metilasyonu, Dnmt enzimleri, Ovaryum doku kriyoprezervasyonu, Fertilitenin korunması

Çiler ÇELİK ÖZENCİ

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0370-8680

Sinan ÖZKAVUKÇU

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4525-9027

Alp CAN

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5393-6115

Gökhan AKKOYUNLU

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4500-8068

ABSTRACT**Objective:**

DNA methylation includes maintenance and de novo methylation process that are catalyzed by DNA methyltransferase (Dnmt) enzymes and these enzymes possess crucial roles in methylation of genes associated with the development of ovarian follicles. The aim of this study is to evaluate whether expression of Dnmt3a and Dnmt3b protein levels change after cryopreservation and re-transplantation of ovarian tissue in rats.

Methods:

Four groups were designed as; fresh control (FC), frozen/thawed (FT), fresh re-transplanted (T), and frozen/thawed and re-transplanted (FTT). Slow freezing was used to cryopreserve the ovarian tissue pieces and expression of Dnmt3a and Dnmt3b proteins was assessed by immunohistochemistry.

Result:

Expression of Dnmt3a and Dnmt3b significantly decreased in ovarian follicles in FT, T and FTT groups when compared with FCs.

Conclusion:

Expression of Dnmt enzymes has been altered both after cryopreservation alone and following re-transplantation cycles which may lead to disturbed DNA methylation processes during rat folliculogenesis.

Key Words:

DNA methylation, Dnmt enzymes, Ovarian tissue cryopreservation, Fertility preservation

GİRİŞ

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) amacı in vitro olarak dişi ve erkek gonadlarında infertilitenin tedavi edilmesi ve önlenmesidir. YÜT prosedürleri kontrollü over hiperstimülasyonu, in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, embriyo kültürü ve embriyo transferi gibi tekniklerden oluşurken, fertilitenin korunması için kriyoprezervasyon, gamet, embriyo, ovaryum ve testis dokularında yapılmaktadır (1-3). Literatürde, YÜT teknolojileriyle dünyaya gelen çocukların, doğal olarak gebe kalan çocuklara kıyasla epigenetik anomali riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (4-6).

Epigenetik anomalilere ek olarak; artmış konjenital veya kromozomal anomaliler (7), doğum defektleri, (8) ve imprinting bozukluklarında (9) YÜT ile doğan çocuklarda öngörülmüştür. Çalışmalar, YÜT prosedürlerinin, global DNA metilasyon seviyelerini, Dnmt enzimlerinin ekspresyonunu ve histon modifikasyonlarını etkileyerek imprinting genlerin ekspresyonunu değiştirebildiğini bildirmiştir (1, 10).

DNA metilasyonu, hücrel farklılaşma, X kromozomu inaktivasyonu, tümör oluşumu, transkripsiyonel baskı/aktivasyon ve genomik baskılamada önemli rol oynar (11).

De novo metilasyon ve sürdürme metilasyonu gibi iki farklı DNA metilasyon mekanizması tanımlanmıştır; de novo metilasyon, metillenmemiş DNA zincirinin metilasyonundan sorumluyken, sürdürme metilasyon, DNA replikasyonu sırasında yarı-metillenmiş DNA zincirinin metilasyonunu sağlar. Bu zamana kadar tanımlanmış Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3a, Dnmt3b, Dnmt3l ve Dnmt3c olmak üzere altı farklı DNA metiltransferaz enzimi (Dnmt) vardır. Dnmt3a ve Dnmt3b enzimleri de novo metilasyonda kritik role sahiptir ve yeni imprintlerin oluşmasını sağlar (12).

Kriyoprezervasyon (dondurarak saklama); hücrelerin ve dokuların sıfır derecenin altındaki ısıya kadar soğutularak, bütün biyolojik aktivitelerinin durdurulması ve gelecekte kullanılması amacıyla saklanmasını ifade eder (13) ve YÜT’nde sıklıkla kullanılır. Kriyoprezervasyon yavaş dondurma ve vitrifikasyon olmak üzere iki farklı yöntemden oluşur. Her iki yöntem de farklı endikasyonlara sahip olsa da; gonad doku dondurmasında yavaş dondurma altın standart olarak kabul edilmektedir (13). Son birkaç yılda, artan sayıda çalışma, donma/çözülme süreçlerinin genetik ve epigenetik değişikliklere neden olduğunu, pluripotens belirteçlerinin ekspresyonunu azalttığını ve hücre sağkalımını ve işlevselliğini, DNA bütünlüğünü ve nükleer yapıları, protein ekspresyonunu ve hücre iskeletini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur (13).

Kriyoprezervasyonun sığır oositlerinde global DNA metilasyonunda düşüşe ve embriyolarında H19 gen ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (2, 14).

Gelişim aşamaları boyunca memeli gametlerinde ve embriyolarında metilasyon değişiklikleriyle ilgili veriler olmasına rağmen, dondurarak saklama ve yeniden transplantasyonun dişi gonadların metilasyon durumu üzerindeki etkisi hala araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. Bu çalışmanın amacı, kriyoprezervasyon ve transplantasyonunun sıçanlarda ovaryum foliküllerinde Dnmt3a ve Dnmt3b proteinlerinin ekspresyon düzeyi ve lokalizasyonu üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamızda, hem kriyoprezervasyon hem de yeniden transplantasyon sonrasında ovaryum foliküllerinde Dnmt3a ve Dnmt3b protein seviyelerinin ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir, bu sonuç hem kriyoprezervasyonun hem de yeniden transplantasyonun de novo metilasyon süreçleri ile ilgili epigenetik değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM**Deneysel tasarımı**

Deneysel protokolü Ankara Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 2013-14-101 protokol numarası ile ve Akdeniz Üniversitesi 2013.06.03 protokol numarası ile onaylanmıştır. Beş haftalık Wistar dişi sıçanlar (n=24) Ankara Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Birimi’nde 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde tutularak barındırılmıştır.

Hayvanlar arasındaki östrus siklusu farklılıklarını ortadan kaldırmak için; dört gruptan elde edilen ovaryumlar 8 eşit parçaya (~1mm³ doku) ayrılmıştır. Dört grubu oluşturmak

için her sıçandan iki ovaryum parçası kullanılmıştır; i) kontrol (K) grubu, ii) ovaryum parçalarının sıcaklık kontrollü bir yavaş dondurucuda dondurulduğu ve 2 hafta sonra çözüldüğü dondurulmuş/çözdürülmüş (DÇ) grubu, iii) ovaryum parçalarının yeniden aynı sıçanın sırt kasına (M. trapezius) transplante edildiği (oto-transplant, heterotopik transplantasyon (T)), iv) dondurularak/çözüldükten sonra sıçanın sırt kasına transplante edildiği (DÇT) grup. Deneysel protokolün özeti Şekil 1'de sunulmuştur.

Ovaryum dokusu kriyoprezervasyonu

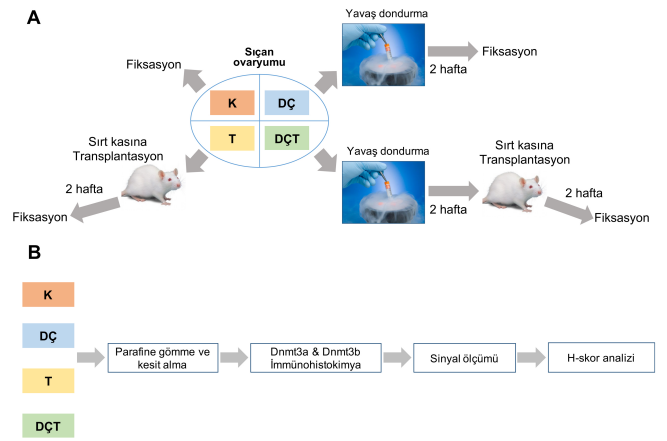
Yavaş dondurma ve çözme:

Ovaryum dokularının kriyoprezervasyonu, daha önce yapılan bir protokole göre yavaş bir dondurucu kullanılarak (IceCube; SyLab, Neupurkersdorf, Avusturya) ile yapılmıştır (21). Dondurucuya yüklenmeden önce, dokular ilk olarak Leibovitz-15 (L-15) ortamında 1.5 M dimetil sülfoksit (DMSO), 0.1 M sukroz ve %20 fetal sıgır serumu (FBS) içeren 1 mL kriyoprotektif solüsyona aktarılıp ve 4°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Dokular yavaş dondurucuya konulduktan sonra sıcaklık 0°C'den -7°C'ye 2°C/dk hızında soğutulmuş ve ardından -7°C'de 10 dakika bekletilmiştir. Daha sonra 0.3°C/dk hızla -40°C'ye soğutulup ardından -80°C'ye 5°C/dk hızında soğutma yapılmıştır. Sıvı nitrojene daldırılmadan önce dokular 10°C/dakika hızında -120°C'ye soğutulmuştur.

Çözme işlemi için; iki haftalık kriyoprezervasyondan sonra ovaryum dokularını içeren kriyoviyaller sıvı nitrojenden çıkarılıp oda sıcaklığında 1 dakika tutulmuştur ve tam erime sağlanana kadar 37°C'lik su banyosunda eritilmiştir. Dokular daha sonra 5 dakika süreyle 1M DMSO ve 0.1M sakaroz içeren L-15 ortamında inkübe edilmiştir. Daha sonra numuneler sırasıyla 0.5M DMSO ve 0.1M sukroz içeren L-15 ortamına ve 0.05M sadece sukroz içeren L-15 ortamına konulmuştur. Son olarak L-15 ortamına aktarılan ovaryum parçaları deney gruplarına dağıtılmıştır.

Parafine gömme

Dokular Bouin solüsyonunda (Sigma-Aldrich) oda sıcaklığında 4 saat tutulmuştur ve artan etanol seviyeleri ile dehidre edilip, ksilende şeffaflaştırıldıktan sonra parafine gömülmüştür. Pozitif yüklü slaytlara (Thermo Sci., Rockford, IL, ABD) 5 µm kalınlığında seri kesitler alınarak immünohistokimyasal analiz yapılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Deneysel tasarımı. A) Grupların oluşturulması. B) Elde edilen dokuların histolojik tekniklerde kullanılması. K; kontrol, DÇ; donmuş/çözdürülmüş, T; transplante edilmiş, DÇT; dondurulmuş/çözdürülmüş ve yeniden transplante edilmiş.

İmmünohistokimya

Avidin-biotin peroksidaz yöntemi, Dnmt3a ve Dnmt3b protein ekspresyonunun dağılımını ve yoğunluğunu saptamak için kullanılmıştır. Kısaca, kesitlerin gece boyunca 60°C'de inkübasyonundan sonra dokular ksilen içinde parafinden arındırılmıştır ve ardından azalan etanol konsantrasyon serilerinde rehidre edilmiştir. Ardından, epitoplara açılması için kesitler, mikrodalga fırın (750 watt'ta 2x5 dakika) kullanılarak sitrat tamponu (pH 6.0) içine alınmıştır. Endojen peroksidaz aktivitesi, oda sıcaklığında 20 dakika boyunca %3 hidrojen peroksit içeren metanol içinde bloke edilmiştir. Fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) ile birkaç yıkamanın ardından, antikorların spesifik olmayan bağlanmasını önlemek için kesitler, oda sıcaklığında 7 dakika bloke edici tampon (Thermo Scientific) ile bloke edilmiştir. Kesitler primer antikorlarla inkübe edilmiştir: Dnmt3a (1:300; katalog no. ab23565, Abcam) ve Dnmt3b (1:300; katalog no. ab2851, Abcam). Her slayttaki üç kesitten biri, negatif kontrol (primer antikorun olmadığı) olarak kullanılmıştır. Negatif kontrol aşamasının önemi, kullanılan antikorun spesifikliğini göstermek içindir. PBS içinde yıkanan kesitler, sekonder antikor (1:400; katalog no. BA-1000, Vector) ile oda sıcaklığında 1 saat süreyle inkübe edilmiştir. Son olarak kesitler streptavidin-horseradish peroksidase (HRP) kompleksi (katalog no. TS-125, Thermo Scientific) ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilmiştir. İmmün reaksiyonları görselleştirmek için 3,3'-diaminobenzidin (DAB) kromojeni (katalog no. D4168, Sigma-Aldrich) kullanılmıştır ve su ile yıkandıktan sonra kesitler Mayer hematoksilen ile boyanmıştır. Görüntüler x20, x40 ve x100 büyütmelemlerde mikroskoptan (Carl Zeiss, Oberkochen, Almanya) elde edilmiştir.

Total ovaryum değerlendirmeleri için; her gruptaki Dnmt3a ve Dnmt3b proteinlerinin ekspresyon seviyeleri ImageJ yazılımı (NIH, ABD) ile analiz edilirken ovaryum folikülü değerlendirmeleri için; ekspresyon seviyeleri H-Score ile analiz edilmiştir.

H-skor analizi

Dnmt3a ve Dnmt3b H-skorumları, sitoplazmik veya nükleer ekspresyonlarının yoğunluğuna göre her folikül tipi için aşağıdaki formülle elde edilmiştir. Skor, 3x güçlü boyama yüzdesi + 2x orta düzeyde boyama + zayıf boyama yüzdesi olup, 0 ila 300 aralığındadır. Her grupta, Dnmt3a ve Dnmt3b protein ekspresyon seviyeleri için her aşamadan en az 10 ovaryum folikülü değerlendirildi ve ortalama bir puan elde edilmiştir. Değerlendirilen folikül sayıları; Primordiyal folikül: 30-40, Primer folikül: 20-40, Sekonder folikül: 10-30, Tersiyer folikül: 10-30.

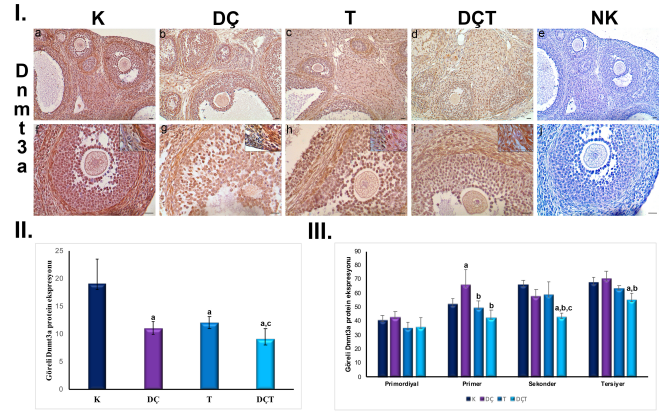
İstatistiksel analiz

Tüm gruplardaki Dnmt3a ve Dnmt3b'nin ifade seviyeleri, ANOVA ile analiz edilmiştir, ardından gruplar arasındaki farklılıkları ele almak için Dunn'in post-hoc testleri yapılmıştır. İstatistiksel analiz için SigmaStat (versiyon 3.5, Jandel Scientific Corp.) program kullanılmıştır ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Şıçan ovaryumlarında ve foliküllerinde Dnmt3a ekspresyonu

DÇ, T ve DÇT gruplarında Dnmt3a'nın ekspresyon seviyeleri ve hücre lokalizasyonları analiz edildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda, granüloza, teka interna ve ovaryum interstisyel hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde Dnmt3a ekspresyonu mevcuttu (Şekil 2/I-a ve f). DÇ, T ve DÇT gruplarının granüloza, teka interna ve ovaryum interstisyel hücrelerinde ekspresyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$) (Şekil 2/I b, c, d, g, h ve i). Ayrıca kontrol grubundaki foliküllerin oositlerinde Dnmt3a ekspresyonu mevcuttu (Şekil 2/I a ve f). DÇ, T ve DÇT gruplarının oositlerinde Dnmt3a ekspresyonu değişmedi (Şekil 2/I b, c, d, g, h ve i). Negatif kontrol boyaması, antikorun spesifik olmayan bağlanmasını göstermedi (Şekil 2/e, j). İmmün işaretlemeler nicelleştirildiğinde; DÇ, T ve DÇT gruplarında Dnmt3a ekspresyon düzeyinde azalma, DÇT grubunda T grubuna göre Dnmt3a ekspresyonunda daha fazla azalma izlendi (Şekil 2/II).



syonu, kontrol grubunda (K) (a, f), donmuş/çözdürülmüş grup (DÇ) (b, g); transplante edilmiş grup (T) (c, h); dondurulmuş/çözdürülmüş ve yeniden transplante edilmiş grup (DÇT) (d, i), primordiyal foliküller (f-i) ve negatif kontrol (e, j) gösterilmiştir. II) Tüm grupların ovaryumlarında Dnmt3a proteininin görel ekspresyon seviyesi. III) Farklı evrelerdeki ovaryum foliküllerinde Dnmt3a proteininin görel ekspresyon seviyesi. Sütunlardaki harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir ($p < 0,05$). a: K grubundan önemli ölçüde farklı. b: DÇ grubundan önemli ölçüde farklı. c: T grubundan önemli ölçüde farklı. Dnmt3a ekspresyon seviyesi, DÇ, T ve DÇT gruplarında kontrol grubuna (a olarak gösterilen) kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü; Dnmt3a ekspresyon seviyesi, DÇT grubunda T grubu ile karşılaştırıldığında (c ile gösterilen) önemli ölçüde daha düşüktü. Ölçek çubukları = 20 μ m.

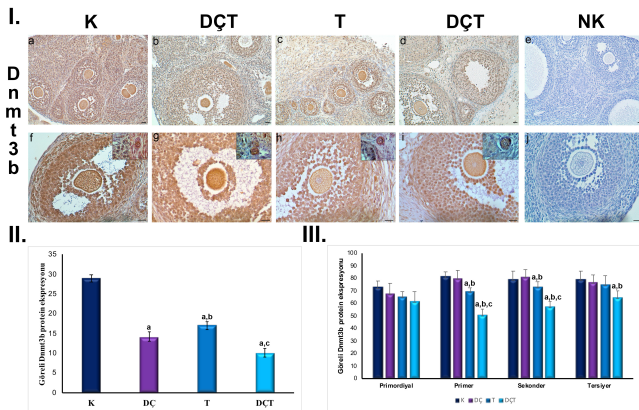
Dnmt3a ekspresyonu ovaryum foliküllerinde değerlendirildi. Primordial foliküllerde; Dnmt3a'nın ekspresyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DÇ, T ve DÇT gruplarında benzerdi (Şekil 2/III). Primer foliküllerde; Dnmt3a ekspresyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DÇ grubunda önemli ölçüde arttı ($p < 0,05$). Ayrıca Dnmt3a ekspresyonu, T ve DÇT gruplarında DÇ grubuna göre azaldı ($p < 0,05$). Sekonder foliküllerde; Dnmt3a ekspresyonu, kontrol, DÇ ve T grupları ile karşılaştırıldığında DÇT grubunda önemli ölçüde azaldı ($p < 0,05$). Tersiyer foliküllerinde; Dnmt3a ekspresyonu DÇT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalırken ($p < 0,05$), DÇT grubunda DÇ grubuna göre ekspresyonu anlamlı olarak azaldı ($p < 0,05$).

Şıçan ovaryumlarında ve foliküllerinde Dnmt3b ekspresyonu

DÇ, T ve DÇT gruplarında Dnmt3b'nin ekspresyon seviyeleri ve hücre lokalizasyonları analiz edildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda, granüloza, teka interna ve ovaryum interstisyel hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde Dnmt3b ekspresyonu mevcuttu (Şekil 3/I a ve f). DÇ, T ve DÇT gruplarının granüloza, teka interna ve ovaryum interstisyel hücrelerinde ekspresyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) (Şekil 3/I b, c, d, g, h ve i) anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca kontrol grubundaki foliküllerin oositlerinde de Dnmt3b ekspresyonu mevcuttu (Şekil 3/I a ve f). DÇ, T ve DÇT gruplarının oositlerinde Dnmt3b ekspresyonu değişmedi (Şekil 3/I b, c, d, g, h ve i). Dnmt3a ifadesi ile karşılaştırıldığında; Dnmt3b ekspresyonu, çeşitli gelişim aşamalarında tüm foliküllerin oositlerinde daha yüksek immün boyama yoğunluğuna sahipti. İmmün işaretlemeler nicelleştirildiğinde; Dnmt3b ekspresyon düzeyi

T grubunda DÇ grubuna göre daha yüksekti ve Dnmt3b ekspresyonu DÇT grubunda T grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$) (Şekil 3/II).

Dnmt3b ekspresyonunun dağılımı ovaryum foliküllerinde değerlendirildi. Primordial foliküllerde; Dnmt3b'nin ifadesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DÇ, T ve DÇT gruplarında benzerdi (Şekil 3/I f-i girişleri ve Şekil 3/III). Primer foliküllerde; Dnmt3b ekspresyonu, kontrol ve DÇ grupları ile karşılaştırıldığında, T ve DÇT gruplarında önemli ölçüde azaldı ($p<0.05$). Ayrıca, Dnmt3b ekspresyonu, DÇT grubunda T grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldı ($p<0.05$) (Şekil 3/III). Sekonder foliküllerde; Dnmt3b ekspresyonu, kontrol ve DÇ grupları ile karşılaştırıldığında T ve DÇT gruplarında anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). Ayrıca Dnmt3b ekspresyon seviyesi DÇT grubunda T grubuna göre daha düşüktü ($p<0.05$) (Şekil 3/III). Tersiyer foliküllerde; Dnmt3b'nin ekspresyonu, DÇT grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalırken ($p<0.05$), DÇT grubunda DÇ grubuna kıyasla ekspresyonu önemli ölçüde azaldı ($p<0.05$) (Şekil 3/III).



Şekil 3. Ovaryum dokularında Dnmt3a'nın ekspresyonu. I) Dnmt3b ekspresyonu, kontrol grubunda (K) (a, f), donmuş/çözdürülmüş grup (DÇ) (b, g); transplante edilmiş grup (T) (c, h); dondurulmuş/çözdürülmüş ve yeniden transplante edilmiş grup (DÇT) (d, i), primordial foliküller (f-i) ve negatif kontrol (e, j) gösterilmiştir. II) Tüm grupların ovaryumlarında Dnmt3b proteininin göreceli ekspresyon seviyesi. III) Farklı evrelerdeki ovaryum foliküllerinde Dnmt3b proteininin göreceli ekspresyon seviyesi. Sütunlardaki harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir ($p<0.05$). a: K grubundan önemli ölçüde farklı. b: DÇ grubundan önemli ölçüde farklı. c: T grubundan önemli ölçüde farklı. Dnmt3b ifadesi, DÇ, T ve DÇT gruplarında, kontrol grubuyla (a olarak gösterilen) karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha azdı; Dnmt3b ekspresyon seviyesi, T grubunda DÇ grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (b ile gösterilmiştir); Dnmt3b ekspresyon seviyesi, DÇT grubunda T grubuna göre (c ile gösterilen) önemli ölçüde daha düşüktü. Ölçek çubukları = 20 μ m.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hem tek başına kriyoprezervasyonun hem de yeniden transplantasyon süreçlerinin sıçan ovaryumlarında ve foliküllerinde Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyonlarını değiştirdiğini gösterdik. DÇ, T ve DÇT gruplarındaki Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyonları, kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldı. Bu bulgu, ovaryum dokusu kriyoprezervasyonundan ve yeniden transplantasyondan sonra, olası bozulmuş epigenetik modifikasyonlarla ilişkili olabilecek ve gelecek neslin sağlığı için önemli olan değişen DNA metilasyonunu yansıtmaktadır.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, YÜT yöntemleriyle dünyaya gelen çocukların, doğal yolla dünyaya gelen çocuklara kıyasla, kromozom anomalilerinde, doğum kusurlarında, epigenetik anomalilerde ve Beckwith-Widemann, Silver Russell, Angelman ve Prader-Willi sendromları gibi imprinting bozukluklarında artış gösterdiğini ortaya koymuştur (9). Genellikle süperovülasyon, in vitro embriyo kültürü ve kriyoprezervasyon gibi YÜT tekniklerinin bu patolojilerin altında yatan sebeplerden olabileceği düşünülmektedir. YÜT'nin bir parçası olan kriyoprezervasyon tekniği, canlı hücre ve dokuların düşük sıcaklıklarda korunmasını sağlar ve genellikle infertilite tedavilerinde kullanılır. Yakın zamanda, Chatterjee ve ark. kriyoprezervasyonun, embriyolarda ve oositlerde DNA metilasyon süreçleri veya Dnmt ifadeleri dahil olmak üzere genetik ve epigenetik mekanizmaları bozduğunu gösteren bir dizi çalışmayı derlemiştir (13).

Vitrifikasyondan sonra sığır oositlerinde DNA metilasyonunun azaldığı gösterilmiştir (15). Milroy ve ark., Oct4 ve Sox2'nin promotör metilasyonunun vitrifiye edilmiş fare oositlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını bulmuştur (16). Ek olarak, Cheng ve ark., taze oositlere kıyasla vitrifiye fare oositlerinde Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b ve Dnmt3l genlerinin ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (17). Yapılmış olan bu çalışmalarda, Dnmt enzimlerinin ekspresyonlarının vitrifikasyon işleminden sonra azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ise Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyonlarının oositte değişmediğini gösterdik. Bu farklılığın türler ve teknikler arası farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Stinshoff ve ark. sığır blastokistlerinde konvansiyonel kriyoprezervasyon (yavaş dondurma) ve vitrifikasyonun etkilerini karşılaştırmışlardır ve konvansiyonel olarak kriyoprezerve edilen sığır blastokistlerinde Dnmt3a ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir, ancak vitrifiye blastokistler ile kontrol blastokistleri arasında Dnmt3a'nın gen ekspresyon seviyesinde herhangi bir fark bulmamışlardır (18). Bu çalışmada ise diğer çalışmaların aksine vitrifikasyon işleminden sonra enzim ekspresyonlarının değişmediği rapor edilmiştir. Ek olarak, Hu ve ark. sığır oositlerinde global DNA metilasyonunun hem yavaş dondurma hem de vitrifikasyondan sonra önemli ölçüde azaldığını bulmuştur (2). Bu çalışmalara uygun olarak, sonuçlarımız, kriyoprezervasyonun ve yeniden transplantasyonundan sonra ovaryum dokusunda ve foliküllerinde Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. DNA metilasyonu Dnmt'lar tarafından katalize edilir, bu nedenle azalmış Dnmt ekspresyonu, global DNA metilasyonunda bir azalmaya neden olabilir ve ovaryum dokusu ve foliküllerde epigenetik profili değiştirebilir. Ayrıca, taze yeniden transplante edilmiş veya kriyoprezerve edilip yeniden transplante edilmiş ovaryum dokusunda, Dnmt3a ve Dnmt3b proteinlerinin ekspresyon seviyelerinin, transplantasyonun kendisinin DNA metilasyon durumunu değiştirebileceğini göstermiştir. Büyüyen foliküllerde, kontrole kıyasla DÇT grubunda Dnmt3a ve Dnmt3b proteinlerinin ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır. Dnmt'ların zamansal ifadesi, ovaryum ve foliküllerinde DNA metilasyonu için kritik olabilir, çünkü

gelişimle ilgili genlerin transkripsiyonel aktivitelerini düzenlemektedirler. Primordiyal folikül rezervini kontrol eden baskılayıcı genlerin/proteinlerin ekspresyonunun, özellikle transplantasyondan sonra, ovaryan kriyoprezervasyonu ardından değiştiği daha önceden gösterilmiştir (19). Çalışmamızda, DNA metilasyonunu gerçekleştiren enzimlerin de yapılan işlemlerden sonra değiştiği gösterilmiştir. Bilindiği üzere; DNA metilasyonu genlerin kontrolünü sağlayan ana şaltire benzetilir. Gen ekspresyonlarındaki değişim DNA metilasyonu ile ilişkili olup genlerin baskılanması ya da aktivasyonu DNA metilasyonunun kontrolündedir. Primordiyal folikül rezervini kontrol eden baskılayıcı genlerin/proteinlerin ekspresyonunun değişmesi DNA metilasyonunun değişiminden kaynaklanıyor olabilir.

Ovaryum graflarının başarılı implantasyonu revaskülarizasyon periyoduna bağlıdır, çünkü doku implantları anjiyogenez oluşana kadar iskemik hasara maruz kalır (20). Hipoksik stresin global DNA metilasyonu veya DNA demetilasyon süreçlerini ve ayrıca çeşitli dokularda Dnmt enzimlerinin ekspresyonunu değiştirdiği bilinmektedir (21-23). Bu nedenle, nakledilen ovaryum dokusunda hipoksik stresin başlıca nedeni olan gecikmiş yeniden damarlanma sürecinin, modelimizde Dnmt3a ve Dnmt3b'nin değiştirilmiş ekspresyonunu indükleyebileceğini tahmin etmek mümkündür.

SONUÇ

Kriyoprezervasyonun Dnmt3a ve Dnmt3b protein ekspresyonu üzerindeki etkisini analiz eden ve yeniden transplantasyon işleminin etkisini test eden çalışmamız, kriyoprezervasyon ve yeniden transplantasyonun sıçan ovaryumlarında Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyonlarını önemli ölçüde değiştirdiğini göstermiştir. Dnmt genlerinin eksikliğinin imprinting bozukluklarına, epigenetik anomalilere, embriyonik ölüme veya maternal baskı kaybına yol açtığı bilindiğinden, DNA metilasyon durumunun dondurarak saklama ve yeniden transplantasyonun ardından değişebileceğini vurgulamak önemlidir. Deney hayvanlarında ve özellikle insanda daha ileri ve moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür:

Verileri sağlayan tüm yazarlara teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Ankara Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu ve Akdeniz Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numaraları sırasıyla: 2013-14-101 ve 2013.06.03).

Yazar Katkıları:

Fikir - F.U., Ç.Ç.Ö.; Tasarım - F.U., Ç.Ç.Ö., S.Ç., G.A.; Denetleme - Ç.Ç.Ö., G.A.; Kaynaklar - Ç.Ç.Ö., G.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - F.U., S.Ç., F.T.Ç., S.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - F.U., Ç.Ç.Ö., S.Ç., G.A.; Literatür Taraması F.U., S.Ç.; Yazıyı Yazan - F.U.; Eleştirel İnceleme - Ç.Ç.Ö., A.C., G.A.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, 2013.02.0122.013 ve 2014.02.0122.013 numaralı proje numaraları ile bu araştırmaya kısmen destek vermiştir.

1. Huffman SR, Pak Y, Rivera RM. Superovulation induces alterations in the epigenome of zygotes, and results in differences in gene expression at the blastocyst stage in mice. *Molecular reproduction and development*. 2015;82(3):207-17.
2. Hu W, Marchesi D, Qiao J, Feng HL. Effect of slow freeze versus vitrification on the oocyte: an animal model. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):752-60 e3.
3. Zhao XM, Ren JJ, Du WH, Hao HS, Wang D, Qin T, et al. Effect of vitrification on promoter CpG island methylation patterns and expression levels of DNA methyltransferase 1 α , histone acetyltransferase 1, and deacetylase 1 in metaphase II mouse oocytes. *Fertility and sterility*. 2013;100(1):256-61.
4. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, D JA. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *American journal of human genetics*. 2004;75(3):526-8.
5. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *New Engl J Med*. 2002;346(10):725-30.
6. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *The New England journal of medicine*. 2002;346(10):731-7.
7. Jwa J, Jwa SC, Kuwahara A, Yoshida A, Saito H. Risk of major congenital anomalies after assisted hatching: analysis of three-year data from the national assisted reproduction registry in Japan. *Fertility and sterility*. 2015;104(1):71-8.
8. Meijerink AM, Oomen RE, Fleischer K, IntHout J, Woldringh GH, Braat DD. Effect of maternal and treatment-related factors on the prevalence of birth defects after PESA-ICSI and TESE-ICSI: a retrospective cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(11):1245-53.
9. Pinborg A, Loft A, Romundstad LB, Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, et al. Epigenetics and assisted reproductive technologies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(1):10-5.
10. Fauque P, Jouannet P, Lesaffre C, Ripoche MA, Dandolo L, Vaiman D, et al. Assisted Reproductive Technology affects developmental kinetics, H19 Imprinting Control Region methylation and H19 gene expression in individual mouse embryos. *BMC developmental biology*. 2007;7:116.
11. Uysal F, Akkoyunlu G, Ozturk S. Dynamic expression of DNA methyltransferases (DNMTs) in oocytes and early embryos. *Biochimie*. 2015;116:103-13.
12. Turek-Plewa J, Jagodzinski PP. The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;10(4):631-47.
13. Chatterjee A, Saha D, Niemann H, Gryshkov O, Glasmacher B, Hofmann N. Effects of cryopreservation on the epigenetic profile of cells. *Cryobiology*. 2017;74:1-7.
14. Zhao XM, Ren JJ, Du WH, Hao HS, Wang D, Liu Y, et al. Effect of 5-aza-2'-deoxycytidine on methylation of the putative imprinted control region of H19 during the in vitro development of vitrified bovine two-cell embryos. *Fertility and sterility*. 2012;98(1):222-7.
15. Magnusson V, Feitosa WB, Goissis MD, Yamada C, Tavares LM, D'Avila Assumpcao ME, et al. Bovine oocyte vitrification: effect of ethylene glycol concentrations and meiotic stages. *Animal reproduction science*. 2008;106(3-4):265-73.
16. Milroy C, Liu L, Hammoud S, Hammoud A, Peterson CM, Carrell DT. Differential methylation of pluripotency gene promoters in in vitro matured and vitrified, in vivo-matured mouse oocytes. *Fertility and sterility*. 2011;95(6):2094-9.
17. Cheng KR, Fu XW, Zhang RN, Jia GX, Hou YP, Zhu SE. Effect of oocyte vitrification on deoxyribonucleic acid methylation of H19, Peg3, and Snrpn differentially methylated regions in mouse blastocysts. *Fertility and sterility*. 2014;102(4):1183-90 e3.
18. Stinshoff H, Wilkening S, Hanstedt A, Bruning K, Wrenzycki C. Cryopreservation affects the quality of in vitro produced bovine embryos at the molecular level. *Theriogenology*. 2011;76(8):1433-41.
19. Celik S, Celikkan FT, Ozkavukcu S, Can A, Celik-Ozenci C. Expression of inhibitor proteins that control primordial follicle reserve decreases in cryopreserved ovaries after autotransplantation. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(4):615-26.
20. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update*. 2009;15(6):649-65.

21. Alivand MR, Soheili ZS, Pornour M, Solali S, Sabouni F. Novel Epigenetic Controlling of Hypoxia Pathway Related to Overexpression and Promoter Hypomethylation of TET1 and TET2 in RPE Cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2017.
22. Skowronski K, Andrews J, Rodenhiser DI, Coomber BL. Genome-wide analysis in human colorectal cancer cells reveals ischemia-mediated expression of motility genes via DNA hypomethylation. *PloS one*. 2014;9(7):e103243.
23. Watson CJ, Collier P, Tea I, Neary R, Watson JA, Robinson C, et al. Hypoxia-induced epigenetic modifications are associated with cardiac tissue fibrosis and the development of a myofibroblast-like phenotype. *Human molecular genetics*. 2014;23(8):2176-88.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Abdurrahman Erdem BAŞARAN
Department of Pediatrics,
Division of Pulmonology,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Turkey

erdembasaran15@hotmail.com

Geliş Tarihi : August 20, 2022
Received

Kabul Tarihi : October 14, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

**Başaran AE, Başaran A, Kazlı T,
Yılmaz Durmuş S, Duman Ö,
Haspolat Ş, Bingöl A.**
The Effect of Mechanical Insufflation-
Exsufflation Device on the Quality of
Life and Hospitalization in Children
with Neuromuscular Disorders
Akd Med J 2023; 9(1): 90-97

Abdurrahman Erdem BAŞARAN
Department of Pediatrics,
Division of Pulmonology,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Turkey
ORCID: 0000-0002-9092-6936

Ayşen BAŞARAN
Department of Pediatrics,
Division of Pulmonology,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Turkey
ORCID: 0000-0001-7384-021X

Tuğba KAZLI
Department of Pediatrics,
Division of Pulmonology,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Turkey
ORCID: 0000-0002-5412-782X

The Effect of Mechanical Insufflation- Exsufflation Device on the Quality of Life and Hospitalization in Children with Neuromuscular Disorders

Mekanik İnsüflasyon-Eksüflasyon Cihazının Nöromusküler Hastalıkları Olan Çocuklarda Yaşam Kalitesine ve Hastane Yatışına Etkisi

ABSTRACT

Objective:

Respiratory complications are a significant cause of morbidity and mortality in patients with neuromuscular diseases (NMD). The aim of this study was to examine the demographic data of subjects with NMD using a mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) device and the effect of an MI-E device on quality of life (QoL) and hospitalization.

Material and Methods:

The study included patients under 18 years with NMD followed up in the Pediatric Pulmonology Section between December 2019 and December 2020. Twenty-seven patients with NMD using an MI-E for at least 3 months were enrolled in the study group and 30 patients with NMD using only manual airway clearance techniques were enrolled in the control group. Data were collected with respect to clinical and demographic characteristics, the MI-E device settings, ease of expectoration visual analogue scores (EE), and the QoL scores. Thirteen subjects, who used an MI-E device for more than 12 months, were assessed pre-and post-MI-E use hospitalization data for respiratory reasons.

Results:

The mean EE scores were significantly higher after MI-E device use compared to before. Among participants who were evaluated pre- and post-MI-E use there was a significant decrease in the number of hospital admissions and length of stay. The mean QoL scores of subjects diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA) with tracheostomy in study group were determined to be significantly higher than SMA with tracheostomy in control group.

Conclusions:

The use of MI-E device showed a positive effect to EE, number of hospital admissions and length of stay in patients with NMD. In addition, it contributed positively of QoL scores in patients with SMA.

Suzan YILMAZ DURMUŞ
Department of Pediatrics
Division of Pulmonology
Akdeniz University Faculty of Medicine
Antalya, Turkey
ORCID: 0000-0001-7285-8928

Özgür DUMAN
Department of Pediatrics
Division of Neurology
Akdeniz University Faculty of Medicine
Antalya, Turkey
ORCID: 0000-0002-3313-8052

Şenay HASPOLAT
Department of Pediatrics
Division of Neurology
Akdeniz University Faculty of Medicine
Antalya, Turkey
ORCID: 0000-0003-3596-1816

Ayşen BİNGÖL
Department of Pediatrics
Division of Pulmonology,
Akdeniz University Faculty of Medicine
Antalya, Turkey
ORCID: 0000-0002-0886-3332

DOI: 10.53394/akd.1164632

Key Words:

Mechanical insufflation-exsufflation, Neuromuscular disorder, MI-E device, Quality of life

ÖZ**Amaç:**

Nöromusküler hastalığı (NMH) olan olgularda en önemli morbidite ve mortalite nedeni solunumsal komplikasyonlardır. Çalışmanın amacı Mekanik İnsüflasyon-Eksüflasyon (Mİ-E) cihazı kullanan NMH'li olguların demografik verilerini ve Mİ-E cihazının yaşam kalitesine ve hastane yatışına olan etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler:

Aralık 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde NMH tanısıyla takip edilen 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edildi. En az 3 aydır Mİ-E cihazı kullanan 27 NMH'li hasta çalışma grubuna ve sadece manuel solunum yolu temizleme teknikleri kullanan 30 hasta kontrol grubuna alındı. Klinik ve demografik özellikleri, Mİ-E cihazı ayarları, balgam çıkarmadaki kolaylık vizüel analog skorları (BÇK) ve yaşam kalitesi skorlarıyla ilgili veriler toplandı. Mİ-E cihazını 12 aydan uzun süre kullanan 13 olgunun Mİ-E cihazı öncesi ve sonrası solunumsal nedenlerle hastaneye yatış verileri değerlendirildi.

Bulgular:

Mİ-E cihazı kullanımı sonrası BÇK skorları cihaz kullanımı öncesine göre istatistiksel anlamlı yüksekti. Mİ-E cihazı kullanımı öncesi ve sonrası değerlendirilen olgularda hastaneye yatış sayısında ve süresinde istatistiksel anlamlı azalma vardı. Çalışma grubu içerisindeki trakeostomili spinal musküler atrofi (SMA) tanılı olguların yaşam kalitesi skorları ortalaması kontrol grubundaki trakeostomili SMA'lı olgulara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

Sonuç:

Mİ-E cihazı kullanımı NMH'li hastalarda BÇK'ya, hastaneye yatış sayı ve süresine olumlu katkı sağladı ve SMA'lı hastalarda yaşam kalitesine olumlu katkıda bulundu.

Anahtar Sözcükler:

Mekanik İnsüflasyon-Eksüflasyon, Nöromusküler hastalık, Mİ-E cihazı, Yaşam kalitesi

INTRODUCTION

Respiratory complications are a significant cause of morbidity and mortality in patients with neuromuscular diseases (NMD) (1). The inability for full expansion of the chest wall due to weakness of the respiratory muscles leads, over time, to chest wall stiffness, chronic hypoventilation, atelectasis, and insufficient cough (2). An accompanying weak or ineffective cough causes recurrent respiratory tract infections (RTIs), eventually resulting in respiratory failure.

When the intercostal and abdominal muscles are not able to produce sufficient thoraco-abdominal pressure, patients with NMD should be supported with manual and/or mechanical

methods for coughing (3-5). Manual methods include active cycle of breathing technique, postural drainage, or chest physical therapy and mechanical methods include mechanical insufflation-exsufflation (MI-E), intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression (6). MI-E devices increase peak cough flow by increasing expiratory air flow with simultaneous cough. Increased peak cough flow provides clearance from the mouth or tracheostomy through central airway movement of secretions. A report from two new international panels, which included specialists on this subject, reported that MI-E devices are an expensive but ideal cough support technique for individuals severely affected by neuromuscular diseases; however, the management approach also depends on availability of equipment and local expertise, which may vary substantially at a global level (7, 8).

It is inevitable that there will be physical, social, and emotional effects on children with NMD with restricted movement and the feeling of respiratory muscle weakness. Although several studies found that quality of life (QoL) is impaired in spinal muscular atrophy (SMA) and Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients, especially in the physical domain, Morrow et al. stated in a recent meta-analysis that we need additional studies to measure the effect of cough augmentation techniques on morbidity, mortality, and QoL for people with NMD (9). To our knowledge, no previous studies have examined yet the effect of the MI-E device on the QoL of NMD patients using validated QoL tools in the literature. However, there are only two studies that looked at the effect of MI-E on hospitalization rates in pediatric patients with NMD (10, 11).

The current study mainly aimed to examine the demographic data of subjects with NMD using an MI-E device and retrospectively analyze the number of admissions to hospital and the Intensive Care Unit (ICU) for respiratory reasons before and after initiation of MI-E. Second, we aimed to prospectively evaluate the effect of an MI-E device on QoL by using a validated questionnaire.

MATERIALS and METHODS**Subjects**

This was a prospective cross-sectional designed study. We enrolled patients with NMD under 18 years followed up in the Pediatric Pulmonology Section of Akdeniz University Hospital between December 2019 and December 2020. The study group consisted of 27 patients with NMD (17 SMA and 10 DMD) who had been using the MI-E device (Philips Respironics, Philip Healthcare; Best, The Netherlands) for at least three months. In order to evaluate the effect of the MI-E device on the quality of life, 30 patients with NMD (20 SMA and 10 DMD) who used only manual airway clearance techniques with similar age, gender, and respiratory parameters served as the control group. We reviewed the medical records to obtain demographic characteristics, diagnosis, age at diagnosis, the presence of tracheostomy, non-invasive/invasive respiratory support, data on hospital presentations, and number of days spent in hospital and the intensive care unit for respiratory reasons. Also, information about the duration of MI-E use, insufflation-exsufflation pressures, inspirium-expirium-pause durations, how many

times per day and days per week the MI-E is used in the presence or absence of RTIs, any side-effects seen associated with use, ease of expectoration visual analogue scores (EE) which asked 'how easy was it to cough and expectorate sputum?' before and after starting to use an MI-E device (0-10 points; 0=extremely difficult, 10= extremely easy) and whether or not any adjustments had been made to the MI-E device settings were collected from the parents of the study group using an online questionnaire created through Google forms (12).

According to our protocol, for subjects with audible weak cough, retained secretions secondary to respiratory muscle weakness, difficulty clearing secretions, history of pneumonia, prolonged or frequent RTIs, or reduced respiratory function tests, we begin manual airway clearance techniques at home. When efficacy or technique (e.g., due to young age) is insufficient, we switch to MI-E device if the family can obtain the device, whether by paying the price of the device itself or through a charity campaign. Device settings (insufflation/exsufflation pressure beginning with +14 cm H₂O to -14 cm H₂O and maximum pressure of +55 cm H₂O to -55 cm H₂O, insufflation/exsufflation/pause time were each 0.8–3 seconds (sec)) are customized according to tolerance, amount of secretions, and chest auscultation. We teach caregivers to perform three sessions, each with five cough cycles, at a frequency of at least twice a day and more frequently during RTIs.

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz University Ethical Committee, (Approval no KAEK-29; date 13/1/2021).

QoL measure

The Peds QL Neuromuscular Module, version 3 questionnaire was completed online by the parents and by the children who were capable of completing the questionnaire independently. This questionnaire has been validated for children with neuromuscular disease and consists of 25 items; 17 items with an emphasis on physical functioning, 3 items related to communication, and 5 items related to family resources. For each item, the parent/child is asked to rate the impact of a particular problem over the past month. Each multiple choice answer is scored from 0 (never a problem) to 4 (almost always a problem). Item scores (Quality of Life scale-total points (QoL-TP), Quality of Life scale-Neuromuscular disease total points (QoL-NTP), Quality of Life scale-communication total points (QoL-CTP) and Quality of Life scale- family resources total points (QoL-FRTP)) are reversed and converted linearly to a scale from 0 to 100 (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25 and 4 = 0), with higher scores indicating a higher QoL (13, 14).

In order to evaluate the effect of the MI-E device on QoL, the Peds QL questionnaire results of 17 SMA patients in the study group and 20 SMA patients in the control group who had no significant differences in terms of SMA type, age, gender and tracheostomy status were compared. Additionally, the Peds QL questionnaire results of 10 patients with DMD in the study group and 10 patients with DMD in the control group who were matched for age, gender, and respiratory parameters were compared.

Hospitalization data

In order to eliminate the effect of group variables on the results, the pre- and post-MI-E use hospitalization data on presence, number, and duration of hospitalizations and intensive care unit admissions of the subjects for respiratory reasons who used an MI-E device for more than 12 months were evaluated.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed using SPSS vn. 23.0 software. Descriptive statistics are presented as frequency, percentage, mean, standard deviation, and minimum and maximum values. Conformity of the data to normal distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. In the analysis of differences between the two groups, the Independent Samples t-test was used if the data fit the normal distribution and the Mann-Whitney U Test was used if the data were not normally distributed. The Wilcoxon signed rank test was applied to compare the differences before and after MI-E device use with respect to EE scores, and the number and duration of admissions to hospital and ICU. To evaluate relationships between the variables, Pearson correlation analysis was applied. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

There were 27 patients in the study group; 16 (59.3%) males and 11 (40.7%) females with a mean age of 9.39 ± 6.76 years. They were diagnosed with SMA type 1 in 15 subjects, SMA type 2 in 2 subjects, and DMD in 10 subjects. There were 30 patients in the control group; 22 (73.3%) males and 8 (26.7%) females with a mean age of 8.05 ± 6.18 years. They were diagnosed with SMA type 1 in 17 subjects, SMA type 2 in 3 subjects, and DMD in 10 subjects. No significant differences were determined between SMA patients in the study and control groups in terms of SMA type, age, gender, and tracheostomy status (Table I).

Table I: Demographic and clinical features of patients with SMA in the study and control groups.

	SMA subjects in study group (n=17)	SMA subjects in control group (n=20)	p
SMA type			
Type 1, n (%)	15 (88.2)	17 (85)	0.77
Type 2, n (%)	2 (11.8)	3 (15)	
Age (years) *	5.14±4.60	4.17±2.72	0.45
Gender, male (%)	6 (35.3)	13 (65)	0.10
Age at diagnosis* (months)	5.85±3.51	9.12±8.78	0.13
Presence of tracheostomy, n (%)	13 (76.47)	11 (55)	0.30
Requirement for intermittent oxygen support, n (%)	5 (29.4)	9 (45)	0.49
Non-invasive support, n (%)	2 (11.7)	2 (10)	0.99

SMA: Spinal muscular atrophy, *Values presented as median±SD.

Additionally; there were no significant differences between DMD patients in both groups in terms of age and respiratory parameters (Table II).

Table II: Comparison of demographic and clinical characteristics and respiratory parameters of DMD cases in the study and control groups.

	DMD subjects in study group (n=10)	DMD subjects in control group (n=10)	p
Age (years) *	16.6±1.57	15.8±2.69	0.43
Age at diagnosis* (months)	57.6±16.7	40.2±26.3	0.09
FVC (% predicted)*	50.4±29.0	60.1±22.9	0.48
FEV1 (% predicted)*	57.1±30.3	67.1±21.3	0.47
Cough Peak Flow (L/min)*	195.4±63.4	208.5±54.4	0.67
Ambulatory status, required assistance, n(%)	9 (90)	8(80)	0.50
Non-invasive support, n (%)	3 (30)	1 (10)	0.58

DMD: Duchenne muscular dystrophy, FVC: Forced vital capacity, FEV1: First second of forced expiration. *Values presented as median±SD

The mean EE score of the 27 subjects using MI-E device was determined to be significantly higher after MI-E device use compared to before (9.11±1.09 vs 4.37±3.40, p<.001).

MI-E device use data

The mean duration of use of the MI-E device was 12.04±9.52 (3-36) months. The mean age at which they started using MI-E was 100.6±80.3 months in all subjects, 49.0±51.6 months in SMA subjects, 188.4±17.7 months in DMD subjects. The mean insufflation pressure used was 21.19±8.95 (14-50) cmH2O, exsufflation pressure was 24.63±12.05 (14-55) cmH2O, insufflation time was 1.49±0.48 (0.8-2.5) sec, exsufflation time was 1.61±0.60 (0.8-3) sec, and pause duration was 1.6±0.6 (1-3) sec. The MI-E device was used for a mean of 5.33±2.27 days per week and 2.26 ± 1.46 (0-7) times per day when the subject was not ill, and for a mean of 6.44±1.37 days per week and 3.67 ± 1.54 (1-7) times per day during periods of respiratory infection. The MI-E device was used via the tracheostomy by 13 (48.1%) subjects and fixed to the face mask in 14 (51.9%) subjects. The device mode used was basic automatic in 17 (63%) subjects, manual in 6 (22.2%) subjects, triggered auto in 2 (7.4%) subjects, and timed auto in 2 (7.4%) subjects. Changes were made to the MI-E device settings, including during periods of use in 13 (48.1%) subjects, and no changes were made in 14 (51.9%) subjects. No complications associated with MI-E device use were determined in any of the subjects.

Hospitalization data

Thirteen cases in the study group were using the MI-E device for more than 12 months. Of these cases, 6 had SMA type 1, 1 had SMA type 2, and 6 had DMD. Eight (61.5%) of the cases were male and 5 (38.5%) were female, with a mean age of 11.2±6.8 years. In the year after using the MI-E device, there was a significant decrease in the number of hospital admissions (p=.01) and length of stay (p=.01) compared to the year prior to using the MI-E device. No significant differences among groups were determined with respect to hospital admission within the last year (p=.063), admission to ICU (p=.37), number of ICU admissions (p=.15), and length of stay in ICU (p=.08) (table III).

Table III: Hospitalization before and after the implementation of MI-E device.

	Before MI-E use (n=13)	After MI-E use (n=13)	p
Admission to hospital in the last 1 year	69.2%	30.8%	0.06
Number of hospital admissions in the last 1 year*	1.61±0.51	0.30±0.13	0.01
Length of stay in hospital in the last 1 year (days)*	19.84±6.10	1.84±0.83	0.01
Admission to ICU in the last 1 year	30.8%	7.7%	0.37
Number of ICU admissions in the last 1 year *	0.61±0.38	0.07±0.27	0.15
Length of stay in ICU in the last 1 year (days) *	12.15±5.88	0.15± 0.55	0.08

ICU: Intensive care unit, MI-E: Mechanical insufflation-exsufflation. *Values presented as mean±S.D (Table III).

Proxy-reported QoL Scale points

When the QoL scores of all SMA subjects in the study and control groups were evaluated, there was a significant difference between the two groups with respect to QoL-NTP (56.16 ± 17.61 vs 42.57±24.93, p=.03), and no significant differences with respect to QoL-TP (p=.191), QoL-CTP (p=.80), and QoL-FRTP (p=.34).

When the QoL scores of SMA subjects with tracheostomy in the study (Five (45.4%) of the cases were male and 6 (54.6 %) were female, with a mean age of 3.2±1.5 years) and control groups (Seven (63.6%) of the cases were male and 4 (36.4 %) were female, with a mean age of 3.4±1.9 years) were evaluated, the mean QoL-TP (50.73±18.28 vs 29.27±20.89, p=.016) and QoL-NTP (57.06±18.95 vs 31.14±19.41, p=.002) were significantly higher in the study group than in the control group.

No significant differences were determined between the proxy-reported QoL Scale points of the DMD subjects in the study and control groups with respect to the QoL-TP (p=.17), QoL-NTP (p=.12), QoL-CTP (p=.15), and QoL-FRTP (p=.59).

Table IV: Average scores of proxy-reported PedsQL 3.0 NMM across groups.

Variable	SMA (n=15) in study group	SMA (n=20) in control group	p	SMA+ tracheostomy in study group (n=11)	SMA+ tracheostomy in control group (n=11)	p	DMD (n=10) in study group	DMD (n=10) in control group	p
QoL-TP*	49.9±18.1	41.0±25.6	0.19	50.7±18.2	29.3±20.9	0.016	47.3±14.9	56.7±15.0	0.17
QoL-NTP*	56.1±17.6	42.5±24.9	0.03	57.0±18.9	31.1±19.4	0.002	43.8±17.0	57.0±19.5	0.12
QoL-CTP*	48.8±38.9	53.3±43.5	0.80	56.1±38.5	38.6±44.4	0.30	50.8±32.2	69.9±25.2	0.15
QoL-FRTP*	35.3±25.1	28.0±27.7	0.34	35.9±23.4	15.9±19.6	0.056	49.5±18.7	45.0±18.4	0.59

*Values presented as mean±S.D

Quality of Life scale- total points (QoL-TP), Quality of Life scale –Neuromuscular disease total points (QoL-NTP), Quality of Life scale – communication total points (QoL-CTP), Quality of Life scale – family resources total points (QoL-FRTP)

SMA: Spinal muscular atrophy; DMD: Duchenne muscular dystrophy

Self-administered QoL scale points

No significant differences were determined between DMD patients in the study and control groups with respect to the QoL-TP ($p=.81$), QoL-NTP ($p=.95$), QoL-CTP ($p=.23$), and QoL-FRTP ($p=.70$).

Correlations

A moderate negative correlation was determined between the number of days per week of MI-E device use when ill and the EE score before the use of the MI-E device ($r=-.399$, $p=.03$).

A moderate positive correlation was determined between the EE score after MI-E device use and the number of times per day of MI-E device use when not ill ($r=.516$, $p=.006$) and the number of days per week of MI-E device use when ill ($r=.389$, $p=.04$).

A moderate negative correlation was determined between the number of days per week of MI-E device use when ill and the length of stay in hospital ($r=-.565$, $p=.04$).

DISCUSSION

The results of this study demonstrate that the use of an MI-E device by subjects with NMD reduced the number and duration of hospitalizations, and in subjects diagnosed with SMA, especially those with tracheostomy, it provided a positive contribution to QoL. To the best of our knowledge, this is the first study to show the effect of MI-E device use by pediatric SMA subjects using validated QoL tools.

To date, there are two studies in the literature that have examined the effect of MI-E device use on hospital admissions in pediatric patients with NMD. Veldhoen et al. reported that the use of an MI-E device by children with NMD reduced hospital admissions and length of hospital stay associated with RTIs (10). In a study by Moran et al., although no reduction was determined in the number of presentations to the hospital by pediatric patients with NMD after starting to use an MI-E device, the length of stay in hospital was reduced in the 6th and 12th months of MI-E device use (11). In the current study, a significant reduction was determined in both the number ($p=.01$) and duration ($p=.01$) of hospitalizations with the use of the MI-E device by pediatric subjects with NMD. Although there were decreases in hospitalizations, admissions to ICU, and ICU stay duration, within the prior year after initiating use of an MI-E device, it was not statistically significant. However, a moderate negative correlation was determined between the

number of days per week of MI-E device use when the subjects were ill and the length of hospital stay after starting to use the MI-E device. This finding was considered to support the increase in weekly use of the device while ill.

To the best of our knowledge, there is no previous study in literature that has examined the effect of the MI-E device on the QoL of NMD patients using validated QoL tools. However, Moran et al. reported that by decreasing the need for hospitalization, the use of the MI-E device made a positive contribution by improving the lifestyle of both the children and their parents (11). In the current study, the mean QoL-NTP of the children with SMA who used the MI-E device was significantly higher than that of the subjects who did not use the device. In addition, the mean QoL-TP and the mean QoL-NTP were significantly higher in the SMA subjects with tracheostomy using the MI-E device compared to those not using the device. This difference was not seen between subjects with DMD in study and control group. A significant increase was determined in the EE scores after the use of the MI-E device compared to before. This positive effect of the MI-E device on QoL was thought to be associated with the prevention of recurrent atelectasis by supporting ease of expectoration, the decreased need for hospitalization, and the positive effect on chest wall complications through the contribution of positive insufflation pressures (15). The reason for the determination of this difference, especially in SMA subjects with tracheostomy but not in DMD subjects, was thought to be due to the greater involvement of respiratory muscles in patients diagnosed with SMA, and, because of the younger age of the SMA patients, there was less co-operation and thus an insufficient degree of benefit was gained from other chest physiotherapy techniques (e.g., air-stacking using glosso-pharyngeal breathing). Also, as patients with tracheostomies are arguably weaker and more prone to respiratory failure, the MI-E tends to be more effective when administered via a tracheostomy, so they also might get more benefit from the MI-E device. In the literature, MI-E treatment is accepted as a significant aid to long-term mechanical ventilation (LTMV) (16, 17). In a study by Hov et al., which included pediatric patients with NMD or disease of central nervous system origin, it was reported that 56% of the patients using MI-E were receiving ventilator support at the same time (18). The combined use of MI-E and ventilator support was reported at the highest rate (83%) in SMA patients. Chatwin and Simonds reported that 96% of

patients were using both MI-E and LTMV (15). Consistent with these findings in the literature, of the 27 subjects using MI-E device in the current study, 18 (66.6%) were also receiving LTMV (5 non-invasive, 13 invasive).

The MI-E device has been used in NMD since 1954 for adults and children (19). Assisted coughing is a critical element of respiratory care for patients with SMA and may be the only way for them to cough and clear secretions (20). This device can completely remove bronchial secretions in six minutes (21). Its use has been proven positive especially in DMD patients with scoliosis. It has also been reported that MI-E devices could prevent hospitalizations and tracheostomy (22). In literature, the use of MI-E devices is recommended in NMD patients with cough peak flow (CPF) <160L/min, but there is no evidence or consensus related to the ideal device settings yet (7, 16). Hov et al. evaluated MI-E device settings in a study of 240 patients from 10 centres in 7 European countries and reported that lower MI-E pressures were used in younger children (23). There was also reported to be a wide range of pressures used; insufflation pressure minimum in the range of +10 cmH2O to +50 cmH2O and exsufflation pressure between -10 cmH2O and -60 cmH2O. In the same study, half of the children used asymmetric pressures, and in the majority of these the exsufflation pressure was higher than the insufflation pressure. Just as there are reports in the literature advocating the use of high MI-E device pressures there are also studies showing the benefits of low pressures such as 15 cmH2O (24-28). In the current study, the mean insufflation pressure was found to be 21 cmH2O, mean exsufflation pressure 24 cmH2O, mean insufflation time 1.49 sec, mean exsufflation time 1.61 sec, and mean pause time 1.6 sec. These values were consistent with the findings in the literature showing that asymmetric pressures were used more frequently and exsufflation pressures were higher than insufflation pressures. Almost half of the subjects in this study had made changes to the device settings while using it and no complications were determined in any subject. With these values, there was a positive contribution to the number and duration of hospitalizations and to EE scores, and considering that MI-E devices may very rarely cause pneumothorax it can be recommended, in the initial planning of MI-E device use, to start with low pressures and make adjustments to the pressure settings according to clinical parameters (29, 30).

Just as there is no consensus in the literature related to the settings of MI-E device use, there are also insufficient data related to the ideal durations of daily and weekly use. Meric et al. demonstrated in their study that MI-E device improved vital capacity immediately (31). This improvement was still present one hour after treatment and eventually reduced chest-wall motion asymmetry. However, since its benefits were lost rapidly, the machine should be used several times daily. As in the current study, previous reports have been related to use in clinical practice. In a small questionnaire study of 37 patients by Mahede et al., fewer than 50% of patients used the MI-E device daily (32). In the current study, the majority of the subjects used the device daily. The device was reported to be used a mean of 2.26 ± 1.46 times a day when the subject was not ill, and a mean of 3.67 ± 1.54 times a day when ill. It was considered that the young age of the subjects, that they were receiving non-inva-

sive/invasive respiratory support, and that they had tracheostomies could have increased compliance with the device.

There were some limitations to this study, primarily that because of the cross-sectional design it was not possible to compare QoL scores before and after the device use in the NMD subjects. However, the control group was matched with respect to age, gender, and respiratory parameters. This was thought to be an important reason why no change could be detected in the QoL scores of all the groups and therefore, prospective studies are needed on this subject. Secondly, MI-E is an expensive device and there would be a bias that the study group has an economic advantage over the control group but almost all of the study patients obtained the device through a charity campaign and also we did not find any difference in the QoL-FRTP between the study and control groups. Finally, the data related to the daily and weekly use of the MI-E device was not recorded from the device but was taken as stated by the parents of the subjects.

CONCLUSION

The results of this study demonstrate that the use of an MI-E device made a positive contribution to ease of expectoration, number of hospital admissions, and length of stay in patients with NMD, and it also contributed positively to QoL in patients with SMA. Nevertheless, as there are insufficient data in the literature related to the ideal settings for the MI-E device, there is a need for further studies.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz University Ethical Committee, Akdeniz University (Approval no KAEK-29; date 13/1/2021).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept-A.E.B., A.B.; Data Collection and/or Processing- T. K., S. D, Ö. D., Ş. H.; Analysis and/ or Interpretation- A.E.B., A.B., A.B.; Writing Manuscript- A.E.B., A.B.; Critical Review- Ö.D., Ş.H., A.B.

Conflict of interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

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

1. Mellies U, Dohna-Schwake C, Voit T. Respiratory function assessment and intervention in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 543–7.
2. Gauld LM. Airway clearance in neuromuscular weakness. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2009; 51:350–55.
3. Benditt JO. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients. *Respir Care* 2006; 51(8):829-37.
4. Deem S. Intensive-care-unit-acquired muscle weakness. *Respir Care* 2006; 51(9):1042-52.
5. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, Harvey A, Hughes T, Lincoln M, Mikelsons C, Potter C, Pryor J, Rimington L, Sinfield F, Thompson C, Vaughn P, White J; British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Development Group. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009;64 Suppl 1:i1-51.
6. Finder JD. Airway clearance modalities in neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11:31-4.
7. Toussaint M, Chatwin M, Gonzales J, Berlowitz DJ; ENMC Respiratory Therapy Consortium. 228th ENMC International Workshop:: Airway clearance techniques in neuromuscular disorders Naarden, The Netherlands, 3-5 March, 2017. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3):289-98.
8. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, Sancho J, Fauroux B, Andersen T, Hov B, Nygren-Bonnier M, Lacombe M, Pernet K, Kampelmacher M, Devaux C, Kinnett K, Sheehan D, Rao F, Villanova M, Berlowitz D, Morrow BM. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respir Med* 2018; 136:98-110.
9. Morrow B, Argent A, Zampoli M, Human A, Corten L, Toussaint M. Cough augmentation techniques for people with chronic neuromuscular disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4(4):CD013170.
10. Veldhoen ES, Verweij-van den Oudenrijn LP, Ros LA, Hulzebos EH, Papazova DA, van der Ent CK, van der Pol LW, Nijman J, Wösten-van Asperen RM. Effect of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular weakness. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(2):510-3.
11. Moran FC, Spittle A, Delany C, Robertson CF, Massie J. Effect of home mechanical in-exsufflation on hospitalisation and life-style in neuromuscular disease: a pilot study. *J Paediatr Child Health* 2013;49(3):233-7.
12. Osadnik C, Stuart-Andrews C, Ellis S, Thompson B, McDonald CF, Holland AE. Positive expiratory pressure via mask does not improve ventilation inhomogeneity more than huffing and coughing in individuals with stable chronic obstructive pulmonary disease and chronic sputum expectoration. *Respiration* 2014;87(1):38-44.
13. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW; AmSMART Group. The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* 2009;19(12):805-12.
14. Davis SE, Hynan LS, Limbers CA, Andersen CM, Greene MC, Varni JW, Iannaccone ST. The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;11(3):97-109.
15. Chatwin M, Simonds AK. Long-term mechanical insufflation- exsufflation cough assistance in neuromuscular disease: patterns of use and lessons for application. *Respir Care* 2020; 65: 135–43.
16. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, Gibson N, Gordon J, Hughes I, McCulloch R, Russell RR, Simonds A. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67 Suppl 1:i1-40.
17. Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/ exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child* 2011; 96: 426–32.
18. Hov B, Andersen T, Toussaint M, Vollaeter M, Mikalsen IB, Indrekvam S, Hovland V. Prevalence of long-term mechanical insufflation-exsufflation in children with neurological conditions: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2021;63(5):537-44.
19. Camela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Respir Rev* 2019; 31:35-9.

20. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatrics* 2009; S245-9.
21. Boitano LJ. Management of airway clearance in neuromuscular disease. *Respir Care* 2006; 51(8):913-22.
22. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997; 112: 1024–8.
23. Hov B, Andersen T, Hovland V, Toussaint M. The clinical use of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular disorders in Europe. *Paediatr Respir Rev* 2018; 27: 69-73.
24. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, Nathan N, Labit A, Clément A, Lofaso F. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest* 2008;133(1):161-8.
25. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118(5): 1390–6.
26. Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J* 2003;21(3):502-8.
27. Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical inxsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest* 2004;125(4):1406–12.
28. Vianello A, Corrado A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Minuzzo M, Bevilacqua M. Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(2):83-8.
29. McDonald LA, Berlowitz DJ, Howard ME, Rauteala L, Chao C, Sheers N. Pneumothorax in neuromuscular disease associated with lung volume recruitment and mechanical insufflation-exsufflation. *Respirol Case Rep* 2019;7(6):e00447.
30. Yasokawa N, Tanaka H, Kurose K, Abe M, Oga T. Mechanical insufflation-exsufflation-related bilateral pneumothorax. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020; 29:101017.
31. Méric H, Falaize L, Pradon D, Lacombe M, Petitjean M, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. Short-term effect of volume recruitment-derecruitment manoeuvre on chest-wall motion in Duchenne muscular dystrophy. *Chron Respir Dis* 2017;14(2):110-6.
32. Mahede T, Davis G, Rutkay A, Baxendale S, Sun W, Dawkins HJ, Molster C, Graham CE. Use of mechanical airway clearance devices in the home by people with neuromuscular disorders: effects on health service use and lifestyle benefits. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:54.

DERLEME

Review

Yazışma Adresi

Correspondence Address

İbrahim Aydın CANDAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji
Embriyoloji AD, Alanya, Türkiye

iacbs32@outlook.com

Geliş Tarihi : Haz 17, 2021

Received

Kabul Tarihi : Eylül 26, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023

Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

**Candan İA, Maytalmalı E,
Gülpaç ME.**

Covid-19 Pandemisi ile Gündeme
Gelen İlaçlar ve Potansiyel Etkin
Olabilecek Auranofin'in
Değerlendirilmesi

Akd Tıp D 2023; 9(1): 98-105

İbrahim Aydın CANDAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji Embriyoloji AD,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3937-8786

Erkan MAYTALMAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-5284-7439

Malik Ejder GÜLPAK

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-2870-6470

Covid-19 Pandemisi ile Gündeme Gelen İlaçlar ve Potansiyel Etkin Olabilecek Auranofin'in Değerlendirilmesi

Evaluation of Drugs That Came To The Fore With The Covid-19 Pandemic And Auranofin, Which May Be Potentially Effective

ÖZ

Sars-Cov 2 virüsünün neden olduğu ve Çin'den yayılarak dünyanın tamamını etkileyen Covid-19 salgınında, enfekte bireylerin tedavisini sağlamak amacıyla birçok ilaç denenmekte ve kullanılmaktadır. Bununla birlikte profilaksi için dünyanın dört bir yanındaki araştırma laboratuvarlarında yeni tip korona virüs için aşılarda geliştirilmiş ve uygulamaya başlanmıştır. Bu gelişmelere rağmen aşının profilaktik etkinliği ve kullanılan ilaçların tedavideki etkinliği konusunda tartışmalar mevcuttur. Bu durumlar özellikle hastalığın tedavisinde alternatif acil yeni arayışlara yönlendirmektedir. Altın partikülleri içeren bir ilaç olan Auranofin'in (AF) antiviral, anti-inflamatuar ve immün sistemi baskılama özelliklerinden dolayı Covid-19 enfeksiyonunun neden olduğu sitokin fırtınası ve aşırı immün reaksiyonları yönetebileceği öngörülmektedir. Bu derlemedeki amacımız, Covid-19 üzerine AF'nin terapötik potansiyele sahip olup olmayacağını etki mekanizmaları ve yapılan çalışmalar üzerinden değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler:

Korona virüsler, Covid-19, Auranofin, Salgın

ABSTRACT

In the Covid-19 epidemic caused by the SARS-Cov 2 virus, which is spreading from China and affecting the entire world, many drugs are being tried and used to treat infected individuals. However, vaccines for a new type of corona virus have been developed and started to be used in research laboratories around the world for prophylaxis. Despite these developments, there is debate about the prophylactic effectiveness of the vaccine and the effectiveness of the drugs used in treatment. These conditions lead to urgent new searches for alternative emergencies, especially in the treatment of the disease. Auranofin (AF), a drug containing gold particles, is predicted to be able to manage cytokine storming and excessive immune reactions caused by Covid-19 infection due to its antiviral, anti-inflammatory and immune system suppression properties. Our aim in this review is to evaluate whether AF on Covid-19 will have therapeutic potential or not, based on the mechanisms of action and the studies conducted.

Key Words:

Corona viruses, Covid-19, Auranofin, Epidemic

GİRİŞ

Salgın hastalıklar yalnızca enfekte bireyleri değil, tüm toplumu sosyal ve ekonomik yönden etkilemesi nedeniyle tarih boyunca insanlık için büyük sorun teşkil etmektedir (1). Tarih boyunca bazı toplumlarda yerleşmiş düzenleri yeniden şekillendirip köklü değişikliklere zorlamıştır (2). Yeni salgınlar ile başa çıkmak, geçmiş salgınların kontrol ve sonuçlarının incelenmesi ile mümkündür (1). İspanyol gribi H1N1 virüsünün ölümcül bir suşunun neden olduğu salgın 1918 yılının ilkbaharında Amerikan'ın Kansas City şehrinde ortaya çıkmıştır. Yaşandığı dönemde ortalama 50 milyon insanın ölümüne neden olan salgın, tarihteki en büyük grip salgını olarak kayda geçmiştir (1,3). SARS-Cov ise Çin'in Guangdong şehrinde Kasım 2002 de ortaya çıkmış ve Çin'den başlayarak 37 ülkeye dağılarak 8422 bireyi enfekte etmiş ve bunlardan 916'sının ölümüne neden olmuştur (4). Virüs kaynaklı salgınlar dışında kara veba gibi bakteriyel kaynaklı salgınlarda salgın bölgesinde yaşayan insan nüfusunun yer yer yarısının ölümü ile sonuçlanmıştır. Geçmişte ulaşımın zorluğu nedeniyle salgınların küresel yayılımı daha sınırlı iken teknolojik gelişmelerle artan seyahat imkanları mikroorganizmaların da daha hızlı bir şekilde yayılmasına imkân sağlamıştır (1).

2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde yeni bir korona virüs türü hızla dünyayı etkisi altına almış ve küresel boyutta yayılmıştır. Devam etmekte olan salgında hâlihazırda 144 milyondan fazla birey enfekte olmuş ve 3 milyondan fazlası da ölmüştür (5). İspanyol gribi ile Covid-19 arasında korunma yolları benzerlik göstermektedir. Maske takmak, sosyal mesafe ve hijyen bunlara örnektir (6). Korona virüsün ortaya çıkmasıyla insanların sağlık alanında yeterli bilince ve birikime sahip olmadığı görülmüştür (2).

Korona virüsler; insanlar ve diğer memeliler arasında solunum, sinir sistemi ve karaciğer hastalıklarına neden olan RNA virüsleridir (7). Korona terimi virüsün zarındaki çıkıntılardan taç benzeri görünümünden dolayı bu isimle kullanılmaktadır. Korona virüsler RNA virüsleri içerisinde 26-32 kilobaz boyutunda en büyük genoma sahip olan virüslerdir. İlk insan korona virüsü soğuk algınlığı olan bir hastanın burun akıntısından tespit edilmiş ve B814 olarak bildirilmiştir (8). Şu ana kadar 6 farklı korona virüs suşunun insanları enfekte ettiği bildirilmiştir. Bunlar: HCov-229E, HCov-NL63, HCov-HKU1, HCov-OC43, SARS-Cov ve MERS-Cov'dur (9). HCov-229E ve HCov-NL63 alfa koronavirüs, HCOv-OC43, HCOv- HKU1, SARS-Cov ve MERS-Cov beta korona virüslerdir (10). MERS-Cov C26 reseptörünü, HCov-229E aminopeptidaz N reseptörünü, HCov-OC43 ve HCov-HKU1 9-O-asetilsialik asit reseptörünü, HCov-NL63 ve SARS-Cov ise ACE 2 reseptörünü kullanmaktadır (8,11,12). HCov-229E, HCov-NL63, HCov-HKU1 ve HCov-OC43 korona virüs suşları hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken, şiddetli akut respiratuar sendromu (SARS) ve Orta Doğu respiratuar sendromu (MERS) hayvansal kökenli olup daha şiddetli seyretmektedir (13,14). Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının aralık ayında ortaya çıkan ve Çin at nalı

yarasalarının dışı örneklerinde görülen ve SARS benzeri semptomlar gösteren yeni bir korona virüs (2019 n-Cov) tespit edilmiştir (15,16). Bu virüsün neden olduğu salgınının erken safhalarında beş hastadan SARS-Cov ile %79,6 sekans özdeşliği gösterdiği tam uzunlukta genom dizileri analiz edilmiştir. Dahası 2019 n-Cov tüm genom düzeyinde yarsa korona virüsleriyle %96 benzerlik göstermiştir. Yedi adet korunmuş yapısal olmayan protein domain analizi bu virüsün SARS-Cov türüne ait olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bunlarla beraber 2019 n-Cov da hücre girişi için SARS-Cov ile benzer şekilde anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE 2) molekülüne bağlandığı tespit edilmiştir. ACE 2 C-terminal ve N-terminal kuyruğa sahip bir tip-1 transmembran proteindir. SARS-Cov Spike (S) proteininin amino terminal bölgesinde bulunan reseptör bağlanma alanı (RBD) ACE 2'ye doğrudan bağlanarak etkisini göstermektedir (17-19). Yeni korona virüs (2019 n-Cov) hastalığının insan solunum sistemini hedef alan küresel çapta ölümcül bir hastalığı temsil ettiği belirtilerek, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Covid-19 (Corona virus disease -19) olarak tanımlanmıştır (13,20).

Covid-19 semptomları ve klinik seyri

Hastalığın kuluçka süresi 2-14 gün arasında değişmektedir (21). Covid-19 semptomlarının başlamasından virüsün bireyin vücudundan çıkmasına kadar geçen süre ortalama 14 gün olmasına rağmen kişinin bağışıklık sisteminin durumuna göre bu süre 6-41 gün arasında değişebilmektedir (22). Covid-19 hastaları genel olarak yüksek ateş, yorgunluk, baş ağrısı, dispne, öksürük, ishal gibi semptomlar göstermektedir (23). Bu semptomlara ek olarak enfekte hastaların laboratuvar bulguları arasında bronşiyolektazi, plevral efüzyon, buzlu cam opasitesi ve interlobüler septal kalınlaşma tespit edilmiştir (24). Konakçının hücreye girişi, viral yaşam döngüsünün ilk adımıdır. Korona virüsler başak (S), membran (M) ve zarf (E) olmak üzere üç yüzey proteinini kodlarlar. M ve E proteinleri partikül salınımında S proteini ise konak hücre reseptörüne bağlanma da görev alır (25). Tüm korona virüsler de olduğu gibi 2019-n Cov virüsünde de konakçı hücreye giriş için taç benzeri görümlü sivri glikoproteinler (spike proteinler) aracılık eder. Spike proteininin dış kısmında bir reseptör bağlama bölgesi S1 ve membran füzyon bölgesi S2 içerir. Elektron mikroskobu altında spike glikoproteinleri, üç S1 başlı ve trimerik bir S2 saplı başak oluşturduğu görülmüştür. Virüsün konakçı hücreye girişi S1'in reseptör bağlama alanı (RBD) yoluyla yüzey reseptörüne bağlanır. S2 ise konakçı hücrenin membranı ile viral membranı bağlayarak virüs genomunu konakçı hücreye girişini sağlamaktadır (26). Virüsün ACE 2 reseptörünü kullanması konak hücreye giriş için tek başına yeterli değildir. Hücreyi enfekte edebilmek için ACE 2 reseptörüne ek olarak sistein proteaz katepsin L'nin enzimatik aktivitesini de kullanmaktadır (17,25). Ayrıca transmembran serin proteaz (TMPRSS2) insan korona virüslerinin spike proteinini aktive etmektedir. TMPRSS2 aktivasyonu hücre yüzeyindeki virüs-konak hücre membranı birleşmesini indüklemektedir. Deneysel bir çalışmada TMPRSS2 eksikliği olan farelerde viral kinetikte azalma görülmüştür (27). ACE 2 mRNA'sı birçok organda

mevcuttur. Yoğun olarak akciğercilerdeki tip II alveolar hücrelerde olmasına ek olarak böbrekte, bağırsaklarda, testiste, kalpte ve karaciğerde de eksprese edilmektedir (13,26,28). ACE 2 reseptörünün ince bağırsak epitel hücrelerinde de eksprese edilmesi damalcık yoluyla bulaşan SARS-Cov için farklı giriş yolları sunmaktadır (26,28). SARS-CovSpike proteini ACE 2 ekspresyonunu azaltmakta bu durum şiddetli akut solunum yetmezliğine (Acute respiratory distress syndrome-ARDS) yol açmaktadır. SARS-CovSpike proteininin in vivo olarak farelere enjeksiyonu renin-angiotensin yolunu bloke ederek akciğer yetmezliğini kötüleştirir. Bu sonuç SARS-Cov enfeksiyonunun sıklıkla ve şiddetli olarak akciğer yetmezliğine neden olduğunu moleküler olarak açıklamaktadır (29).

Covid-19 Tedavisinde Denenen-Kullanılan İlaçlar

Yeni koronavirüs salgınında semptom gösteren enfekte bireylerin tedavisi amacıyla antiviraller başta olmak üzere antibiyotikler ve antiparaziter ilaçlar kullanılmakta ve denenmektedir. Bununla beraber oluşan artmış immün yanıtın kontrolü için steroidler ve monoklonal antikörlerin kullanıldığı bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Yine immün yanıtın kontrolü için mezenkimal kök hücreler veya bunlardan elde edilen eksozomlar da denenmiştir. Hâlihazırda ilaçlar ve hücre tedavisi yöntemlerinin hiçbiri tam olarak etkin tedavinin sağlanmasında başarı sağlamamıştır (30,31).

Klorokin: 4-aminokinolin türevi antimalaryal bir ilaçtır. Klorokin sıtma tedavisinden başka romatoid artrit, lupus eritematosus ve sjögren sendromu hastalıklarında da kullanılmaktadır (32). Ek olarak Hepatit C virüsünün hücrelere girişini ve replikasyonunu azalttığı da saptanmıştır. Klorokin'in farklı mekanizmalarla hastalık üzerine etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki lizozomal pH'ı artırarak SARS-Cov virüsünün replikasyonunu ve füzyonunu önlemek. Diğer mekanizma ise ACE 2 reseptörünü glikozilasyona uğratarak konakçı hücreye bağlanmasını engellemektir (Tablo I) (33). Klorokin proinflamatuvar sinyal aktivasyonunu ve sitokin üretimini inhibe etmekte bu durum onu Covid-19 tedavisinde önemli bir tedavi ajanı yapmaktadır (34). Diğer taraftan klorokin, FDA tarafından korona virüs tedavisi için onaylanmamıştır (35).

Hidroksiklorokin: Klorokin türevi bir ilaçtır. Etki mekanizmasının polimeraz enzimini inhibe ederek gösterir. Fagolizozomun pH'ını artırarak hücre reseptör glikozilasyonuna müdahale edip birleşmeyi engeller (Tablo I). Covid-19 tedavisinde etkisi en tartışılan ilaçlardan olup çoğu ülke kullanımına son vermiştir. İlaç ciddi yan tesirlere neden olabilmektedir (35).

Remdesivir: Adenozin nükleotid analogu olan bir ilaçtır. Viral RNA polimerazı inhibe eder. RNA polimeraz aktivitesinden dolayı MERS-Cov'un semptomlarını ve akciğer lezyonlarını önlemektedir. Ebola ve Nipah virüs enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Tablo I). Remdesivir 2019 n-Cov'a duyarlı Huh-7 hücrelerinde enfeksiyonu ayrıca

bronşiyal epitel hücrelerinde Covid-19 replikasyonunu inhibe etmektedir (36,37). Ancak remdesivirle ilgili mevcut çoğu çalışmada plasebo veya aktif karşılaştırıcı olmadığından net bir sonuç çizilebilir mümkün gözükmemektedir. Remdesivirin klinik etkinliğini değerlendirebilmek için devam etmekte olan randomize-kontrollü klinik deneme sonuçlarını beklemek gerekmektedir (35).

Favipiravir: RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eden antiviral bir ilaçtır. İnfluenza virüsünün tedavisi için kullanılmaktadır (Tablo I) (38). SARS-Cov 2 virüsünün viral klirens süresini önemli ölçüde azaltarak tedavi için umut vaat etmektedir (39). Ancak mevcut bilgiler favipiraviri COVID-19 tedavisi için önermeye yeterli değildir, ek çalışmalara ihtiyaç vardır (35).

Azitmisin: Geniş spektrumlu makrolid türevi antibiyotik yoğun olarak solunum ve enterik bakteri enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (40). Ek olarak Zika ve Ebola virüs enfeksiyonlarını da önlediği bildirilmiştir. Protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösterir (Tablo I). Covid-19 tedavisinde tek başına kullanımı ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bununla beraber hidrosiklorokin ile birlikte kullanımının daha çok virüs elimine ettiği görülmüştür (41). Azitmisin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitmisin kullanılmamalıdır (42).

İvermektin: Antihelmintik bir ilaç olmasının yanında Dang humması, Japon ensefaliti ve Chikungunya virüslerinin tedavisi için kullanılmıştır (43). Viral genomun konakçı hücreye geçişini sağlayan integrasyonun etkisini bloke etmektedir. İvermektin'in bu şekildeki genom taşıma engelleyici aktivitesi SARS-Cov 2 replikasyonunu engellemektedir (Tablo I). Kültür çalışmalarında SARS-Cov 2 ile enfekte hücrenin ivermektin ile muamele edilmesi viral RNA da %99,98'lik bir azalma göstermiştir (44). Ancak COVID-19 tedavisinde kullanılabilirliği için daha fazla in vitro, in vivo ve klinik çalışmalara gerek vardır (35).

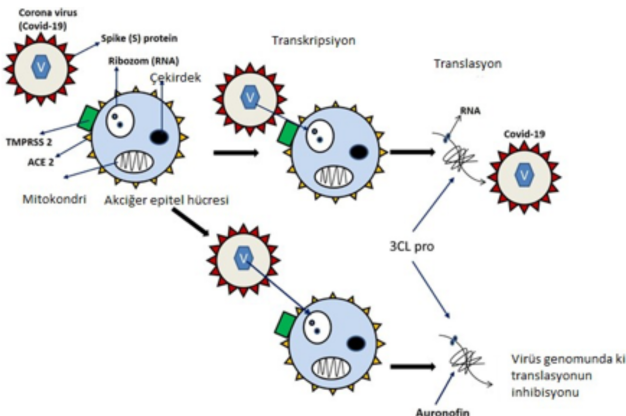
Lopinavir: Ritonavir ile kombine halde HIV-1 proteaz inhibitörüdür. Lopinavir 3-kimotripsin benzeri proteaza etki edip SARS-Cov 1 ve MERS-Cov enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (41). Lopinavir SARS-Cov 2 replikasyonunu inhibe etmektedir (45). Singapur'da COVID-19 olan beş hasta, desatürasyondan önceki 1 ila 3 gün içinde lopinavir ile tedavi edilmiş, ancak klinik fayda net kanıtlanamamıştır (Tablo I). Lopinavir başlangıcından itibaren 1-3 gün içinde 2 hastada hastalığın ilerlemesi önlenememiştir. Nazofaringeal sürüntülerin viral yükündeki azalmada lopinavir ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyenler arasında fark tespit edilmemiştir (35).

Tablo 1: Covid-19 Tedavisinde Denenen İlaçların Etki Mekanizmaları, Klinik Uygulamaları ve Covid-19 Etkileşimleri.

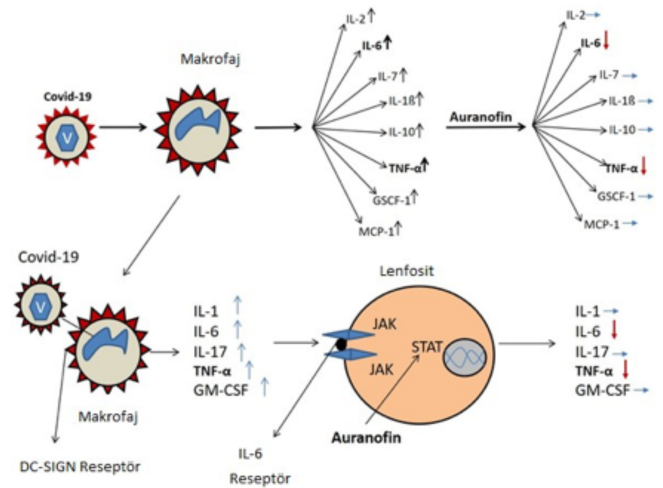
İlaç	Etki Mekanizması	Klinik Uygulamaları	Covid-19'daki Klinik Uygulamaları
Klorokin/Hidroksiklorokin	-Viral giriş engellemek -Viral replikasyonu engellemek	-Sıtma tedavisi ³² -Hepatit C virus replikasyonunu inhibe etmek ³³	-Virüsün gerek duyduğu endozomal pH'ı artırmak -SARS-Cov 2 hüresel glikolizasyonu ³³
Remdesivir	-Adenozin nükleotid analogu -RdRp inhibitörü ^{36,37}	-Ebola,Nipah ve MERS-Cov virüslerine karşı denemeler	-Solunum epitel hücrelerindeki koronavirüslerin viral RNA polimerazlarını inhibe edip replikasyonunu engellemek ^{36,37}
Favipiravir	-Guanin nükleotid analogu -RdRp inhibitörü ³⁸	-Influenza virüsüne karşı çalışmalar ³⁸	-SARS-Cov 2 viral klirens süresinde azalma ³⁹
Azitromisin	-Makrolid antibiyotik -Protein sentez inhibitörü ⁴⁰	-Solunum ve enterik bakteriyel enfeksiyonların tedavisi	-SARS-Cov 2 üzerine direkt etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak
		-Ebola ve Zika virus denemeleri ⁴¹	etkili olacağına dair bulgular mevcuttur. ⁴¹
İvermektin	-Antiparazitik ajan ⁴³	-Dang humması, Ensefalit virüs ve Chikungunya virüs tedavisi için çalışmaları ⁴³	-Viral proteinlerin nükleer transportunu inhibe edip viral RNA'da %99,98 azalma görülmüştür. ⁴⁴
Lopinavir	-Proteaz inhibitörü ⁴¹	-Ritonavir ile kombine halde HIV-1 tedavisi ⁴¹	-SARS-Cov 2 replikasyonunu inhibe etmektedir ⁴⁵

Auronofin'in etki mekanizmaları ve covid-19'daki tedavi edici rolü

Altın, tıpta birkaç bin yıldır kullanılmaktadır. Uzun süredir klinik olarak romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır (46). AF, 1985 yılında romatoid artrit tedavisi için kullanılan esas olarak bağışıklık sistemini düzenleme yoluyla etkisini gösteren FDA (Amerikan gıda ve ilaç dairesi) onaylı bir ilaçtır. AF antibakteriyel, antikanser ve antiparazitik özelliklerinden dolayı romatoid artrit dışında başka hastalıklar içinde umut ışığı olmuştur (47). Bir altın tuzu olan AF günümüzde kullanılmakta olan antiretroviral ilaçların ulaşamayacağı terapötik hedeflere ulaşan, HIV enfeksiyonunun tedavisi için aday olan bir bileşiktir (48). AF bir tioredoksin redüktaz (TrxR) inhibitörüdür. TrxR sistemini inhibe etmesi sonucu sitoplazma da ve mitokondrideki altın bileşikler reaktif oksijen türlerini artırmakta bu durumda hücre ölümüne neden olmaktadır. AF'in TrxR sistemini inhibe etmesi kanser hücrelerinin %95,96'sını apoptoza götürmekte ve bu durumda AF'i antikanser ilaç geliştirme de hedef haline getirmektedir (46).

**Şekil 1:** Auronofin'in Covid-19 üzerindeki etki mekanizması.

Şekil 1'de gösterildiği gibi, 2019-nCov virüsünün replikasyonu için viral 3-kimotripsin benzeri sistein proteaz (3 CLpro) gereklidir. AF 3CLpro aktivitesini inhibe edebilmektedir (49). Ayrıca AF SARS-Cov spike proteini ile ACE2 reseptörünün etkileşimini inhibe edip viral giriş engel olduğu tespit edilmiştir (50). Ayrıca yapılan bir çalışma da bazı tiyol-reaktif bileşiklerin (N-asetil sistein amid, L-askorbik asit, JTT-705) SARS-CoV 2 spike ve ACE2'nin aracılık ettiği sinsitya oluşumunu inhibe ettiği görülmüştür. Ancak viral bağlanma ve giriş için disülfidlerin indirgenmesiyle bozulabilecek tek başına bir süreç değildir. SARS-Cov 2 enfeksiyonunun patogenezi oksidatif stres ile ilişkilidir. Auronofinin etki mekanizması, reaktif oksijen türlerinin hücre içi seviyelerini korumak için gerekli olan redoks enzimlerinin inhibisyonu yoluyla olabileceği ileri sürülmüş ve bu durumun hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebileceği araştırmalarla ortaya konmuştur (55). Covid-19 hastalığı zatürreye ve solunum yetmezliğine sebep olmakta ve daha ileri boyutta ölüme kadar ilerleyebilmektedir. Bu ilerleme IL-2, IL-7, IL-10, MCP1, GCSF ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerdeki aşırı artışla bağlantılıdır (21).

**Şekil 2:** Covid-19'a bağlı sitokin fırtınası ve auronofinin etkisi.

Şekil 2'de gösterildiği gibi, AF immün sistemi baskılamakta ve T lenfosit aktivasyonunu, antijen, sunumunu, proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmekte ve makrofajlarda NO, TNF-alfa, IL-6 üretimini azaltarak Covid-19 hastalığının etkilerini önemli ölçüde azaltmaktadır (51,52). AF'in etki mekanizması endoplazmik retikulum (ER) stresi induksiyonu, katlanmamış protein yanıtı (UPR) aktivasyonu ve TrxR inhibisyonudur. ER stresi ve UPR aktivasyonu korona virüs enfeksiyonunda ve viral replikasyonda oldukça gereklidir. AF'in neden olduğu ER stresi induksiyonu SARS-Cov protein sentezini inhibe etmektedir (16,53).

Tablo II: Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların ve auranofinin etki mekanizması klinik uygulamaları, doz ayarı ve yan etkileri (41,53,54).

İlaç	Etki Mekanizması	Klinik Uygulamaları	Doz	Yan Etkileri
<i>Auranofin</i>	-Altın bazı bir bileşiktir ⁵³	-Romatoid artrit tedavisinde -Kanser,HIV,nörodegeneratif bozukluklar,bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarda araştırmalar ⁵³	-Auranofin Huh7 hücrelerine 4 µg muamelesi sonucu viral RNA seviyeleri 24 saatte %85,48 saatte %95 azalmıştır ⁵³	-İshal,deri döküntüsü ve kaşıntı(Romatoid Artrite kullanımında)
<i>Klorokin</i>	-Viral girişi engellemek -Viral replikasyonu engellemek*	-Sıtma tedavisinde -Hepatit C virüsünün replikasyonunu azaltmaktadır*	-Gün 1-5(ya da 10);2x500 mg/gün*	-Nadiren retinopati -İshal -Özellikle zitromisin ile kombine halde QT uzaması*
<i>Remdesivir</i>	-RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür*	-Ebola,Nipah ve MERS-Cov virüslerine karşı denemeler*	-Gün1:200 mg, -Gün 2-5(ya da 10):100 mg/gün*	-Bulantı -Kusma -İshal*
<i>Favipiravir</i>	-RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür*	-Influenza virüsüne karşı çalışmalar *	-Gün 1:2x1600 mg, -Gün 2-7(ya da 10):2x600 mg/gün*	-Ürik asit artışı -Gastrointestinalve psikiyatrik semptomlar*

Tablo II’de gösterildiği gibi, AF hücre kültüründe düşük konsantrasyonlarda SARS-Cov 2 replikasyonunu inhibe etmektedir. Hücrelere AF uygulanması neticesinde enfeksiyondan 48 saat sonra viral RNA da %95 azalma görülmüştür. AF tedavisi SARS-Cov 2’nin neden olduğu sitokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu sonuçlar neticesinde AF’in antiviral ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde SARS-Cov 2 enfeksiyonunun tedavisi için yararlı bir ilaç olmaya aday kılmaktadır (53).

SONUÇ

Yeni tip korona virüs potansiyel olarak geniş kapsamlı halk sağlığı sonuçları olan yeni bir küresel salgındır. Hastalığın kontrolünde en etkili yöntem aşı geliştirilmesidir. Ancak aşı çalışmaları maliyetli ve kısa sürede sonuçlanamayacağı göz önüne alındığında yeni alternatif yollar gerekmektedir. Aynı zamanda mevcut aşılarda sağladığı immünizasyonun etkinlik süresi de henüz tartışmalıdır. Tüm bu bilgiler bize salgın azalsa da enfeksiyonun insanlar arasında uzun bir süre daha devam edeceğini işaret etmektedir. Özellikle bireyler arasındaki farklar dikkate alındığında aşılanmış insanların bazılarının da enfeksiyondan ciddi şekilde etkilenmesi olasıdır. Bu durumlar etkin tedavi sağlayacak ilaç arayışının devam etmesi gerektiğini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle antiromatizmal olarak FDA onaylı bir ilaç olan AF’in viral replikasyonu önleyici etkisi in vivo araştırmalarla desteklenmelidir. Derlememizin bu konuda planlanacak çalışmalara hipotez üretmede ve planlama yapmada katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

1. Parıldar H. Tarihte Bulaşıcı Hastalık Salgınları. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2020; 30(Ek sayı): 19-26.
2. Alpago H, Alpago DO. Korona Virüs ve Sosyoe-konomik Sonuçlar. IBAD Sosyal Bilimler Dergisi. 2020; (8):99-114.
3. Yolun M. İspanyol gribinin dünya ve Osmanlı Devleti üzerindeki etkileri. Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tarih Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi. 2012.
4. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji. Tepecik Eğit. Ve Araşt. Hast. Dergisi 2020; 30(Ek sayı): 27-35.
5. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>(Internet). (28 April 2021).
6. Bayhan V. Covid-19 Küresel Salgın Bağlamında Gündelik Hayatın Denetimi. Şehir ve Medeniyet Şehir Araştırmaları Dergisi Journal of City and Civilization. 2020; 6 (12): 37- 51.
7. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res. 2011; 81:85-164.
8. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490- 502.
9. KURT, A. F, KARAALİ, R. SARS-CoV-2 Nedir, Bugüne Nasıl Geldik? Medical Research Reports. 2020;3(3):54-62.
10. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1686-97.
11. Li Z, Tomlinson AC, Wong AH, Zhou D, Desforjes M, Talbot PJ, et al. The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. Elife. 2019;8: e51230.
12. Bonavia A, Zelus BD, Wentworth DE, Talbot PJ, Holmes KV. Identification of a receptor-binding domain of the spike glycoprotein of human coronavirus HCoV-229E. J Virol. 2003;77(4):2530-8.
13. Özkan S, Koyutürk M. Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in Covid- 19 Patients. Cerrahpasa Med J 10 June 2020; 44(2): 57-64.
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
15. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R. S, Li F. Receptor recognition by the novel corona virus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS corona virus. Journal of virology 2020 ;94(7):e00127-20.
16. Fung TS, Liu DX. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. Front Microbiol. 2014; 5:296.
17. Huang IC, Bosch BJ, Li F, Li W, Lee KH, Ghiran S, et al. SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. J Biol Chem. 2006;281(6):3198-203.
18. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature. 2013;503(7477):535-8.
19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270- 3.
20. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19): Çin'den bir perspektif. Radyoloji. 2020; 200490.
21. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281-6.
22. Wang, W., Tang, J., & Wei, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan. J Clin Virol. 2020; 92(4): 100433.
23. Dikmen, AU, KINA MH, Özkan S, İlhan MN. COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemi den ne öğrendik. Journal of biotechnology and strategic health research. 2020;4: 29-36.
24. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Çin'in Wuhan kentinde COVID-19 pnömonili 81 hastanın radyolojik bulguları: tanımlayıcı bir çalışma. Lancet bulaşıcı hastalıkları, 2020; 20 (4); 425-34.
25. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. Antiviral Res. 2013;100(3):605-14.

26. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(1):135–40.
27. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung MK, Jehi L, et al. COVID-19'un genetik duyarlılığına ilişkin yeni bilgiler: ACE2 ve TMPRSS2 polimorfizm analizi. *BMC tıbbi.* 2020;18 (1): 1-8.
28. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
29. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine* 2005; 11(8): 875-9.
30. Shi L, Huang H, Lu X, Yan X, Jiang X, Xu R, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):58.
31. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev.* 2020;29(12):747-54.
32. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-166.
33. Bebitoğlu BT, Elif O, Hodzic A, Hatiboğlu N, Özkan K. Klorokin/Hidroksiklorokin: COVID-19 tedavisi ile gündeme gelen eski bir ilaca farmakolojik bakış. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi.* 2020; 25: 204-15.
34. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1667-70.
35. Mutlu O, Uygun İ, Erden F. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde bilinen İlaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020 ;6 (3): 167-73.
36. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
37. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):641- 8.
38. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoaka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):413.
39. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):2013-4.
40. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):201-11.
41. Ekici H, Yarsan E. COVID-19 Tedavisinde bazı Bazı İlaçlar ve Farmakolojik Değerlendirme. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020; (3):120-9.
42. Tatlı SF, Çakar G, Çolak B, Özel Kızıl ET. COVID-19 pandemisinde psikofarmakolojik tedavi. *Klinik Psikiyatri* 2020;23(Ek 1): 52-66.
43. Gupta D, Sahoo AK, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(4):369-71.
44. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178:104787.
45. Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, Veyrac G, Lecomte R, Boutoille D, et al. Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(9):2702- 4.
46. Berners Price SJ, Filipovska A. Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics.* 2011;3(9):863-73.
47. Marzo T, Messori L. A Role for Metal-Based Drugs in Fighting COVID-19 Infection? The Case of Auranofin. *ACS Med Chem Lett.* 2020;11(6):1067-8.
48. Madeira JM, Gibson DL, Kean WF, Klegeris, A. Auranofinin biyolojik aktivitesi: hastalıkların yeni tedavisi için çıkarımlar. *Inflammopharmacology.* 2012;20 (6): 297-306.

49. Cirri, D., Pratesi, A., Marzo, T. ve Messori, L. COVID-19 için metalo terapötikleri. Yeni antiviral ilaçların keşfi için metal bazlı bileşiklerin kullanılması. Uyuşturucu Keşfi Üzerine Uzman Görüşü.2021;16 (1): 39-46.
50. Gil-Moles M, Basu U, Büssing R, Hoffmeister H, Türck S, Varchmin A, et al. Gold Metalloids to Target Coronavirus Proteins: Inhibitory Effects on the Spike-ACE2 Interaction and on PLpro Protease Activity by Auranofin and Gold Organometallics. Chemistry. 2020;26(66):15140-4.
51. Wang H H, Su C H, Wu Y J, Lin C A J, Lee C H, Shen J L, et al. Application of gold in biomedicine: past, present and future. International Journal of Gerontology, 2012; 6(1): 1- 4.
52. Han S, Kim K, Kim H, Kwon J, Lee YH, Lee CK, et al. Auranofin inhibits overproduction of pro-inflammatory cytokines, cyclooxygenase expression and PGE2 production in macrophages. Arch Pharm Res. 2008;31(1):67-74.
53. Rothan HA, Stone S, Natekar J, Kumari P, Arora K, Kumar M. The FDA-approved gold drug auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells. Virology. 2020; 547:7-11.
54. Chaffman M, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Auranofin. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatoid arthritis. Drugs. 1984;27(5):378-424.
55. Keber MM, Bratkovič IH, Lainšček D, Benčina M, Govednik T, Orehek S, Plaper T, Jazbec V, Bergant V, Grass V, Pichlmair A, Jerala R. Disruption of disulfides within RBD of SARS-CoV-2 spike inhibition by registered drugs. The FASEB Journal.2021; 35(6), e21651.

OLGU SUNUMU

Case Report

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Meltem YILMAZ
Dr. Halil İbrahim Özsoy Bolvadin
Devlet Hastanesi,
Afyonkarahisar, Türkiye

drmeltemyilmaz59@gmail.com

Geliş Tarihi : Kasım 30, 2021
Received

Kabul Tarihi : Şubat 28, 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Yılmaz M.
Aynı Evde Yaşayan ve
Astım Atak Tablosu İle Başvuran
İki Olgu:
Nedeni Eroin İnhalasyonu

Akd Tıp D 2023; 9(1): 106-109

Meltem YILMAZ
Dr. Halil İbrahim Özsoy Bolvadin
Devlet Hastanesi,
Afyonkarahisar, Türkiye
ORCID ID:0000-0003-0314-4774

Aynı Evde Yaşayan ve Astım Atak Tablosu İle Başvuran İki Olgu: Nedeni Eroin İnhalasyonu

Two Cases Living In The Same Home And Applied With Asthma Exacerbation: The Reason Is Heroin Inhalation

ÖZ

Eroin inhalasyonu akciğerlerde bronkospazm, astım atağı ve akut eozinofilik pnömoniye neden olabilir. Klinik olarak hafif bir tabloda mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır bir tabloya yol açabilir. Bu yazıda eroin inhalasyonu sonrası astım atağı tablosuyla başvuran iki olgu sunulmuş ve literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler:

Astım alevlenmesi, Bronkospazm, Eroin inhalasyonu

ABSTRACT

Heroin inhalation can cause bronchospasm in the lungs, asthma exacerbation and acute eosinophilic pneumonia. Starting from a clinically mild picture, it can result in a clinical picture that is severe enough to require mechanical ventilation support. In this article, two cases who applied with asthma exacerbation after heroin inhalation will be presented and the literature will be reviewed.

Key Words:

Exacerbation of asthma, Bronchospasm, Heroin inhalation

GİRİŞ

Eroinin “ejderhayı kovalamak” olarak bilinen bir teknikle solunması, pulmoner toksisite ile ilişkilendirilmiştir (1). Eroin inhalasyonunun, astımlılarda ve daha önce astım öyküsü olmayan kişilerde ciddi bronkospazma yol açtığı görülmüştür (2). Bu yazıda eroin inhalasyonu sonrası astım atağı tablosuyla başvuran iki olgu sunulmuş ve literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu 1

Otuz üç yaşında kadın hasta, beş gündür devam eden kuru öksürük, nefes darlığı, hırıltı ve göğüs ağrısı ile polikliniğe başvurdu. Özgeçmişinde aralıklı olarak salbutamol kullanımı mevcuttu fakat tanı almış herhangi bir solunum yolu hastalığı yoktu. Başvurusundan üç ay önce hafif ağırlıkta COVID-19 pnömonisi tanısı olup, COVID için aşı olmamıştı. Herhangi bir işte çalışmıyordu. On altı paket/yıl sigara kullanımı mevcut olup, evcil hayvan besleme öyküsü yoktu. Oda havası solurken pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu %90, solunum sayısı 24/dk, nabızı 110/dk ritmik, tansiyonu 110/70 mmHg idi. Akciğer oskültasyonunda bilateral tüm akciğer alanlarında inspiratuar ve ekspiratuar ronkus mevcuttu, diğer fizik muayene bulguları normaldi. CRP 2,1mg/L(normal aralık: 0-5mg/L), WBC 10,6uL (normal aralık: 4,4-11,3 uL), Hgb 16,1mg/dL, eozinofili yoktu. Biyokimyasal parametreleri normaldi. Solunum fonksiyon

testinde FVC 2,44 lt (%70,0), FEV1 2,02 lt (%67,2), FEV1/FVC %82,78 ölçüldü. Hastanemizde olmadığından DLCO ölçümü yapılamadı. Hastanın arka-ön akciğer grafisinde herhangi bir patoloji izlenmedi. Akciğer bilgisayarlı tomografisi de normaldi.

Hasta yeni tanı astım olarak değerlendirilip astım atağı ön tanısı ile yatırıldı. Aynı gün öğleden sonra hastanın eşi de benzer şikayetlerle polikliniğe başvurdu. Hastanın eşi ikinci olgu olarak sunulacaktır.

Olgu 2

Otuz altı yaşında erkek hasta, beş gündür devam eden kuru öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile polikliniğe başvurdu. Özgeçmişinde bir hastalığı yoktu. Başvurusundan 3 ay önce hafif ağırlıkta COVID-19 pnömonisi tanısı olup, COVID için aşı olmamıştı. Herhangi bir işte çalışmıyordu. Otuz üç paket/yıl sigara kullanımı mevcut olup, evcil hayvan besleme öyküsü yoktu. Oda havası solurken pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu %94, solunum sayısı 20/dk, nabızı 96/dk ritmik, tansiyonu 120/80 mmHg idi. Akciğer oskültasyonunda bilateral tüm akciğer alanlarında ekspiratuar ronküs mevcuttu, diğer fizik muayene bulguları normaldi. CRP 3,9mg/L(normal aralık: 0-5mg/L), WBC 9,4uL (normal aralık: 4,4-11,3 uL), Hgb 16,2mg/dL, eozinofili yoktu. Biyokimyasal parametreleri normaldi. Solunum fonksiyon testinde FVC 3,05 lt (%78,0), FEV1 2,67 lt (%75,2), FEV1/FVC %87,54 ölçüldü. Hastanın arka-ön akciğer grafisinde belirgin bir patoloji izlenmedi. Akciğer bilgisayarlı tomografisi de normaldi.

Aynı ortamda yaşayan eşlerin benzer semptom ve bulgularla başvurusu olduğundan ortak bir maruziyetten şüphelenilerek hastalara yoğun duman, gaz, kimyasal maruziyeti soruldu fakat herhangi bir maruziyetleri yoktu. Yatışlarının ertesi günü kadın hastada irritasyon, huzursuzluk, vücutta gezici ağrılar, bulantı kabızlık şikayetleri başladı ve erkek hastada da kabızlık ve huzursuzluk mevcuttu.

Hastaların anamnezi detaylandırıldığında yaklaşık dört yıldır intravenöz eroin kullandıkları, 10 gün önce de tütün ile karıştırarak inhalasyon yoluyla eroin kullandıktan sonra solunumsal şikayetlerinin başladığı öğrenildi.

Her iki hastaya da nebülizatör ile kısa etkili beta agonist(salbutamol 2,5 mg 4x1 dozda) ve inhale steroid(budesonid 0,5mg 2x1 dozda), 40 mg/gün sistemik metilprednisolon ve nazal kanülle 3-5lt/dk oksijen inhalasyonu desteği verildi. Psikiyatri konsültasyonu istendi. Yoksunluk tablosunda olmadığı düşünülen hastaların taburculuk sonrası AMATEM'e yönlendirilmesi önerildi.

Tedavilerinin üçüncü gününde hastalar kendi istekleri ile hastaneden ayrıldılar. Evde tedaviye devam etmeleri için oral metilprednisolon 16 mg/gün ve budesonid+ formaterol kombinasyonu inhale reçete edilip 15 gün sonra poliklinik kontrolü önerildi. Fakat taburculuklarının üzerinden iki ay geçen hastalar kontrollerine gelmedi. Bu sebeple hastaların kontrol muayenesi ve solunum fonksiyon ölçümleri yapılamadı.

TARTIŞMA

Eroin, morfinden türetilen oldukça bağımlılık yapan yarı sentetik bir opioittir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi'nin (UNODC) 2020 raporuna göre, 2018'de afyon (eroin, afyon ve kötüye kullanılan farmasötik opioidler) kullanımının küresel prevalansının nüfusun %1,2'si veya 57,8 milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir (1).

Eroin, beynin karbondioksit seviyesi ve hipoksiye tepkisini azaltır ve böylece solunum depresyonu ile sonuçlanır. Periferik vasküler direnci azaltarak hafif hipotansiyon, kutanöz kan damarlarında hafif vazodilatasyonla ciltte kızarıklık ve histamin salınımı ile kaşıntıya neden olur. Gastrik motiliteyi azaltır, mide boşalma süresinin 12 saate kadar uzamasına ve bunun sonucunda uzun süreli kullanıcılarda kabızlığa neden olur (1).

Yapılan araştırmalarda son yıllarda eroinin intravenöz kullanımına kıyasla inhalasyon yoluyla kullanımının arttığı görülmüştür. Eroinin "ejderhayı kovalamak" olarak bilinen bir teknikle solunması, hem aşırı dozda eroinin dolaylı etkileri hem de doğrudan pulmoner toksisite ile ilişkilendirilmiştir (2).

Literatürde eroin inhalasyonuna bağlı akciğer hastalıkları araştırıldığında çoğunlukla akut eozinofilik pnömoni vakaları ve astım alevlenmeleri bildirilmiştir.

Eroin inhalasyonu ile astım alevlenmelerinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarını içeren bir derlemede (yedi olgu sunumu, iki prospektif, iki retrospektif çalışma) eroin inhalasyonu astım tetikleyicisi olarak değerlendirmiştir. Eroin kullanıcılarında daha uzun hastanede kalış süresi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca entübasyon öyküsü ve yoğun bakım ünitesine yatış eroin kullananlarda daha yaygın izlenmiştir. Eroin inhalasyonunun havayolu hastalığı öyküsü olan ve olmayan hastalarda hırıltıya neden olduğu görülmüştür. Eroin inhalasyonunun azalmış pulmoner fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Bizim olgularımız da bilinen solunum yolu hastalıkları olmamasına rağmen astım atağı olarak değerlendirebileceğimiz bir tablo ile başvurdu ve solunum fonksiyon testleri beklenen değerlerden düşüktü. İkisinin de bronkospazm mevcut, oda havasında ölçülen saturasyonları normalden düşüktü.

Eroin inhalasyonundan sonra gelişen akut tomografilinde pnömoni vakalarında akciğer tomografilinde bilateral yaygın buzlu cam infiltratlar, periferik kanda ve bronkoalveolar lavaj sıvısında eozinofili, azalmış akciğer hacimleri saptanmıştır. Vaka örneklerinde tedavi olarak kortikosteroid uygulanmıştır (4-6). Bu vakalarda eozinofiliye yol açan paraziter ve mantar enfeksiyonları ayırıcı tanı olarak göz önünde bulundurulmalı. Ayrıca içinde bulunduğumuz pandemi sürecinde yaygın buzlu cam infiltrasyonu olan vakalarda COVID-19 pnömonisini de unutmamak gerekir. Bizim vakalarımızda parankimal infiltrasyon veya periferik kan eozinofilisi yoktu.

Ortalama yaşın 41 olduğu KOAH'lı 73 eroin içicisinden oluşan bir çalışmada eroin kullanımının, amfizem fenotipi baskın erken başlangıçlı KOAH'a yol açtığı gösterilmiştir. Beklenenden erken yaşta KOAH tanısı alan hastalarda madde

kullanımını sorgulanması önemlidir (7).

KOAH ve astımın, eroin içicilerinde yaygın olduğunu, yetersiz teşhis ve tedavi edildiğini bu nedenle özellikle eroin içenlerde bu yüksek riskli popülasyonun spirometri ile taranmasını öneren bir çalışma mevcuttur (8).

Eroin kullanıcılarında çoğunlukla diğer yasadışı maddelerin kullanımı ve sigara içiciliği de eşlik ettiğinden tek başına eroinin etkilerini ortaya koymak zordur. Ayrıca bu tarz yasadışı maddeler ile ilgili araştırma yapmak etik nedenlerden dolayı pek mümkün olmamaktadır (2).

SONUÇ

Astım atağı gibi başvuran hastalarda, özellikle de solunum yolu hastalığı öyküsü olmayanlarda, eroin başta olmak üzere yasadışı maddelerin inhalasyonu sorgulanmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Hasta Onamı

Hastaların sözlü ve yazılı onamı alınmıştır.

1. Habal R. Heroin Toxicity. Medscape [Internet], 26 Dec 2017. Drugs and Diseases. Emergency Medicine. Updated: Dec 31, 2020.
2. Tsapas A, Paletas K, Vlachaki E, Bekiari E, Spanos C, Economidis D. Eosinophilic pneumonia associated with heroin inhalation: a case report. *Wiener klinische Wochenschrift* 2008;120(5):178-80.
3. Self TH, Shah SP, March KL, Sands CW. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: a review of the evidence. *J Asthma*, 2017;54(7):714-22.
4. Brander PE, Tukiainen P. Acute eosinophilic pneumonia in a heroin smoker. *Eur Respir J*, 1993;6(5):750-2.
5. Doğan C, Bircan HA. Acute eosinophilic pneumonia due to heroin inhalation. *Eur Respir J*, 2018;52: PA3024.
6. Bond MC, Butler KH, Richardson AC, Blosser KM. Chest imaging of hypersensitivity pneumonitis induced by heroin abuse. *Clinical Case Reports*, 2021;9(6):e04366.
7. Walker PP, Thwaite E, Amin S, Curtis JM, Calverley P.M. The association between heroin inhalation and early onset emphysema. *Chest*, 2015; 148(5):1156-63.
8. Lewis-Burke N, Vlies B, Wooding O, Davies L, Walker PP. A screening study to determine the prevalence of airway disease in heroin smokers. *COPD: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016;13(3):333-8.

Aşağıda isme göre alfabetik sırayla listelediğimiz hakemlere, özenli değerlendirmeleri ve yol göstericilikleri için şükranlarımızı sunarız.

Aykut ÇİLLİ	İbrahim GÜNER
Berna KÖMÜRCÜOĞLU	Kamil YILMAZ
Betil ÖZHAK	Meltem GÜRCAN
Birkan YAKAN	Muhittin YAPRAK
Burcu OKTAY ARSLAN	Mustafa SAYGIN
Bülent ESER	Nimet KARATAŞ
Demircan ÖZBALCI	Nusret YILMAZ
Dilara İNAN	Ömer Faruk YAŞAROĞLU
Döndü ÜSKÜDAR CANSU	Özlem ER
Elif BİLGİR	Öznur KUTLUK
Figen YILDIRIM	Recep AKDUR
Gül ÖZBEY	Tuğba GÖKTALAY
Güler Leyla SATI	Umut Devrim BİNAY
Hakan Şat BOZCUK	Veli YAZISIZ
Hasan ALTUNBAŞ	Yasin YASA



akdeniz^{dergisi}**tip**
medicaljournal

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd>