





# Balıkesir Medical Journal

Volume 6 Number 1 FEBRUARY 2022

ISSN 2564-6664

# How electrolyte values affect COVID-19 patients at the time of application to the hospital?

## Hastaneye başvuru sırasında elektrolit değerleri COVID-19 hastalarını nasıl etkiler?

 Kübra Aydın Bahat<sup>1</sup>,  Meral Meşe<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.D. Spec., Kartal Dr. LutfiKirdar Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>M.D. Spec., Kartal Dr. LutfiKirdar Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

Sorumlu Yazar: Kübra Aydın Bahat, M.D. Spec., Kartal Dr. LutfiKirdar Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, İstanbul, Turkey.  
E-mail: [asbkubra@gmail.com](mailto:asbkubra@gmail.com)  
Telefon: +90 532 270 70 60

Başvuru Tarihi: 31.03.2021

Kabul Tarihi: 22.12.2021

Yayınlanma Tarihi: 28.02.2022

### ABSTRACT

**Aim:** COVID-19 disease is life threatening. we aimed to evaluated the effect of electrolyte disturbances on the course of COVID-19 disease. **Material and methods:** Patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19 were included in the study. Demographic characteristics, comorbidities, symptoms, clinical course, and laboratory parameters were recorded. **Results:** Totally 130 COVID-19 patients, 70 (54%) of whom were female, were included in the study. The mean age was  $56.6 \pm 16.4$  years. The most common symptom was cough (57%) and the accompanying disease hypertension (45%). 68% of the patients had hyponatremia and 29% had hypocalcemia. 95% of the patients were discharged. 5% died. There was a relationship between the need for oxygen and advanced age, male gender, presence of diabetes mellitus, cardiovascular disease, bilateral involvement in chest CT, lymphopenia, CRP, low calcium level, hypocalcemia, and secondary infection ( $p = 0.024$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.030$ ,  $p = 0.045$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.010$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.048$ ,  $p = 0.001$ , respectively). There was a relationship between the need for intensive care, male gender, low calcium level, hyponatremia conclusion the presence of secondary infection. (respectively,  $p = 0.045$ ,  $p = 0.023$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.001$ ). There was a correlation between the duration of hospitalization and low calcium level and low sodium level ( $p = 0.026$ ,  $p = 0.022$ ). **Conclusion:** The severity of COVID-19 appears to be associated with low serum sodium and calcium concentrations, and regular electrolyte monitoring can be useful in follow-up.

**Keywords:** COVID-19; electrolyte; oxygen support

### Öz

**Amaç:** COVID-19 hastalığı, yaşamı tehdit etmektedir. Şiddetli hastalık seyrini ön görmek, hastalık takibinde önemlidir. Çalışmamızda elektrolit bozukluklarının COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların klinik seyrine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. **Materyal ve metod:** COVID-19 tanısı alan ve 11.03.2020-30.05.2020 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastalar çalışmaya alındı. Demografik özellikler, komorbiditeler, semptomlar, klinik seyir, laboratuvar parametreleri ve tedaviler kaydedildi. **Sonuç:** Çalışmaya 70'i (% 54) kadın 130 COVID-19 hastası dahil edildi. Ortalama yaş  $56.6 \pm 16.4$  yılı. En sık görülen semptom öksürüktü (% 57). En sık eşlik eden hastalık hipertansiyondu (% 45). Hastaların% 68'inde hiponatremi ve% 29'unda hipokalsemi vardı. Hastaların% 95'i tam iyileşme ile taburcu edildi, % 5'i öldü. Oksijen ihtiyacı ile ileri yaş, erkek cinsiyet, diabetes mellitus varlığı, kardiyovasküler hastalık, göğüs tomografisinde bilateral tutulum, lenfopeni, CRP, düşük kalsiyum seviyesi, hipokalsemi ve sekonder enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla  $p = 0.024$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.030$ ,  $p = 0.045$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.010$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.048$ ,  $p = 0.001$ ). Yoğun bakım ihtiyacı, erkek cinsiyet, düşük kalsiyum seviyesi, hiponatremi ve ikincil enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki vardı. (sırasıyla,  $p = 0.045$ ,  $p = 0.023$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.001$ ). Hastanede kalış süresi ile düşük kalsiyum seviyesi ve düşük sodyum seviyesi arasında anlamlı ilişki vardı ( $p = 0.026$ ,  $p = 0.022$ ). **Tartışma:** COVID-19'un şiddeti, düşük serum sodyum ve kalsiyum konsantrasyonları ile ilişkili görünmektedir, COVID-19 hastalarının takibinde düzenli elektrolit takibi faydalı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** COVID 19, Elektrolit, oksijen desteği

## INTRODUCTION

The new type of coronavirus, which emerged at the end of 2019 and spread all over the world, has become a pandemic. The rapid spread of the virus infection that causes COVID-19, causing severe cases of pneumonia, incurability and fatal course make the impact of the virus important. Common symptoms of COVID-19 are fever, cough, and shortness of breath. It may cause various infection findings from asymptomatic to severe pneumonia (1). It has been shown that more than 75% of patients have kidney involvement during the course of COVID-19 disease (2). The most common forms of kidney involvement in COVID-19 are acute kidney damage, proteinuria, hematuria, and electrolyte imbalances (2, 3). In several studies, lower sodium (Na), potassium (K), and calcium (Ca) concentrations have been found to be associated with severe disease (3). However, data are limited. Therefore, we aimed to evaluate the effect of Na, K, and Ca serum concentrations on the course of COVID-19.

## MATERIALS AND METHODS

Patients diagnosed with COVID-19 in our hospital between 11.03.2020 and 30.05.2020 were included in the study. Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction test (rRT-PCR) for SARS-CoV-2 was applied to all patients presenting with findings suggestive of COVID-19 disease with nasopharyngeal and oropharyngeal samples. All patients with symptoms suggestive of COVID-19 were evaluated by chest computed tomography. The presence of ground glass opacities and areas of consolidation were determined as findings consistent with COVID-19 disease. Patients with positive rRT-PCR test for SARS-CoV-2 and / or typical lung tomography findings for COVID-19 disease were included in the study.

Demographic characteristics (gender, age), chronic diseases (hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), congestive heart failure (CHF)), coronary vascular diseases (CVD such as myocardial infarction, angina pectoris and documented coronary heart disease, hospitalization symptoms (cough, fever, shortness of breath, diarrhea, vomiting, nausea, abdominal pain, myalgia, conjunctivitis, loss of smell / taste), need for oxygen supply (in room air) oxygen saturation <93%), history of secondary infection, need for intensive care, laboratory data (WBC, neutrophil, lymphocyte, platelet, CRP (C-reactive protein), albumin, Na, K, Ca, chest tomography, treatments, clinical outcome (death, recovery) , duration of hospitalization was evaluated.

Leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, increased CRP, defined according to the normal ranges given in the hospital laboratory as: white blood > 10800 u / L cells, leukocytosis; neutrophil count > 7700 u / L, neutrophilia; lymphocyte count 1300 u / L, lymphopenia; platelet count <130000 u / L, thrombocytopenia and CRP > 3 mg / L increased CRP value. The normal range of albumin was 3.5 g / dl - 5.2 g / dl, the normal range for Na was 136 mmol/L - 146 mmol/L, the normal range for K was 3.5 mmol/L – 5.1 mmol/L, the normal range for Ca was 8.4 mg/dl – 10.6 mg/dl Treatments as recommended in the COVID-19 treatment protocol of the Ministry of Health (4).

## Statistical Analysis

Data were analyzed using the SPSS 21.0 statistical program (IBM corp. Released 2012. IBM SPSS statistics for windows, Version 21.0. Amonk, NY: IBM Corb). A p-value of less than 0.05 was accepted as the statistical significance limit. Numerical variables were given as mean  $\pm$  standard deviation for normally distributed variables and as medians for skewed continuous variables. Categorical variables are shown as frequency. A Chi-square test was used to evaluate categorical data. In the analysis of continuous variables, independent sample T-test and Mann Whitney U were used appropriately considering the distribution of the data. Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Clinical Research Ethics Committee approved. (Decision number: 2020/514/180/4)

## RESULTS

We included 130 COVID 19 patients, 70 (54%) were female and 60 (46%) were male. The mean age was 56.6 $\pm$ 16.4 (median: 57.5) years. 82 patients (63%) had positive rRT-PCR. All the patients had computerized tomography findings consistent with COVID-19 disease. 79% of patients had bilateral lesions, 22% had multiple unilateral lesions and 13% had unilateral one lesion compatible with COVID-19 disease. The most common symptoms were cough (in 76 patients, 59%), and fever (in 60 patients, 46%). The most common comorbidities were HT (in 58 patients, 45%) and DM (in 53 patients, 41%).

White blood cell values were high in 14 % (18 patients), the mean white blood cell value was 7220 u/L. 48% (63 patients) were lymphopenic, the mean lymphocyte value was 1346 u/L. The neutrophil values were high in 17% (22 patients), the mean neutrophil value was 4810 u/L. Platelet values were low in 9% (in 12 patients), the mean platelet value was 204.884 u/L. CRP values were high in 85% (in 110 patients), and the average CRP value was 36.1 mg /L. Na value was low in 32% of patients (41 patients), K value was low in 4% of patients (5 patients), and Ca value was low in 26% of patients (34 patients). There was no patient with high Na level. K value was high in 4% of patients (5 patients) and Ca value were high in 1% of patients (1 patient).

Oxygen support was required in 38% of the patients (49 patients) during follow-up. The mean age and male gender were significantly higher in patients who needed oxygen than those who did not need oxygen. (60.6 years, 65% vs 52.2 years, 35%, respectively, p = 0.001, p = 0.019). DM and CVD were frequently accompanying patients in need of oxygen (57%, 24% versus 31%, 11%; p = 0.003, p = 0.045). In addition, the presence of bilateral lesions in chest tomography was significantly higher in patients who needed oxygen (94% versus 70%; p = 0.009). Among the laboratory parameters studied, the mean lymphocyte count and Ca values of the patients who needed oxygen were significantly lower than the patients who did not need oxygen (1110 u / L, 8.6 mg / L versus 1490 u / L, 8.8 mg / L, respectively; p = 0.004, p = 0.022). The CRP value was

found approximately 2 times higher in patients who needed oxygen than in patients who did not need oxygen (53.7 mg / L versus 25.6 mg / L, respectively;  $p = 0.002$ ). Hypocalcemia was significantly higher in patients who did not require oxygen (63% versus 10%  $p = 0.048$ ). Secondary infections were more common in patients who needed oxygen than those who did not (27% vs 0.1%;  $p = 0.00$ ) 11% of the patients (14 patients) needed intensive care during follow-up. Male gender was more common in patients who needed intensive care than patients who did not need intensive care (71% versus 43%;  $p = 0.045$ ). Ca values were significantly lower in patients who did not need intensive care (8.4 mg / L versus 8.7 mg / L;  $p = 0.023$ , respectively). Hyponatremia and secondary infections were more common in patients who needed intensive care than patients without intensive care (27%, %42 vs 64%, 7%;  $p = 0.011$ ,  $p = 0.001$ , respectively)

The duration of hospitalization was associated with low calcium level and low sodium level. ( $p = 0.026$ ,  $p = 0.022$ ). Looking at the results, 123 patients (95%) were discharged with full recovery. Seven patients died of acute respiratory distress syndrome (ARDS) development and shock. There was no significant relationship between white blood cell, neutrophil, thrombocyte, and potassium values in terms of oxygen demand or need for intensive care. The demographic characteristics and basic clinical characteristics of the study population regarding oxygen demand are detailed in table 1.

## DISCUSSION

Since COVID-19 is a new disease that affects the whole world, data on the course of the disease are needed to help and guide clinicians. Electrolyte disturbances are a parameter that affects the course and follow-up of infectious diseases. Therefore, although the number of patients in this study is limited, it is one of the studies with a relatively high number of patients and may contribute to the limited evidence in this area (1,3,5,6).

The mean age in our study was  $56.6 \pm 16.4$  years. Average age comparable to other COVID-19 studies (51-70 years) (7,8,9). More than half (70%) of the patients in our study were women. The gender distribution varies according to the study (10,13). In addition, as in many studies, age and male gender were found to be associated with the need for intensive care and oxygen need (7,13-15).

In the first weeks of the outbreak, PCR tests were concluded within 48-72 hours due to the limited diagnostic capacity of laboratory tests. Therefore, all patients with suspected COVID 19 symptoms in our center received a CT scan to make a faster diagnosis. Most of our patients had findings consistent with COVID-19 in their radiographic images. Consistent with the literature, the findings are bilateral and the presence of consolidation has been associated with the need for intensive care (6,16,18).

The most common symptoms of COVID-19 in our study were fever and cough. This is similar to other studies (10,11). In our study, the most common accompanying diseases in the patient group were HT and DM, and in accordance with the literature, oxygen demand was significantly higher in patients with DM and CVD (7,9,19).

We analyzed the factors associated with the need for oxygen support and intensive care. Lymphopenia hyponatremia and high CRP were the most common abnormal laboratory parameters in our patients. In general population studies, severe COVID-19 disease and the need for intensive care have been associated with leukocytosis, lymphopenia, neutrophil elevation, trombocytopenia and increased CRP (9,11,12,14,19). In our study, a statistically significant relationship was found between lymphopenia and CRP between the need for intensive care and oxygen supply and the factors mentioned above. Lack of statistical significance with other laboratory parameters is probably the result of a small number of patients, which limits statistical analysis results.

In a meta-analysis, sodium and potassium levels were significantly lower in severe COVID-19 (3). Another study found that sodium, potassium, and chloride levels have high predictive power for COVID-19 to progress to severe disease (20). In a different study, lower basal sodium, chloride and higher mortality were associated with higher ICU and MV requirements and longer duration of hospitalization, and hyponatremia was frequent electrolyte disturbances (6,21). The most common electrolyte disorder in our study was hyponatremia and was related to the need for intensive care.

In one study, it has been shown that sodium levels are inversely related to cytokine storm and IL-6 levels. It can be thought that low sodium levels will be an indirect sign of increased IL-6 levels and may be associated with the severe disease phenotype (22). Studies have found that low calcium levels are associated with poor prognosis and longer duration of hospitalization in COVID-19 disease (6). In our study, too, hypocalcemia was associated with oxygen demand and long duration of hospitalization. Calcium deficiency may be due to insufficient intake or insufficient absorption as a result of nausea and diarrhea that develops due to gastrointestinal system involvement of COVID-19.

In addition, tissue and organ hypoxia caused by the disease during the course of COVID-19 may contribute to hypocalcemia by causing cell membrane damage and calcium entry into the cell (23). In addition, renal hypoxia, endothelitis, proximal tubule damage and angiotensin converting enzyme 2 up regulation in kidney tissue caused by coagulation disorders associated with COVID-19 may cause electrolyte abnormalities (24,25). In addition, inappropriate anti-diuretic hormone syndrome that may accompany viral pneumonias also contributes to electrolyte abnormalities (26).

Our study has some limitations. The low number of patients studied should be stated as a limitation. However, despite the small number of patients, clinicians interested in managing this patient group should be informed. In addition, diagnostic tests could not be performed to rule out other possible atypical pneumonia pathogens due to the high patient

**Table 1.** The features of the patients stratified by the oxygen support in the follow-up.

Parameters	Oxygen support (-)	Oxygen support (+)	Total	p value
	n: 81	n: 49	n: 130	
<b>Demographic features</b>				
Age	52.2±16.3 (54)	60.6 ±16.3 (64)	56.6±16.4 (56)	0.024
<b>Sex</b>				0.001
Female, n (%)	53 (65)	17(35)	70(54)	
Male, n (%)	28(35)	32(65)	60(46)	
DM, n (%)	25(31)	28(57)	53(41)	0.003
Hypertension, n (%)	32(40)	26(53)	58(45)	0.148
CHF, n (%)	4(5)	3(6)	7(5)	1.000
CVD, n (%)	9(11)	12(24)	21(16)	0.045
CKD, n (%)	8(10)	9(18)	17(13)	0.186
Astma, n (%)	7(9)	4(8)	11(9)	1.000
COLD, n (%)	2(3)	2(4)	4(3)	0.632
<b>Clinical characteristics</b>				
Dispne, n (%)	12(5)	18(37)	30(23)	0.005
Fever, n (%)	36(44)	24(49)	60(46)	0.631
Cough, n (%)	31(38)	26(53)	76(59)	0.368
Nausea, n (%)	3(4)	6(12)	9(7)	0.080
Vomiting, n (%)	2(2)	3(6)	5(4)	0.365
Diarrhoea, n (%)	4(5)	3(6)	7(5)	0.243
Myalgia, n (%)	11(14)	3(6)	14(11)	0.300
Weakness, n (%)	19(23)	15(31)	34(26)	0.413
Headache, n (%)	5(6)	1(2)	6(5)	1
Abdominal pain, n (%)	2(2)	5(10)	7(5)	0.103
Ageusia, n (%)	0	3(6)	3(4)	0.290
<b>Intensive care follow up, n(%)</b>	0	14(29)	14(11)	0.000
<b>Treatment regimens</b>				0.001
Hidroksiklorokin, n (%)	81(100)	49(100)	130(100)	
Favipiravir, n (%)	3(4)	27(55)	30(23)	
<b>Secondary infection, n (%)</b>	1(1)	13(27)	14(11)	0.000
<b>Discharge time</b>	5.3 ± 3.6	10.6 ± 6 (7.5)	7.35 ±5.3	0.000
<b>Mortality, n (%)</b>	0(0)	7(14)	7(5.4)	0.000
<b>Imaging features</b>				
Unilateral, single focus, n (%)	16(20)	1(2)	17(13)	
Unilateral, multiple focus, n (%)	5(6)	2(4)	7(5)	
Bilateral involvement, n (%)	57(20)	46(94)	103(79)	
Ground-glass opacities, n (%)	73(90)	48(98)	121(93)	0.152
Consolidation, n (%)	24(30)	17(35)	41(32)	0.564
<b>Laboratory findings</b>				
Hemoglobin, g/dl	12.9 ± 1.5 (13)	13 ± 1.9 (13.6)	12.9 ± 1.6 (13)	0.834
WBC, u/L	7206 ± 6477	7744 ± 3468	7220 ± 5522	0.969
Neutrophils, u/L	4518 ± 3735	5294 ± 3322	4810 ± 3591	0.234
Lymphocytes, u/L	1490 ± 837	1110 ± 475	1346 ± 743	0.004
Platelets, u/L	211444 ± 70364	194040 ± 56213	204884 ± 65711	0.144
CRP, mg/dl	25.5 ± 31.3	53.7 ± 57.7	36.2 ± 45.1	0.002
Na, mmol/L	137.1 ± 3	136.1 ± 3.5	136 ± 2.5	0.081
K, mmol/L	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.4	0.930
Ca, mg/dl	4.8 ± 0.6	8.6 ± 0.5	8.7 ± 0.6	0.022
Albumin, g/dl, f	3.7 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.7 ± 0.5	0.094

CHF: Congestive heart failure, CVH: Coronary vascular diseases, COLD:Chronic obstructive lung disease, DM: Diabetes Mellitus, CKD: Chronic kidney disease, WBC: White blood cell CRP: C- reactive protein, Na: Sodium, K: Potassium, Ca: Calcium, f: 100 patient. Data are given as (mean±SD) (median)

load during the pandemic process. Another point is that the rRT-PCR test for SARS-CoV-2 was not positive in all study patients. However, all patients with negative rRT-PCR tests had typical lesions suggestive of COVID-19 disease on their CT. We evaluated a limited number of electrolyte effects on disease prognosis. We did not evaluate the etiology of electrolyte abnormalities due to the high patient load. Only hospitalized persons were included in the study. Therefore, the data are not representative of all COVID-19 patients.

As a result, low Na and low Ca levels in COVID-19 patients may be indicative of poor prognosis and long duration of hospitalization. Therefore, it has been concluded that the evaluation of the patients' electrolytes may be useful in the follow-up of COVID-19.

## ACKNOWLEDGEMENT

**Ethical Declaration:** Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Clinical Research Ethics Committee approved. (Decision number: 2020/514/180/4)

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

**Financial Support:** The authors have no affiliation with any organization with a direct or indirect financial interest in the subject matter discussed in the manuscript.





## REFERENCES

1. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 28 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056
2. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2020.
3. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of clinical biochemistry.* 2020:4563220922255.
4. Guidance to Covid-19 (SARS Cov2 infection), Turkish Health Ministry (2020)[cited 18.05.2020]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid-19-i-ngilizce-dokumanlar.html> Google Scholar
5. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Tezcan M.E., Gokce GD, Sen N et al. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients *New Microbes New Infect.* 2020 Sep; 37: 100753. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100753
7. Roncon L, Zuin M. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104354. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354
8. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y et al. Comorbidity and Its Impact on 1590 Patients With COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 2020 May 14;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
9. Yan Y, Yang Y, Wang F et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Severe COVID-19 With Diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Apr;8(1):e001343. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
10. Zoppini G, Fedeli U, Schievano E, Dauriz M, Targher G, Bonora E, Corti MC (2018) Mortality from infectious diseases in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28:444–450
11. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259–265.
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
13. G P Fadini, M L Morieri, E Longato, A Avogaro. Prevalence and Impact of Diabetes Among People Infected With SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jun;43(6):867-869. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* Jul-Aug 2020;14(4):395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.

16. Long C, Xu H, Shen Q et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol.* 2020 May;126:108961. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.
17. Y, Yang Z, Ai T, Wu S, Xia L. Association of "initial CT" findings with mortality in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020 Jun 10;1-8. doi: 10.1007/s00330-020-06969-5
18. Alberici F, Delbarba E, Manenti C et al. Management Of Patients On Dialysis And With Kidney Transplant During SARS-COV-2 (COVID-19) Pandemic In Brescia, Italy. *Kidney Int Rep.* 2020 Apr 4;5(5):580-585. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.001.
19. Singh AK, Gillies CL, Singh R. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Jun 23;10.1111/dom.14124. doi: 10.1111/dom.14124.
20. Duan J., Wang X., Chi J., Chen H., Bai L., Hu Q. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among COVID-19 patients in Chongqing. *J Med Virol.* 2020.
21. Chawla A., Sterns R.H., Nigwekar S.U., Cappuccio J.D. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:960–965.
22. Berni A., Malandrino D., Parenti G., Maggi M., Poggesi L., Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest.* 2020
23. Abbas AK, Fausto N, Kumar V. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, (Robbins Pathology)*. ISBN:9780808924500;2017
24. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418.
25. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
26. Yousaf Z., Al-Shokri S.D., Al-Soub H., Mohamed M.F.H. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metabol.* 2020;318:E882–E885.

# Probiyotiklerin kültürde mezenkimal kök hücre davranışına etkisi

## Effect of probiotics on mesenchymal stem cell behavior in culture

 Emine Müge Karakayalı<sup>1</sup>,  Tuna Önal<sup>2</sup>,  Zeynep Gülden Sönmez Taner<sup>1</sup>,  
 Mehmet İbrahim Tuğlu<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** Probiotic (PB) and Mesenchymal Stem Cell (MSC) are new treatment ideas for diseases. Alterations of microbiota made by PB produce different effects. MSC as the scope of cellular therapy takes place in clinical practice in many diseases such as Graft Versus Host (GVD) within the scope of cellular therapy. In this study, the effects of PB application on MSC behavior in culture in terms of proliferation, migration, differentiation and wound healing were investigated.

**Material and Method:** Frozen adipose tissue-derived (AD) MSC cells were cultured and produced at 2.5x10<sup>4</sup> cells/cm<sup>2</sup> in a twelve-well culture dish. They were examined for proliferation by MTT, migration by the closure of the wound after the creation of a scratch, and differentiation by transforming the bone cell osteoblast. NBL Probiotic Gold as PB was used as bacteria which include 2.5x10<sup>9</sup> Enterococcus faecium, 2.5x10<sup>9</sup> Lactobacillus acidophilus, 2.5x10<sup>9</sup> Lactobacillus rhamnosus, 2.5x10<sup>9</sup> Bifidobacterium longum, 2.5x10<sup>9</sup> Bifidobacterium bifidum and examined in terms of behavioral parameters for MSC in the same environment. The relationship between PB and MSC was also investigated by Scanning Electron Microscopy (SEM).

**Result:** It was determined that use of PB caused an increase in proliferation, faster wound closure by increase of migration and higher differentiation to osteoblast. The ultrastructural examination of MSC by SEM showed that MSCs interacted with PB are more spread, more adherent, and have more active cell morphology.

**Conclusion:** The results showed that the addition of PB to the culture medium increased the MSC efficiency. It was thought that PB would be more beneficial for the clinic to see of MSC if the same positive effect results in studies with experimental animals.

**Keywords:** Probiyotik; mesenchymal stem cell; culture; behaviour; differentiation

### Öz

**Amaç:** Probiyotik (PB) ve Mezenkimal Kök Hücre (MKH) yeni tedavi fikirleridir. PB ile değiştirilen mikrobiyotik farklı etkiler yapmaktadır. Son zamanlarda önemli araştırma konusu olmuştur. MKH hücresel tedavi kapsamında MKH Graft Versus Host (GVH) gibi hastalıklarda klinik uygulamada yerini almaktadır. Bu çalışmada kültür ortamında MKH davranışına çoğalma, göç etme, farklanma ve yara iyileşmesi açılarından PB uygulamasının yapacağı etkiler araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Dondurulmuş yağ dokusu kökenli MKH (YDMKH) hücre kültürüne alınarak oniki kuyucuklu kültür tabağında 2.5x10<sup>4</sup> hücre/cm<sup>2</sup> olacak şekilde üretildi. Çoğalması MTT ile, göç etmesi çizik oluşturulması sonrası yara yerinin kapanması ile, farklanması kemik hücresi osteoblasta dönüştürülmesi ile incelendi. PB olarak NBL Probiotic Gold. Preparatı içerisindeki 2.5x10<sup>9</sup> Enterococcus faecium, 2.5x10<sup>9</sup> Lactobacillus acidophilus, 2.5x10<sup>9</sup> Lactobacillus rhamnosus, 2.5x10<sup>9</sup> Bifidobacterium longum, 2.5x10<sup>9</sup> Bifidobacterium bifidum bakterileri eklenip aynı ortamdaki MKH için davranış parametreleri açısından incelendi. PB ve MKH ilişkisi taramalı elektron mikroskobu ile de araştırıldı.

**Bulgular:** PB eklenmesinin çoğalmayı hızlandırdığı, göç etmeyi artırarak yara iyileşmesini çabuklaştırdığı ve osteoblastik kemiksi yapıya farklanmada olumlu katkısının olduğu saptandı. İnce yapı incelemesinde PB ile etkileşmiş MKH için daha canlı, daha çok tutunan ve daha aktif hücre morfolojisinde olduğu bulundu.

**Sonuç:** Alınan sonuçlar kültür ortamına PB eklenmesinin MKH etkinliğini arttırdığını gösterdi. Deney hayvanı ile yapılacak çalışmalarda aynı olumlu etkinin görülmesinin klinik için yararlı olacağı düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Probiyotik; mezenkimal kök hücre; kültür; davranış; farklanma

<sup>1</sup>Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Arş. Gör., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>1</sup>Prof. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Prof. Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** Emine Müge Karakayalı, Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.  
E-mail: [muge.karakayali@idu.edu.tr](mailto:muge.karakayali@idu.edu.tr)  
Telefon: +90 532 507 62 96

**Başvuru Tarihi:** 01.01.2022

**Kabul Tarihi:** 24.02.2021

**Yayınlanma Tarihi:** 23.02.2022

**Atf için:** Emine Müge Karakayalı, Tuna Önal, Zeynep Gülden Sönmez Taner, Mehmet İbrahim Tuğlu, Probiyotiklerin kültürde mezenkimal kök hücre davranışına etkisi, 2022;6(1):7-16.



## GİRİŞ

Memeliler birçok bakteri, virüs ve ökaryot hücre içermekte olup mikrobiyaya diye isimlendirilmektedirler. Mikrobiyaya insan hücre sayısının 10 katı kadardır. Buldukları dokularda ve oluşturdukları çevrede kan oluşumunda, immün sistemlerin, metabolizmanın ve kemik yeniden yapılanmasında etkili olduğu bilinmektedir. Mikrobiyatanın immün sistemdeki etkisi ve metabolizmadaki yaptığı değişiklikler iyi bilinmekte olup mikrobiyataya bağlı değişikliklerin kemik üzerindeki etkileri birçok çalışmada ortaya konmuştur. (1) Mikrobiyatanın barsakta gösterdiği etkileri epigenom ve gen ekspresyonu üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. Mikrobiyal biyoaktif bileşik üretimine bağlı etkileri hücrelerde transkripsiyonel çalışmayı başlattığı saptanmıştır. Barsak mikrobiyatası ile hücre epigenomunun DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu ve kodlanmayan RNA ları kullanarak ilişki kurdukları bilinmektedir. Bu durumun anlaşılması ve mekanizmaların incelenmesi klinik uygulamaları sağlayacak bilgiler getirecektir. (2)

PB, sindirim sisteminde belirli sayıda bulunan ve tüketildiğinde bireyin bağırsaklarındaki bakterilerin sayıca dengesini sağlayarak sindirim sistemi ve bağırsak sağlığını koruyan canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenleri tanımlamaktadır. PB gıda ise içerisinde yeterli miktarda canlı PB mikroorganizma bulduran ve raf ömrü sonuna kadar bu canlılığı muhafaza eden üründür. Bağırsak florası bozulduğu yani PB azaldığı zaman patojen mikroorganizmalar hızla ürer. Bağırsak florası bozulduğu yani PB azaldığı zaman patojen mikroorganizmalar hızla ürer. Etkin bir PB besinin konakçıya yararlı etkisi olmalı, patojen ve toksik olmamalı ve yüksek oranda canlı mikroorganizma içermelidir. Ayrıca gastrointestinal kanalda asit pH ve safra tuzlarına dirençli olması gereken probiyotik stoklama ve kullanım süresince canlı kalabilmeli ve metabolize etme yeteneğini korumalıdır. PB ve prebiyotik tedavileri ile kemik iyileşmesi barsak mikrobiyatasının kemik metabolizmasında ve sağlıklı kalmasında önemli olduğunu göstermektedir. (3)

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu hayat kurtarıcı bir yaklaşım olup önemli komplikasyonlarından birisi transplantasyonlar sonrası enfeksiyonlardır. Bu komplikasyonun oluşmasında barsak mikrobiyatasının önemli bir rol oynadığı ve kullanılan antibiyotikler ile değişen mikrobiyatanın etkili bir faktör olduğu saptanmıştır. Pro ve prebiyotiklerin kullanımı ile daha sağlıklı bir mikrobiyatanın oluşturulmasının bu enfeksiyonların önlenmesinde yararlı olduğu düşünülmüştür. (4) Mikrobiyatanın barsakta yaptığı bir başka etkide barsak davranış düzenlenmesinde önemli bir etken olan kök hücre ve Nişi üzerindeki etkileridir. Bu etki ile besin absorpsiyonu, endokrin sinyal, enerji dengesi, immün cevap ve sistemik dengenin gerçekleştiği görülmektedir. (5) Bu düzenin bozulması obesiteden başlayan inflamatuvar barsak hastalıkları ve kanser gibi birçok önemli patolojiyi ortaya çıkarmaktadır. Barsak kök hücresinde olan bu olumsuz değişikliklerin mikrobiyata ile düzeltilebilmesi geleceğin tıbbında önemli olacaktır. (6)

MKH başlıca kemik iliğinde bulunan pluripotent bir hücre topluluğudur. Bundan başka yağ dokusu, plasenta, amnion sıvısı ve fetal dokularda da bulunur. MKH "ex vivo" kolaylıkla çoğaltılabilir. MKH kesin tanımlayabilen bir hücre belirteci yoktur. Hematopoietik kök hücreden farklı olarak CD34-, CD45- dirler. Henüz tam belirlenememekle beraber tipik yüzey belirteçleri; CD29, CD44, CD71, CD90, CD106, CD124, CD105 (SH2) ve CD73 (SH3/SH4) olarak bildirilmiştir. (7) Rejeneratif tıp hasara uğramış dokuların ve organların biyolojik ürünlerle tedavi edilebilmesine olanak sağlamıştır. Vücudun hasarlanmış hücre, doku ve organlarını kendi kendine onarabilme yeteneği ve kök hücrelerin etkisi incelenerek bu sonuca varılmıştır. Yaşlanma, hastalıklar, travma veya doğuştan bozukluklar nedeni ile fonksiyonlarını yitiren doku ya da organların tamiri ve değişimi için canlı işlevsel dokular üretilmektedir. Yenileyici tıp sadece problem geliştikten sonra hasarın tedavisinde değil aynı zamanda problemlerin oluşmasını engelleyici koruyucu tıp alanında da önemli rol oynamaktadır. KH farklı doku kaynaklarından kolayca elde edilip çok miktarda üretilerek tedavide kullanılacak hale gelen multipotent mezenkimal hücrelerdir. Birçok hastalık için tedavi aşamasına gelmiş ve giderek artan bir şekilde klinikte yer almaktadır. Yağ Kökenli MKH (YKMKH) rejeneratif tıpta özellikle enflamasyonda ve otoimmün hastalıklarda giderek artan önem kazanmaktadır. Osteomyelit ve kistik fibrosis gibi hastalıklarda bakterinin yavaş üremesine ve koloni oluşturma yeteneğinin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. KH ve salgıladığı faktörler yan etkileri olmayan tedavi ürünleri olarak klinikte yerlerini almakta ve her geçen gün değişik modifikasyonları ortaya çıkmaktadır. (8) Hasarlı dokularda inflamasyonu azaltıp immün modülasyon ile rejenerasyonu sağlayabilmektedirler. Yağ dokusu gibi çok farklı kaynaklardan kolayca elde edilebilen KH standardı iyi olan laboratuvarlarda hızlı bir şekilde üretilip hasta için kullanılmak üzere hazır hale getirilmektedir. İskemi, Chron, ülseratif kolit ve karaciğer hastalıkları gibi birçok patolojik durumda faz çalışmaları tamamlanmış ve tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. (9)

Kemik iliği kökenli MKH (KMKH) multipotent farklılaşma yeteneklerinin yanı sıra önemli bir immün modüler kapasiteye sahiptir. (3) PB etkilerinin in vivo fare deneyinde gösterildiği bir çalışmada tenofovir indüklenmiş kemik kaybında osteogenez ve proliferasyonu ayrıca osteogenik gen ekspresyonunu artırarak kemik kaybını önlediği anlaşılmıştır. (10) Bir başka çalışmada PB kullanılarak insan periferik mononükleer kan hücreleri kültür ortamında 24 saat inkübasyon sonrasında immün hücreleri aktive ettiği ve antiinflamatuvar sitokinler ile kemokinleri dramatik bir şekilde artırdığı görülmüştür. Bu çalışmada görülen ilginç sonuç PB için immünojenik hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit üzerinden biyolojik aktivitesini gösterdiği düşünülmüştür. (11) Üç boyutlu organoid yapılan bir çalışmada barsak kök hücrelerinin epitel oluşumunda ve miyofibroblast gelişiminde Toll like receptor (TLR) ve Prostaglandin olumlu etki gösterdiği bulunmuştur. (12)

Hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşım arayışları probiyotik (PB) ve mezenkimal kök hücre (MKH) tedavisi gibi farklı düşünceleri gündeme getirmektedir. Mikrobiyata ile oluşan biyolojik süreçlerin değişimleri özellikle PB uygulamalarına bağlı farklı etkiler son zamanlarda önemli araştırma konusu olmuştur. Benzer şekilde hücresel tedavi kapsamında MKHGraft Versus Host (GVH) gibi hastalıklarda da olmak üzere birçok tedavide klinik uygulamada yerini almaktadır. Bu çalışmada kültür ortamında MKH davranışına çoğalma, göç etme, farklanma ve yara iyileşmesi açılarından PB uygulamasının yapacağı etkiler araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Probiotic Gold. Preparatı içerisindeki  $2.5 \times 10^9$  Enterococcus faecium,  $2.5 \times 10^9$  Lactobacillus acidophilus,  $2.5 \times 10^9$  Lactobacillus rhamnosus,  $2.5 \times 10^9$  Bifidobacterium longum,  $2.5 \times 10^9$  Bifidobacterium bifidum bakterileri kullanıldı. Değişik dilüsyonda PB uygulaması 1/10, 1/100, 1/1000 konsantrasyonlarında kültür ortamına uygulandı.

Çalışmamızda  $-80^\circ\text{C}$ 'de dondurularak saklanmış dördüncü pasajdaki yağ dokusu mezenkimal kök hücreleri kullanılacak.  $-80^\circ\text{C}$  den alınan vial içerisindeki hücreler  $37^\circ\text{C}$  deki su banyosunda oda sıcaklığına getirilerek çoğalması ve konfluent olmasını sağlamak için %15 fetal buzağı serumu (FCS), 50  $\mu\text{gr.}/\text{ml}$ . Gentamisin, 100 UI/ml. Penisilin, 100 UI/ml. Streptomisin, 100 UI/ml. Amfoterisin içeren  $\alpha$ -MEM kültür ortamına bırakıldı ve  $370^\circ\text{C}$  de ve %5  $\text{CO}_2$  koşulunda inkübe edildi. Morfolojik olarak faz kontrast ataçmanlı inverted mikroskopta incelenerek fotoğrafı çekildi. (13)

MTT Assay Sitotoksik etkiler, sitotoksitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan enzimatik test yöntemlerinden biri olan MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)- difenil tetrazolium bromid] assay yöntemi ile belirlendi. Bu yöntem, MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu yöntemde, MTT canlı hücrelere aktif olarak absorbe olur ve reaksiyon mitokondriyal süksinat dehidrogenaz tarafından katalize edilerek mavi-mor renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenir. Formazan oluşumu, yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülmektedir. Bu da hücre canlılığının bir belirteci olarak kabul edilmekte ve spektrofotometrik olarak belirlenen değer yasayan hücre sayısı ile ilişkilendirilmektedir. Steril PBS içerisinde hazırlanan stok MTT solüsyonundan, 0,5 mg/mL MTT çalışma solüsyonu hazırlandı ve 96 kuyucuklu plaklara ilave edildi. İnkübatörde 3 saat bekletildikten sonra plakalardaki hücrelerin optik dansiteleri ELISA cihazında (Bio-Rad, ABD) 540 nm dalga boyunda okutuldu. Kontrol kuyucukları okutularak elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alındı ve bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edildi. Çözücü ve ajan uygulanan kuyucuklardan elde edilen absorbans değerleri kontrol absorbans değerine oranlandı ve yüzde canlılık olarak kabul edildi. MTT denemeleri farklı günlerde en az 10 kez tekrarlandı ve test maddelerinin prostat kanseri hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı. (14)

MKH kültür ortamında konfluent olduğunda pipet ucu ile yapılacak çizik fotoğraflanarak uygulama sonrası yaranın kapanması için geçen süre hesaplanacaktır. Altı kuyucuklu plate'e alınan MKH 200 $\mu\text{l}$  lik pipet ucuyla yapılan yara sonrasında besiyeri değiştirilerek iyileşme sürecine bırakıldı. Kapanmanın tamamlandığı ilk örnekte diğer örneklerin fotoğrafları çekilerek iyileşme süreci incelendi. (15)

MKH için osteojenik farklanmada askorbik asit, beta gliserofosfat ve dexamethazon ilavesi yapılan besiyeri kullanıldı. Farklanmanın belirteçleri olarak Alizerin Red (AR) ve Von kossa (VK) ile osteokalsin (OK) ve Osteonektin (ON) belirteçleri kullanıldı. (13)

## BULGULAR

MKH kültür ortamında üretilip semikonfluent ve konfluent hale getirildi. Karakterizasyon için Stro-1, CD73 ve CD90 pozitifliği ve CD34 ile CD45 negatifliği kullanıldı (Resim 1). Büyük çoğunlukla homojen bir MKH oluştuğu ve PB uygulamasının parametreleri olumlu etkilediği saptandı (Tablo 1).

MTT ile yapılan ölçümlerde PB kullanımının hücre çoğalmasını (Resim 2) anlamlı bir şekilde arttırdığı (Tablo 2) görüldü.

MKH kültür ortamında konfluent olduğunda pipet ucu ile yapılan çizik yara modelinde (Resim 3) PB kullanımının yaranın kapanması için geçen süreyi kısalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı (Tablo 3) bulundu.

PB uygulamasının osteojenik farklanmaya olan etkisini incelemek için yapılan AR ve VK ile ON ve OK (Resim 4) boyamalarında anlamlı bir etki (Tablo 4) izlendi.

PB uygulamasının EM incelemesinde (Resim 5) hücrelerin morfolojisinin, adezyonunun ve canlılığının belirgin olarak daha iyi olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

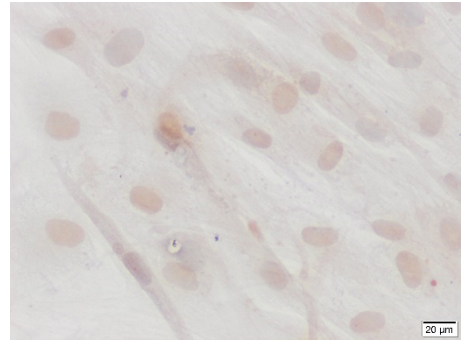
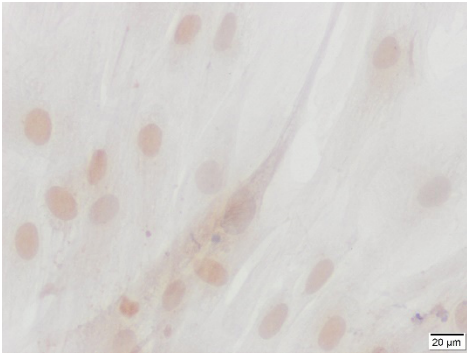
Hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşım arayışları PB ve MKH tedavisi gibi farklı düşünceleri gündeme getirmektedir. Mikrobiyaya ile oluşan biyolojik süreçlerin değişimleri özellikle PB uygulamalarına bağlı farklı etkiler son zamanlarda önemli araştırma konusu olmuştur. Benzer şekilde hücresel tedavi kapsamında MKH Graft Versus Host (GVH) gibi hastalıklarda da olmak üzere birçok tedavide klinik uygulamada yerini almaktadır. Bu çalışmada kültür ortamında MKH davranışına çoğalma, göç etme, farklanma ve yara iyileşmesi açılarından PB uygulamasının yapacağı etkilerin incelenmesi amaçlandı. PB eklenmesinin çoğalmayı hızlandırdığı, göç etmeyi artırarak yara iyileşmesini çabuklaştırdığı ve osteoblastik kemiksi yapıya farklanmada olumlu katkısının olduğu saptandı. İnce yapı incelemesinde PB ile etkileşmiş MKH için daha canlı, daha çok tutunan ve daha aktif hücre morfolojisinde olduğu bulundu.

PB verilen dokunun sağlıklı olması için patojen bakterilerle mücadele eden mikroorganizmalardır. Lactobacillus, Bifido, E coli, Enterococcus faecalis gibi PBlar uygun doz ve karışımda kullanıldığında antimikrobiyal faktörler salgılayarak ve immün cevabı modüle ederek dokunun iyileşmesine ve sağlıklı olmasını sağlarlar. Birçok çalışmada PB için özellikle

PB -

PB +

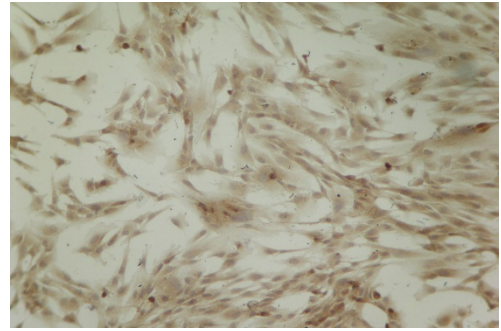
Stro-1



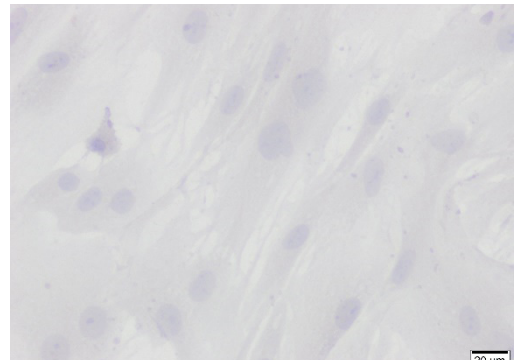
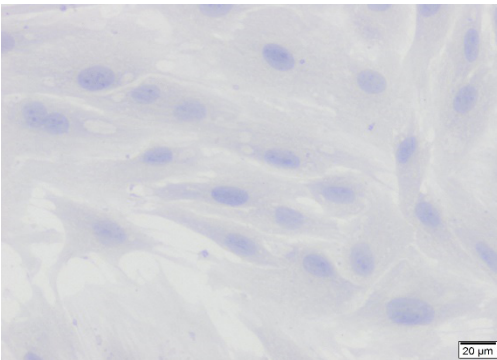
CD90



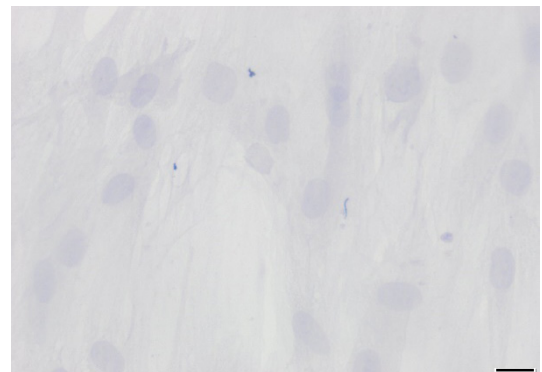
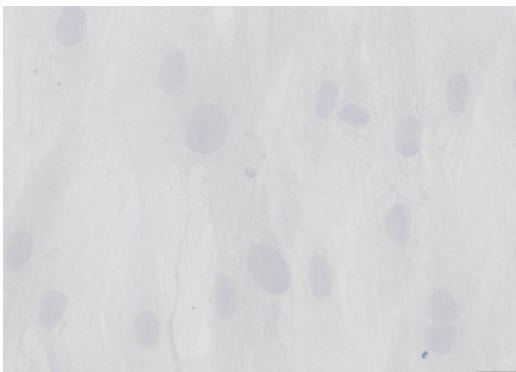
CD73



CD45



CD34

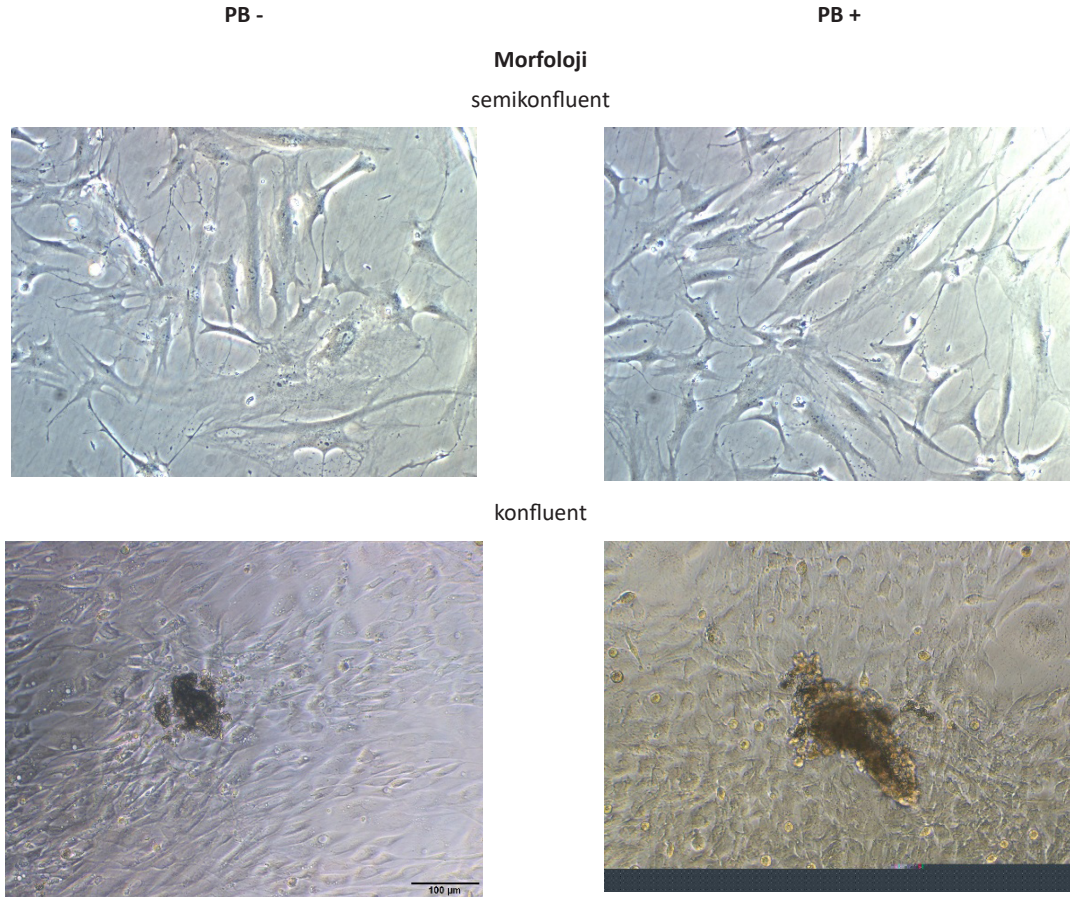


Resim 1 .MKH belirteçlerinin İHK ile tanımlanmasına PB etkisi.

**Tablo 1.** MKH belirteçlerinin İHK ile tanımlanması sonrasında PB etkisi h-Skor ile yapılan değerlendirme

h-skor	Stro-1	CD90	CD73	CD45	Cd34
PB-	155.78 ±24.86	226.85 ±22.92	205.84 ±18.42	11.96 ±4.78	6.05 ±2.88
PB+	198.22 ±18.36	266.66 ±16.91	228.24 ±16.45	16.28 ±3.86	9.12 ±3.14

karsinogenik bakteriler açısından çoğalma ve adezyonu azalttıkları gösterilmiştir. Özellikle oral muloza enfeksiyonlarından candidiasizde kültür ortamında kullanılan PB için büyüme, çoğalma ve adezyonu azalttığı ayrıca biyofilm formasyonunu düşürdüğü saptanmıştır. Yara iyileşme sürecinde yara kenarlarında adezyon, göç ve farklılaşmayı yönlendirerek in vivo iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. (16)



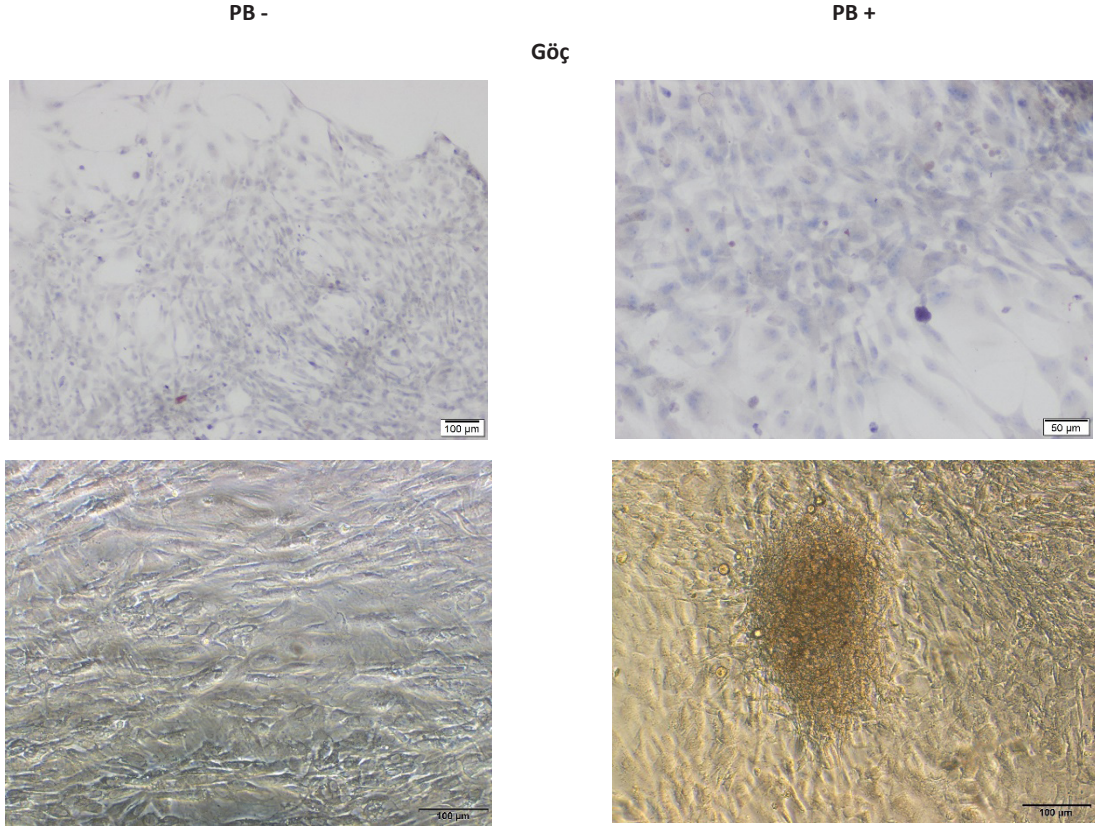
**Resim 2** MKH Farklanma sürecinde Osteoblastik değişim (G3) ve kemiksi koloni oluşumu (G7)

**Tablo 2.** MKH Farklanma sürecinde Osteoblastik değişim (G3) ve kemiksi koloni oluşumu (G7) PB etkisi için MTT

MTT	G3	G7
PB-	564.46±124.22	1244.48 ±148.12
PB+	778.36 ±128.77	1366.26 ±154.68

MKH için göç etmenin ve gittiği doku uyum sağlamanın rejeneratif tıp açısından önemi çok büyüktür. PB kullanımının migrasyon kapasitesini arttırması etki mekanizmalarından birisi olmaktadır. Lactobasillus için kültür ortamında makrofaj ve lenfositleri çoğalmak üzere sitümüle ettiği ve böylelikle kemotaksis ve angiogenesisi yönlendirdiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada yüzey belirteçleri ile karakterize edilen umbilikal kord MKH ları için adipojenik ve osteojenik farklanma araştırılmıştır. Yapılan uygulamalarda farklı etkenler kullanılmasına rağmen MKH için morfolojik bir farklılık gözlenmez iken göç belirteçlerini farklı bir şekilde eksprese etmişlerdir. Değişik düzeylerde VLA-4 ve VCAM-1 göç belirteçlerini PCR ile tanımlamışlardır. L. asidop ile VEGF ve MMP-2 artarken CXCR-4 bir değişiklik oluşmamıştır. Bu çalışmadan PB kullanımının migrasyon için önemli bir faktör olduğu ortaya konmuştur. PB ile artan migrasyon kapasitesinin adipojenik ve osteojenik farklanmayı da arttırdığı düşünülmüştür. (17) Kültür ortamında çizik oluşturma yöntemi MKH için göç etme yeteneğinin araştırılmasında kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada Lactobacillus reuteri ve Porphyromonas ekstraktı kullanımının MKH çoğalma ve farklanma aktivitesinin yanı sıra göç etme yeteneğini de arttırdığı bulunmuştur. Kültür ortamında çizik yarasının kapanmasını

hızlandırdığı gibi invivo deri yara iyileşmesinde benzer şekilde yaptığı saptanmıştır. Her iki durumda da *P.gingivalis* içindeki LPS ile NLRP3 inflamasyonun aktive olup MKH fonksiyonu inhibe edildiğinde bu göç etkisinin oradan kalktığı gözlenmiştir. PB etkisinin mikrobiyaya dengesini sağlayarak inflamasyonu ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği düşünülmüştür. (16)



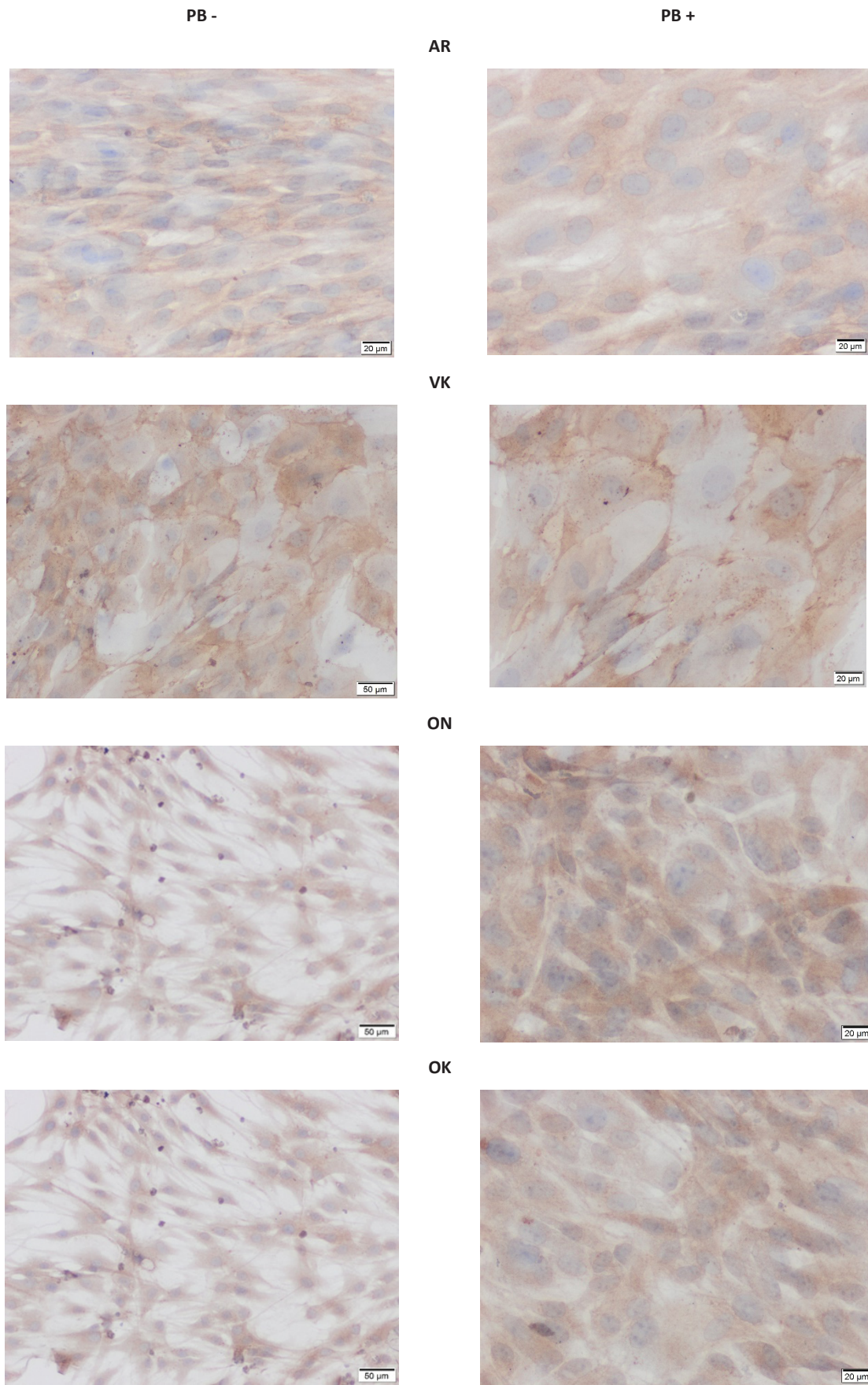
**Resim 3.** MKH Farklanma sürecinde çizik sonrası göç etme ve farklanmanın saptanması

**Tablo 3.** MKH Farklanma sürecinde çizik sonrası göç etme ve farklanmanın morfolojik analizinde yara kenarından başlayan çoğalma ve göçün yara kapanmasını sağlaması ve oluşan kemiksi adacıkların ölçümleri ile PB etkisinin gösterilmesi.

Çizik	Yara kapanması	Kemiksi Adacık Oluşumu
PB -	0.48 ± 0.17 µm	23.22 ± 8.94
PB +	0.31 ± 0.11 µm	32.18 ± 7.64

PB kullanımının mikrobiyaya homeostazını sağlamasının dışında patolojik durumlarda da hücre proliferasyonunu ve osteojenik farklanmayı artırarak hasarı önleyici özelliğide bulunmaktadır. Tenofovir ile indüklenmiş mandibula kemik kaybında PB kullanımının mandibuler MKH için indükleyici özelliğinden yararlanarak kemik kaybının azaltıldığı gösterilmiştir. Mandibular histomorfometri için yapılan mikroCT ile yapılan osteojenik belirteçler için yapılan PCR ve süpernatanttan yapılan ALP üretimi ile *L.rhamnosus* GG PB için süpernatant a salgıladığı faktörlerin osteogenezi yeniden yapılandırdığı gösterilmiştir. (10) PB tarafından salgılanan faktörler açısından bakıldığında farkın metabolitlerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Farklı PB kültür ortamına eklenip bir süre sonraki süpernatant toplanarak MKH için uygulandığında çoğalmanın ve farklanmanın artırıldığı saptanmıştır. Çoğalma için PCNA ve kök hücre içinde SOX-2, OCT-4 ve NANOG transkriptleri için kullanılmış ve iPKH için farklanması saptanmıştır. (18)

Yapılan bir çalışmada *P.gingivalis* ve *L.reuteri* olarak PB kullanımının kültür ortamında gingival MKH için çoğalma, göç etme ve osteojenik farklanmayı hızlandırdığı saptanmıştır. Osteojenik farklanmanın kritik transkripsiyon faktörlerinde olan OSX, OPN, OCN ve RUNX2 belirteçlerini Real time RT-PCR ile gösterildiği üzere anlamlı bir şekilde artırmıştır. Red O boyaması ile patojenik bakteri ile PB arasında kurulan dengeye bağlı olarak MKH için adipojenik farklanmanın baskılandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara ilişkin olarak fare damağında yapılan yara iyileşmesi deneyinde *L.reuteri* ve *P.gingivalis* gruplarının iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. Böylelikle oral mikrobiyom dengesinin sağlanması ile yara iyileşmesinin sağlandığı düşünülmüştür. NLRP3 aktivatörü olarak kullanılan LPS ile MKH göçünü anlamlı bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır. Benzer şekilde OSX, OPN, OCN ve RUNX2 belirteçleri baskılanmıştır. *L.reuteri* kullanımı ile MKH için oluşan tüm olumsuzluklar geri döndürülmüştür. *L.reuteri* nin *P.gingivalis* teki LPS yi nötralize ederek patojenik bakteri ve PB arasındaki dengeyi sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. (16)



**Resim 4.** MKH için osteoblastik farklanma kriterleri olan AR ve VK Histokimyası ile ON ve OK immünohistokimya görüntüleri

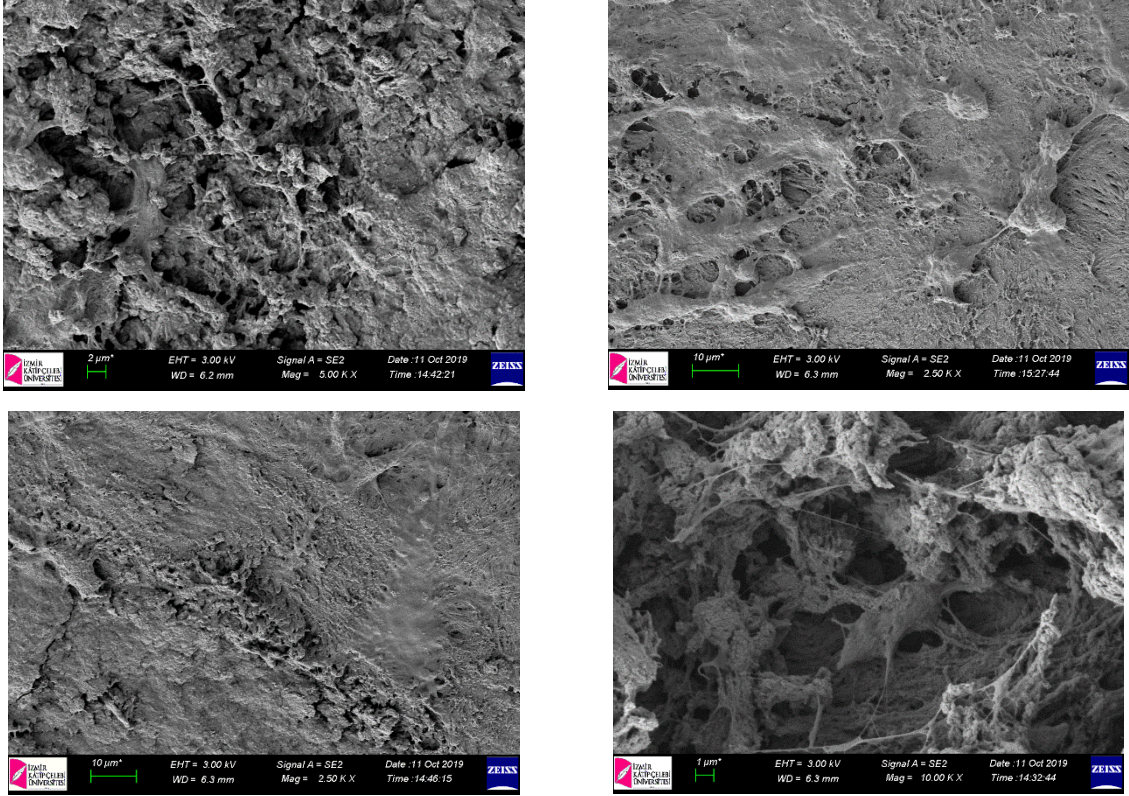
**Tablo 4** MKH için osteoblastik farklanma kriterleri olan AR ve VK Histokimyası ile ON ve OK immünohistokimya görüntülerinde yapılan h-Skor analizi ile PB etkisinin gösterilmesi

h-skor	AR	VK	ON	OK
PB -	65.78 ± 16.92	55.77 ± 11.45	148.84 ± 24.37	124.66 ± 15.44
PB +	94.98 ± 18.88	68.87 ± 13.42	162.66 ± 18.48	138.11 ± 12.94

PB -

PB +

### Morfoloji



**Resim 5** SEM ile kültür ortamında PB etkisinin gösterilmesi. PB eklenmesinin çoğalmayı hızlandırdığı, göç etmeyi artırarak yara iyileşmesini çabuklaştırdığı ve osteoblastik kemiksi yapıya farklanmada olumlu katkısının olduğu saptandı. İnce yapı incelemesinde PB ile etkileşmiş MKH için daha canlı, daha çok tutunan ve daha aktif hücre morfolojisinde olduğu bulundu.

Osteoblastik farklanma kemik bütünlüğünün korunmasında önemli bir faktör olup *Propionibacterium freudenreichii* ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada çiğ süttten elde edilen MJ2 izolatının osteoblastik farklanma, mineralizasyon ve sinyal yolağını etkilediği invitro ve invivo gösterilmiştir. Osteoblastik farklanma ve minealizasyon q-PCR ve western blot ile incelendiğinde osteoprotegerin osteoblastik belirtecinin ve nuklear faktör kB ligandının anlamlı bir şekilde arttığı ayrıca BMP2 nin yükseldiği saptanmıştır. Alizerin red boyaması ile mineralizasyonu artırdığı bulunmuştur. Overektomili sıçanlarda ağızdan MJ2 beslemesinin oluşan osteoporozu azalttığı bulunmuştur. (19) Osteopozlu hastalardan alınan 25-OH vitamin D ve prokollajen tip 1 enterminal peptid örneklerinde *Lactobacillus acidophilus* ve *ramnossus* etkisi MC3T3-E1 ve osteoblastlar ve RAW 264.7 osteoklaslar etkisi incelendiğinde bütirik asit üzerinden osteoblastik olgunlaşmayı sağladıkları saptanmıştır. ALP aktivitesinin arttığı OK konsantrasyonunun yükseldiği ve RUNX2, RANK, NFATc1, cathepsin K, DC-STAMP, OSCAR, WNT2 ve CTNNB1 yükseldiği osteoblastlarda gösterilmiştir. Osteoklastlar içinde tersi gerçekleşmiştir. (20)

İnsan kemik iliği MKH osteoblastik farklanmasında PLLA scaffoldu ile verilen probiyotik nisin tedavisinin osteoblastik farklanmada etkili olduğu gösterilmiştir. MTT ölçümleri ile kültürün birinci ve 3., 5. Günlerinde nişin tedavisinin çoğalmayı artırıcı etkisi saptanmıştır. RT-PCR ile ALP, ON, OK ve kollajen 1 ekspresyonlarının anlamlı bir şekilde arttığı buna karşılık RUNX2 gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. AR ve vonkossa testleri ile mineralizasyonun arttığı saptanmıştır. SEM ile hücrelerin çoğalma eğiliminde olduğu ve daha aktif bir hücre yapısı gösterdiği belirlenmiştir. (21) Bu çalışmanın sonuçları bizim bulgularımız ile oldukça paralel olup bir scaffold kullanmadan ve PB karışımı ile daha iyi sonuçlar aldığımız görülmektedir.

### SONUÇ

Bu çalışmada kültür ortamında MKH karakteristiği ve osteoblastik farklanma üzerine probiyotik karışımının etkisi incelendi. PB karışımının MKH belirteçlerini anlamlı bir şekilde yükselttiği h-Skorlama ile bulundu.

MKH farklanması için osteoblastik değişim süreci incelendi ve PB lerin MTT ile çoğalmanın, çizik atma ile göç etmenin, AR ve VK ile mineralizasyonun ayrıca ON ve OK ile osteoblastik farklanmanın anlamlı bir şekilde arttırıldığı saptandı.

Alınan sonuçların kemik gelişimi, patolojik durumları ve özellikle osteoporoz için önemli bir anlam ifade ettiği düşünüldü. Alınan sonuçlar MKH tedavisi gerektiren durumlarda PB kullanılmasının tedavi etkinliğini arttırdığı kültür ortamında anlaşıldı. Deney hayvanı ile yapılacak çalışmalarda aynı olumlu etkinin görülmesinin klinik için yararlı olacağı düşünüldü.

## BİLDİRİMLER

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** İzmir Demokrasi Üniversitesi BAP Komisyonundan maddi destek alınmıştır.

**Etik Onay:** Çalışmanın konusu itibari ile etik onay alınmasına gerek yoktur.

## KAYNAKLAR




- 1.Tan Y, Wei Z, Chen J, An J, Li M, Zhou L, Men Y, Zhao S. Save your gut save your age: The role of the microbiome in stem cell ageing. *J Cell Mol Med.* 2019 Jun 17.
- 2.Qin Y, Wade PA. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. *J Biochem.* 2018 Feb 1;163(2):105-112.
- 3.Xiao E, He L, Wu Q, Li J, He Y, Zhao L, Chen S et al. Microbiota regulates bone marrow mesenchymal stem cell lineage differentiation and immunomodulation. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Sep 29;8(1):213.
- 4.Andermann TM, Rezvani A, Bhatt AS. Microbiota Manipulation With Prebiotics and Probiotics in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Feb;11(1):19-28. doi: 10.1007/s11899-016-0302-9. PMID: 26780719;
- 5.Peck BCE, Shanahan MT, Singh AP, Sethupathy P. Gut Microbial Influences on the Mammalian Intestinal Stem Cell Niche. *Stem Cells Int.* 2017; 2017:5604727
- 6.Hou Q, Ye L, Huang L, Yu Q. The Research Progress on Intestinal Stem Cells and Its Relationship with Intestinal Microbiota. *Front Immunol.* 2017 May 23; 8:599.
- 7.Karaöz, E., Aksoy, A., Ayhan, S., Sariboyaci, AE., Kaymaz, F., Kasap, M.). Characterization Of Mesenchymal Stem Cells From Rat Bone Marrow: Ultrastructural Properties, Differentiation Potential And Immunophenotypic Markers, *Histochemistry and Cell Biology*, 2009; 132: 533-46.
- 8.Michael S, Achilleos C, Panayiotou T, Strati K. Inflammation Shapes Stem Cells and Stemness during Infection and Beyond. *Front Cell Dev Biol.* 2016; 4:118.
9. Sureda, A., Bader, P., Cesaro, S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 50, 1037–1056 (2015). <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>
- 10.Liu H, Gu R, Li W, Zhou W, Cong Z, Xue J, Liu Yet al. Lactobacillus rhamnosus GG attenuates tenofovir disoproxil fumarate-induced bone loss in male mice via gut-microbiota-dependent anti-inflammation. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019 Jul 3;10
- 11.Jensen GS, Cash HA, Farmer S, Keller D. Inactivated probiotic Bacillus coagulans GBI-30 induces complex immune activating, anti-inflammatory, and regenerative markers in vitro. *J Inflamm Res.* 2017 Aug 7;10: 107-117.
- 12.Pierzchalska M, Panek M, Czynnek M, Grabacka M. Correction to: The Three-Dimensional Culture of Epithelial Organoids Derived from Embryonic Chicken Intestine. *Methods Mol Biol.* 2019; 1576:355.
- 13.Karakayali M, Önal T, Tuğlu Mİ. Effect of mesenchymal stem cells and their niche on diabetic and osteoporotic wound healing following osteogenic differentiation and bone matrix formation in vitro. 2019, *Cilt 13, Sayı 3*, 183- 192
- 14.Karakayali M, Önal T, Tuğlu Mİ. Investigation of the moderate toxicity of agricultural pesticides cyantraniliprole, boscalid and spiromesifen in vitro using neurotoxicity screening test, 2021, *Cilt 15, Sayı 1*, 1 – 10.
- 15.Mete M, Aydemir I, Ünlü Ünsal Ü, Duransoy YK, Tuğlu İM, Selçuki M. Neuroprotective effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and conditioned medium in mechanically injured neuroblastoma cells. *Turk J Med Sci.* 2016 Dec 20;46(6):1900-1907. doi: 10.3906/sag-1507-187.
- 16.Han N, Jia L, Guo L, Su Y, Luo Z, Du J, Mei S et al. Balanced oral pathogenic bacteria and probiotics promoted wound healing via maintaining mesenchymal stem cell homeostasis. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Feb 14;11(1):61. doi: 10.1186/s13287-020-1569-2.
- 17.Atesci AA, Avcı CB, Tuğlu Mİ, Ozates Ay NP, Eronat AC. Effect of Different Dentin Conditioning Agents on Growth Factor Release, Mesenchymal Stem Cell Attachment and Morphology. *J Endod.* 2019 Dec 4. pii: S0099-2399(19)30843-X. doi: 10.1016/j.joen.2019.10.033.



18. Wu ZY, Sun Q, Liu M, Grottkau BE, He ZX, Zou Q, Ye C. Correlation between the efficacy of stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head and cell viability. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jan 29;21(1):55.
19. Yeom J, Ma S, Lim YH. Probiotic *Propionibacterium freudenreichii* MJ2 Enhances Osteoblast Differentiation and Mineralization by Increasing the OPG/RANKL Ratio. *Microorganisms*. 2021 Mar 24;9(4):673. doi: 10.3390/microorganisms9040673. PMID: 5.Oliveria PD
20. Chen C, Dong B, Wang Y, Zhang Q, Wang B, Feng S, Zhu Y. The role of *Bacillus acidophilus* in osteoporosis and its roles in proliferation and differentiation. *J Clin Lab Anal*. 2020 Nov;34(11): e23471. doi: 10.1002/jcla.23471. Epub 2020 Aug 11.
21. Fariba Sadraei ,Marzieh Ghollasi ,Karaj Fatemeh Khakpai <https://orcid.org/0000-0002-3363-8276> Osteogenic Differentiation of Pre-Conditioned Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Nisin on the Modified Poly-L-Lactic-Acid Nanofibers Research Square, 2021.

# A Risk to consider in the pandemic: Weight gain in youths

## Salgında dikkate alınması gereken bir risk: Gençlerde ağırlık artışı

 Mürşide Zengin<sup>1</sup>,  Mehmet Emin Düken<sup>2</sup>,  Emriye Hilal Yayan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Asst. Prof., Adıyaman University,  
Faculty of Health Sciences,  
Department of Child Health and  
Diseases Nursing, Adıyaman,  
Turkey

<sup>2</sup>R. A., Harran University,  
Faculty of Health Sciences,  
Department of Child Health and  
Diseases Nursing, Şanlıurfa, Turkey,

<sup>3</sup>Assoc. Prof., İnönü University,  
Faculty of Nursing, Department of  
Child Health and Diseases Nursing,  
Malatya, Turkey,

**Sorumlu Yazar:** Mürşide Zengin,  
Asst. Prof., Adıyaman University,  
Faculty of Health Sciences, Department  
of Child Health and Diseases Nursing,  
Adıyaman, Turkey  
E-mail: [mzengin@adiyaman.edu.tr](mailto:mzengin@adiyaman.edu.tr)  
Telefon: +90 416 223 38 00-4629

**Başvuru Tarihi:** 25.12.2021

**Kabul Tarihi:** 07.02.2022

**Yayınlanma Tarihi:** 28.02.2022

**Atf için:** Mürşide Zengin, Mehmet  
Emin Düken, Emriye Hilal Yayan, A  
Risk to consider in the pandemic:  
Weight gain in youths.  
2022;6(1):17-23.

### ABSTRACT

**Objective:** This study was aimed to evaluate whether the lockdown for outbreak will pose a risk in terms of weight gain in youths by determining daily activity levels, screen time and calorie amounts. **Material and Method:** This prospective and descriptive study was conducted during the initial stage of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) lockdown. The research data were collected from youths aged 15–20 years, residing in a province in the southeast of Turkey. Research data were collected through the online interview method from a total of 67 youths residing in the family health center area of a district in the specified province. **Results:** The daily physical activity time was 36.41±49.09 minutes, their sleep time was 9.34±1.58 hours, and screen time was 7.70±4.20 hours of the youths. Of the youths, 44.8% had taken more necessary than daily calories. It was found that youths were gained 2.13±2.02 kg during the initial stage of the COVID-19 lockdown. **Conclusion:** The results of the research showed that nearly half of the youths received more calories than they should take daily, they consumed unhealthy foods more frequently, their daily physical activity time was low, and their screen times were long during the initial stage of the COVID-19 lockdown. It was thought to be important to take necessary precautions against a possible global childhood obesity crisis in the future. In line with the research findings, it can be said that young people should be evaluated separately in terms of nutrition and weight gain in future pandemics.

**Keywords:** Feeding behavior; outbreaks, youth; weight gain

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, salgındaki kapanmada gençlerin günlük aktivite düzeylerinin, ekran sürelerinin ve kalori miktarlarının belirlenerek, kapanmanın gençlerde kilo alımı açısından oluşturacağı riskin belirlenmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Prospektif ve tanımlayıcı tipteki çalışma, Koronavirüs Hastalığı 2019 (KOVİD-19) kapanmasının ilk aşamasında gerçekleştirildi. Araştırma verileri Türkiye'nin Güneydoğusundaki bir ilde ikamet eden 15-20 yaş arası gençlerden toplandı. Araştırma verileri, belirtilen ilin bir ilçesindeki aile sağlığı merkezi bölgesinde ikamet eden toplam 67 gençten online görüşme yöntemiyle toplandı. **Bulgular:** Gençlerin günlük fiziksel aktivite süresi 36.41±49.09 dakika, uyku süresi 9.34±1.58 saat ve ekran başında kalma süresi 7.70±4.20 saattir. Gençlerin %44.8'i günlük alması gereken kaloriden daha fazlasını aldı. KOVİD-19 kapanmasının ilk aşamasında gençlerin 2.13±2.02 kg aldığı tespit edildi. **Sonuç:** Araştırma sonuçları, KOVİD-19 kapanmasının ilk aşamasında gençlerin yaklaşık yarısının günlük almaları gerekenden daha fazla kalori aldıklarını, sağlıksız yiyecekleri daha sık tükettiklerini, günlük fiziksel aktivite sürelerinin düşük olduğunu ve ekran sürelerinin uzun olduğunu gösterdi. Gelecekte olası bir küresel çocukluk çağı obezite krizine karşı gerekli önlemlerin alınmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Araştırma bulguları doğrultusunda ileride olası pandemilerde de gençlerin beslenme ve kilo alımı açısından ayrıca değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** beslenme davranışı; salgınlar; genç; ağırlık artışı

## INTRODUCTION

Recently, the COVID-19 that affects almost all countries worldwide, causing high mortality and morbidity, has been declared as a pandemic and global health emergency by the World Health Organization.(1–5) Public health measures applied to prevent the person-to-person spread of the virus are isolation and quarantine, social distancing and community containment.(6) As a natural consequence of the outbreak, some changes occurred in the daily routines of young people such as eating habits and social activities.(5,7–9) In order to protect the social distance, schools are closed in many countries and distance learning models are implemented.(10)

The world is experiencing an extraordinary, life-altering challenge due to the COVID-19 pandemic.(11)Based on the COVID-19 Impact on Lifestyle Change Survey (COINLICS) Turkey is one of the countries with the highest number of cases of COVID-19.(12) Since the first coronavirus case occurred in Turkey in March 2020, various isolation measures have been taken to prevent the spread of the virus.(13) Schools were closed and after a circular was issued by the Ministry of Interior, individuals under the age of 20 were prohibited from leaving home.(14) Although strict isolation and quarantine measures for youth reduce the spread of the disease, it brings with it various problems. The closure of schools, social isolation and house arrest resulted in a decrease in the physical activity levels of children and adolescents, increase in sedentary lifestyle and screen time with the possibility of stress-induced indulgence in high calorie dense and sugary foods, resulting in higher susceptibility to weight gain.(5,15,16)

The COVID-19 quarantine has caused significant changes in everyday life.(17) Previous studies discussed the decrease in daily activity level, increase in screen time, change in eating habits, and the possibility of an increase in weight gain of young people during the pandemic.(5,11,16) However, to the best of our knowledge, no studies have evaluated the relation of the daily calorie intake, screen time and activity levels of healthy youths during the initial stage of the COVID-19 lockdown in Turkey. Especially in youths who spend 24 hours a day at home, determining the changes in the diet, daily calories intake and the level of activity is important in order to predict the possible weight changes that may occur during the outbreak. Uncertainty about how long the outbreak and isolation measures will take increases the concern about possible weight gain and the risk of obesity in youths. In the present study, it is aimed to evaluate whether the outbreak will pose a risk in terms of weight gain in youths by determining daily activity levels and calorie amounts during 7 days.

## MATERIAL AND METHOD

### Study design and Sampling

This was a prospective and descriptive study. Research data were collected online between May and June 2020, in which COVID-19 cases reached its peak in Turkey. The study population consisted of youths aged between 15 - 20 years that residing in a province in Southeastern Turkey. Study data were collected from youths residing in the family health center area of a district in the specified province. The purposive and convenience sampling technique was used to reach individuals with similar sociocultural characteristics. All the individuals who agreed to participate in the study were included in the study.

The criteria for being included in the study were specified as being 15–20 years of age, not having a diagnosis of metabolic or endocrine system disease, and volunteering to participate in the study. The exclusion criterion was determined as the presence of any psychiatric illness, the use of medication that could cause weight gain during the pandemic period, and the questionnaire form being incomplete or incorrectly completed. This study included data of 67 youths who met the inclusion criteria and completed the questionnaire form in full. The acceptance rate of the participants in the study was 83.75%.

### Data collection

Research data were collected through the online interview method during the initial stage of the COVID-19 lockdown. Firstly, youths who met the sample selection criteria were reached by phone and were informed about the aim of the study. Then, informed consent form and data collection form were sent to those who were willing to participate in the study.

The data collection form included questions about youths' age, gender, nutrients they consumed within 24 hours, the amount of each nutrient, and their sleep, physical activity, and screen times. This form was created according to the literature (7,8,11,15,16,17) and finalised by using the views of four experts, who included two lecturers from the Department of Children's Health and Diseases Nursing, and two experts from the Nutrition and Dietetics.

Youths were explained that a form, where they would enter the amount of food they consume at the end of the day and their sleep, physical activity, and screen time in detail for seven days, would be sent online by the researchers. During this period, they were asked to continue their daily diets and physical activities as before. For seven days, the link of the data collection form was sent to the participants online at the end of each day to ensure that participants entered their 24-hour nutrient amount and physical activity level. Seven-day calorie intake, and physical activity, sleep, and screen time were calculated for each participant.

## Statistical analysis

The seven-day overall calorie intake was determined by calculating the nutritional values of the foods youths consumed daily. Harris-Benedict equation was used to determine the total daily calorie need of the youths (<https://www.birbes.com/enerji-gereksinimi-hesaplama-araci-harris-benedict/>).

Data was analysed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 for Windows. Data was then analysed using descriptive statistics. From descriptive statistics, mean, standard deviation, frequency and percentage distribution were used. Shapiro-Wilk test was implemented to determine whether sample data were normally distributed. The comparison of the amount of calories intake with several variables was performed using analysis of variance (ANOVA) test. A p value of <0.05 was considered statistically significant and results were evaluated at a 0.95% confidence interval.

## Ethical Declaration

Before conducting the study, necessary permissions were obtained from the IU Clinical Investigations Ethical Committee (Decision No: 2020/699). To conduct the study, the necessary permission was obtained from Republic of Turkey General Directorate of Health Services of the Ministry of Health, COVID-19 Scientific Research Evaluation Commission (2020-05-07T17\_26\_09). The present study was designed based on the Helsinki Principles. The informed consent of both children and parents were taken in the digital environment. Due to ethical requirements on anonymity and confidentiality, we did not collect contact details and personal information from the respondents.

## RESULTS

The mean age of the participants was 17.70±1.54 years and 55.2% were female (n = 37). All youths included in the study were students (n = 67). Height and weight values were 165.95±7.01 cm and 61.28±8.86 kg, respectively. Table 1 presents the age, height, weight, and body mass index (BMI) values.

The daily physical activity time of youths was 36.41±49.09 minutes, their sleep time was 9.34±1.58 hours, time spent on the smartphone was 4.04±2.43 hours, and their screen time was 7.70±4.20 hours (Table 2).

**Table 1.** Some characteristic variables of youths (n=67)

Variables	$\bar{X}\pm SD$	Min-Max Values
Age (year)	17.70±1.54	15-20
Weight (kg)	61.28±8.86	44-87
Height (cm)	165.95±7.01	150-192
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	22.19-2.46	16.40-27.30

X: Mean; SD: Standard deviation; Min: Minimum value; Max: Maximum value

The distribution of data on the nutritional characteristics of youths participating in the study is given in Table 3. Based on the table, the average daily calorie intake of youths was 2130.08±788.68 kcal, and the recommended average daily calorie intake was 1916.10±459.69 kcal. The mean weight gain was observed to be 0.63±0.66 kg over a period of seven days, and 2.13±2.02 kg during the pandemic period. Of the youths, 44.8% had taken more calories than they should.

**Table 2.** Activity levels and screen time of youths (n=67)

Variables	$\bar{X}\pm SD$	Min-Max Values
Physical activity time (m / d)	36.41±49.09	0-300
Sleep time (h / d)	9.34±1.58	4-13
Homework time (m / d)	75.22±139.48	0-600
Reading time (m / d)	10.76±40.00	0-240
Smartphone usage time (h / d)	4.04±2.43	0-11
Screen time (h / d)	7.70±4.20	0-15

X: Mean; SD: Standard deviation; Min: Minimum value; Max: Maximum value; m / d: minutes/day; h / d: hours/day

During the seven-day period, 58.2% of youths reported that they consumed meat and meat products one to three times, 44.8% consumed wheat products four to six times, 47.8% consumed fresh vegetables and fruits four to six times, and 55.2% consumed junk food four to six times.

Table 4 shows the relationship between the daily calorie intake of youths and some variables. According to the table; BMI values, the weight gained during the pandemic, and daily sleep time of youths, who received more calories than necessary, were found to be significantly higher compared to other youths (p<0.05). The physical activity time of youths, who were found to intake calories more than necessary, were lower than they needed. There was no significant difference between screen time and daily calorie intake of youths (p>0.05).

**Table 3.** The distribution of nutritional characteristics of youths

Variables	$\bar{X}\pm SD$	Min-Max Values
Daily calorie intake (kcal)	2130.08±788.68	614-3671
Recommended daily calorie intake (kcal)	1916.10±459.69	1290-3175
Weight gained during 7 days (kg)	0.63±0.66	0-2
Weight gained during pandemic (kg)	2.13±2.02	(-3) – (+6)
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Daily calorie intake</b>		
Less than necessary	15	22.4
Equal to necessary	22	32.8
More than necessary	30	44.8
<b>Frequency of consuming certain foods during seven days</b>		
<b>Meat products</b>		
1-3	39	58.2
4-6	23	34.3
7	5	7.5
<b>Wheat Products (White bread, pasta etc.)</b>		
1-3	9	13.4
4-6	30	44.8
7	28	41.8
<b>Fresh vegetables and fruits</b>		
1-3	16	23.9
4-6	32	47.8
7	19	28.3
<b>Junk food (chips, coke, chocolate etc.)</b>		
1-3	12	17.9
4-6	37	55.2
7	18	26.9
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

$\bar{X}$ : Mean; SD: Standard deviation; Min: Minimum value; Max: Maximum value;

**Table 4.** The effects of the daily calorie intake of youths on some variables (n=67)

	Daily Calorie Intake			Test Value	p*
	Less than necessary	Equal to necessary	More than necessary		
<b>BMI</b>	21.74±2.57	21.36±2.63	23.03±2.15	3,345	0.042
<b>Weight gained (kg)</b>	1.53±1.99	1.40±1.59	2.96±2.07	5,16	0.008
<b>Sleep time (h / d)</b>	8.26±1.70	9.40±1.59	9.83±1.26	5,626	0.006
<b>Physical activity time (m / d)</b>	96.00±68.92	15.90±21.96	21.66±21.50	24,52	0.000
<b>Screen time (h / d)</b>	7.30±3.75	7.45±3.34	8.07±5.01	0.219	0.804

BMI: Body Mass Index; m / d: minutes/day; h / d: hours/day

\* ANOVA test was used.

## DISCUSSION

This study aimed to be able to predict whether the risk of weight gain and obesity among youths increased during the COVID-19 lockdown period by determining their daily calorie intake, physical activity level, and screen time. The results of the research showed that nearly half of the youths had taken more calories per day than they should, they consumed unhealthy foods (e.g. chips, chocolate, etc.) more frequently and their daily physical activity time was low whereas their screen time was high.

World Health Organization (WHO) recommend that all children and adolescents (5-17 years) should do at least 60 minutes of moderate to vigorous-intensity physical activity in a day and all adults (over 18 years) should do at least 150 minutes of moderate-intensity physical activity throughout the week, or at least 75 minutes of vigorous-intensity physical activity throughout the week.(18) However, the physical activity levels of children and adolescents have been reported to decrease significantly due to the pandemic.(15) In this study, the daily physical activity time of youths was determined to be 36.41±49.09 minutes. This value is very below the period recommended by the World Health Organization (WHO). Similar to the findings of the present research, studies have drawn attention to the decrease in the physical activity level of children and adolescents during the pandemic period.(5,16) Children typically obtain their daily physical activity through active travel to school; physical education and recess; organised sports, games, and dance; active play; and spending time in playgrounds and parks. Conversely, most of their sedentary time and sleep are accumulated at home.(19) In the study conducted by Yang et al., more than half of the participants reported that their physical activity times were decreased during the initial stage of the COVID-19 lockdown in China.(20)the Chinese government implemented strict lockdown measures to control the spread of infection. The impact of the COVID-19 lockdown on eating habits and lifestyles in the general population is unclear. This cross-sectional study was conducted via an online survey to obtain an overview of the food access, food intake, and physical activity of Chinese residents during the initial stage of the COVID-19 lockdown, and to investigate the association between staying at home/working from home and changes in eating habits and lifestyles. A total of 2702 participants (70.7% women) In a study conducted in Lithuania, 60.6% of participants reported a decrease in physical activity.(17) Significantly decreased physical activity time among youths can be attributed to the fact that they spend almost the entire day at home due to the closure of schools because of the pandemic.

The present research revealed that the screen times of the youths were very high (7.70±4.20 hours). Pietrobelli et al. (21) reported in their study involving children with obesity that the screen time of youths increased significantly (baseline: 2.76±1.64, lockdown: 7.61±2.13) during the pandemic period. In a different study, parents stated that the time their children spent on the Internet increased during the pandemic period.(22) It can be said that screen time increases among youths in parallel with the social disruption caused by the pandemic and the increase in the time spent at home.

It was predicted that the COVID-19 pandemic will aggravate the childhood obesity epidemic and lead to significant weight gain in school children by creating an unprecedented obesogenic environment.(19) This research showed that 44.8% of youths consumed more calories than they should take daily and gained weight more than 2 kg in the early period of the pandemic. In a study from Turkey, involving children aged seven to 13 years and their parents, 41.5% of the parents reported that their children gained weight during the lockdown.(22) In a study by Pellegrini et al. evaluating patients with obesity after one-month lockdown during the COVID-19 pandemic in Italy, the authors reported that the weight gain was about 1.5 kg, 40% of the individuals ate more, level of physical activity reduced, and consumption of unhealthy foods increased.(23) A cohort study conducted in France reported that participants experienced an average weight change of 1.8 kg during the lockdown, the lockdown led to unhealthy nutritional behaviors and might increase the nutrition-related burden of disease if maintained in the long term.(24)the coronavirus disease (COVID-19) Wand et al. reported that when children were not attending school, they were less physically active, the time they spend in front of the screen increased, their sleep patterns were disrupted and they had a more unhealthy diet, causing weight gain and cardiovascular problems.(7) Storz (2020) emphasized that the school closures increased screen time and unhealthy weight gain in children, triggered irregular sleep habits and reduced their physical activity level. Furthermore, stress-related eating is reported to increase due to quarantine, lockdown, and social distance.(25) Taken together, the findings of the present research suggest that pandemic and social isolation measures may increase the risk of weight gain in young people and cause an increase in obesity prevalence. The research was conducted in the early stages of the pandemic (the second and third months after the first cases were reported in Turkey), and therefore, we believe that the weight gain in youths may be even greater in later periods.

The present study further showed that unhealthy food consumption was also very high in youths, suggesting that excess calories may have been taken from unhealthy foods. It is believed that the consumption of packaged products by youths has increased due to the fact that they are immobile and spend most of the day in front of the screen or they demonstrate stress-related unhealthy eating behaviors due to the pandemic. Various studies reported that unhealthy food consumption increased during the pandemic period. In a study investigating the effect of the COVID-19 pandemic on children, 27.3% of the parents reported that their children ate more during the pandemic and that there was an increase in their children's consumption of junk food.(26)with direct consequences on children's nutrition. We aimed to investigate the effects of the lockdown imposed in Italy on FI and changes in eating habits and body weight in the pediatric population 6 months after the beginning of the pandemic through a cross-sectional online survey proposed to parents of children &lt;18 and living in Italy. Among 5811 respondents, most of whom were Italian, living in Northern Italy, and with a wealthy household economy, 8.3% reported that their families were at risk of FI before the appearance of SARS-CoV-2 and, alarmingly, this percentage increased to 16.2% after the pandemic began, with households from Southern Italy being more at risk. Moreover, 27.3%

of the parents reported that their children were eating more; an increase in junk food (26). In another study, most of the families participating in the study stated that the total amount of food in their homes increased during the pandemic, and about a third of them reported an increase in unhealthy foods (e.g. high-calorie, sweet foods) and fresh foods (e.g. fruits, vegetables).(27) Although this increase may be the result of anxiety arising from restrictions and prohibitions, it may also be an inevitable consequence of an increase in food intake.

### Limitations of the study

There are several limitations in this study. Research results are generalizable only to the research universe and do not represent all youths in Turkey. The most important limitation of the study is that the nutritional habits of youths during the pandemic period are evaluated; their pre-pandemic situation is unknown. Seven-day calorie intake, frequency of specific foods consumed, physical activity levels, and screen times were collected prospectively and were considered as their usual eating habits. Finally, this research was conducted during the initial stage of the COVID-19 lockdown. It is possible that there will be differences in the dietary habits, sleep, and activity time of young people during different periods of the pandemic.

### CONCLUSION

The results of the research showed that during the lockdown period nearly half of the youths had taken more calories per day than they should, they consumed unhealthy foods (packaged products) more frequently and their daily physical activity time was low whereas their screen time was long. Daily sleep time of youths, who received more calories than necessary, were found to be significantly higher compared to other youths. During the lockdown period, youths should be urgently supported on healthy nutrition and activity.

To the best of our knowledge, this is the first study investigating the risk of weight gain by evaluating calorie changes in healthy youths during the pandemic period in Turkey. There is a need for further studies revealing the relationship of changes in the nutritional habits of youths with their physical and mental health and investigating the effects of interventions on reducing the factors affecting unhealthy diets. It was important to encourage youths to decrease their calorie amounts, sleep and screen time, and increase physical activity time during lockdown periods. Studies are needed to investigate the effect of the lockdown in the pandemic on changes of daily lifestyle and the long-term effects of this change on people. It is important to take necessary precautions against a possible global childhood obesity crisis in the future. In line with the research findings, it can be said that young people should be evaluated separately in terms of nutrition and weight gain in future pandemics.

### ACKNOWLEDGEMENTS

**Conflict of interests:** The author declares that for this article they have no actual, potential or perceived conflict of interests.

**Ethical Declaration:** Ethical committee approval was obtained from the IU Clinical Investigations Ethical Committee (Decision No: 2020/699).

**Financial Support:** The authors declared that this study received no financial support.

**Author Contribution:** Concept: MZ, MED, EHY; Desing MZ, MED, EHY; Data collecting: MZ, MED; Statistical analysis: MZ, EHY; Literature review: MZ, EHY; Writing: MZ, EHY; Critical review: MZ, MED, EHY.

### REFERENCES



1. World Health Organization. (2020). Coronavirus (COVID-19) events as they happen. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>. Accessed 22 May 2020.
2. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Clinical characteristics of COVID-19 infection in new- borns and pediatrics: A Systematic Review. Arch Acad EmergencyMedicine. 2020;8(1):e50. DOI:10.1101/2020.04.05.20053983
3. Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. Pediatr Neonatol. 2020;61(2):131–2. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.
4. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809–15. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
5. 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):1008-1009. DOI:10.1002/oby.22813
6. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: Pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. Journal of Travel Medicine. 2020; 13;27(2):taaa020. DOI:10.1093/jtm/taaa020
7. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. The Lancet. 2020; 21;395(10228):945-947.

8. Dalton L, Rapa E, Stein A. Protecting the psychological health of children through effective communication about COVID-19. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(5):346–7. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30547-X
9. Rodríguez MÁ, Crespo I, Olmedillas H. Exercising in times of COVID-19: what do experts recommend DOing within four walls? *Rev Española Cardiol*. 2020;73(7):527–529. DOI:10.1016/j.rec.2020.04.001
10. Golberstein E, Gonzales G, Meara E. How do economic downturns affect the mental health of children? Evidence from the National Health Interview Survey. *Heal Econ (United Kingdom)*. 2019;28(8):955–70. DOI:10.1002/hec.3885
11. Jia P, Liu L, Xie X, Yuan C, Chen H, Guo B, et al. Changes in dietary patterns among youths in China during COVID-19 epidemic: The COVID-19 impact on lifestyle change survey (COINLICS). *Appetite*. 2021;158:105015. DOI:10.1016/j.appet.2020.105015
12. Worldometer. (2020). COVID-19 Coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed 22 May 2020.
13. Onay ZR, Şişmanlar Eyüboğlu T, Aslan AT. Çocuklarda COVID-19. (COVID-19 in Children). *Eurasian J Pulmonol*. 2020;135–47.
14. T. C. Ministry of Interior. (2020). *Şehir Giriş/Çıkış Tebirleri ve Yaş Sınırlaması Genelgesi. (City Entry/Exit Regulations and Age Limitation Circular)*. Available at: <https://www.icisleri.gov.tr/sehir-giriscikis-tebirleri-ve-yas-sinirlamasi>. Accessed 18 May 2020.
15. Chen P, Mao L, Nassis GP, Harmer P, Ainsworth BE, Li F. Returning Chinese school-aged children and adolescents to physical activity in the wake of COVID-19: Actions and precautions. *J Sport Heal Sci*. 2020; 9(4): 322–324. DOI:10.1016/j.jshs.2020.04.003
16. Cuschieri S, Grech S. COVID-19: a one-way ticket to a global childhood obesity crisis? *J Diabetes Metab Disord*. 2020; 19(2):1-4. DOI: 10.1007/s40200-020-00682-2
17. Kriaucioniene V, Bagdonaviciene L, Rodríguez-Pérez C, Petkeviciene J. Associations between changes in health behaviours and body weight during the COVID-19 quarantine in Lithuania: The Lithuanian COVIDiet Study. *Nutrients*. 2020; 12(10):3119. DOI: 10.3390/nu12103119
18. World Health Organization. (2020). #HealthyAtHome - Physical activity. Available at: <https://www.who.int/news-room/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/healthyathome/healthyathome---physical-activity>. Accessed: 19 May 2020.
19. Guan H, Okely AD, Aguilar-Farias N, del Pozo Cruz B, Draper CE, El Hamdouchi A, et al. Promoting healthy movement behaviours among children during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2020;4(6):416-418. DOI:10.1016/S2352-4642(20)30131-0
20. Yang GY, Lin XL, Fang AP, Zhu HL. Eating habits and lifestyles during the initial stage of the covid-19 lockdown in china: A cross-sectional study. *Nutrients*. 2021;13(3):970. DOI: 10.3390/nu13030970.
21. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, et al. 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. DOI:10.1002/oby.22861
22. Adıbelli D, Sümen A. The effect of the coronavirus (COVID-19) pandemic on health-related quality of life in children. *Child Youth Serv Rev*. 2020;119:105595. DOI:10.1016/j.chilgyouth.2020.105595
23. Pellegrini M, Ponzo V, Rosato R, Scumaci E, Goitre I, Benso A, et al. Changes in weight and nutritional habits in adults with obesity during the “lockdown” period caused by the COVID-19 virus emergency. *Nutrients*. 2020;12(7):1–11. DOI:10.3390/nu12072016
24. Deschasaux-Tanguy M, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Allès B, Andreeva VA, et al. Diet and physical activity during the COVID-19 lockdown period (March-May 2020): Results from the French NutriNet-Santé cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2020; 6;113(4):924-938. DOI:10.1101/2020.06.04.20121855
25. Storz MA. The COVID-19 pandemic: an unprecedented tragedy in the battle against childhood obesity. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):477–82. DOI:10.3345/cep.2020.01081
26. Dondi A, Candela E, Morigi F, Lenzi J, Pierantoni L, Lanari M. Parents’ perception of food insecurity and of its effects on their children in Italy six months after the COVID-19 pandemic outbreak. *Nutrients*. 2020;13(1):121. DOI:10.3390/nu13010121
27. Adams EL, Caccavale LJ, Smith D, Bean MK. Food insecurity, the home food environment, and parent feeding practices in the era of COVID-19. *Obesity*. 2020;28(11):2056–63. DOI:10.1002/oby.22996



# Swyer-James-MacLeod Sendromu: Bir olgu nedeniyle

## Swyer-James-MacLeod Syndrome: Due to a case

 Mustafa Çolak<sup>1</sup>,  Nurhan Sarioğlu<sup>2</sup>

### ABSTRACT

Swyer-James-MacLeod Syndrome (SJMS) is a rare disease characterized by a hyperlucent lung appearance due to hypoplasia of the pulmonary artery on the affected side. It is thought to develop secondary to viral bronchiolitis and pneumonia in childhood. A 59-year-old female patient presented with the complaints of dyspnea with exertion, a feeling of pressure in the chest, and sputum. On physical examination, respiratory sounds were normal. Posteroanterior (PA) chest X-ray showed marked hyperlucency and volume loss in the left hemithorax. On thorax computed tomography, ipsilateral hyperlucency with a significant decrease in the calibration of the left pulmonary artery and its branches compared to the right, significant volume loss in the lower lobe of the left lung and areas of bronchiectasis were observed. While large segmental perfusion defects were observed in almost the entire lower lobe of the left lung and in the lingular segment in perfusion scintigraphy, ventilation defects were observed in these areas in ventilation scintigraphy. The patient was diagnosed with SJMS based on the present findings. Treatment of the disease is conservative in most cases. It is recommended to protect patients against infections and to have flu and pneumococcal vaccines. We present our case to emphasize that this syndrome should be among the differential diagnoses when unilateral hyperlucent lung appearance is detected.

**Keywords:** Swyer james macleod syndrome; bronchiectasis; hyperlucent lung

### ÖZ

Swyer-James-MacLeod Sendromu (SJMS) etkilenen taraftaki pulmoner arterin hipoplazisine bağlı olarak hiperlügen akciğer görünümü ile ayırt edilen nadir görülen bir hastalıktır. Çocuklukta geçirilen viral bronşiolit ve pnömonilere sekonder geliştiği düşünülmektedir. Elli dokuz yaşında bayan hasta eforla nefes darlığı, göğüste baskı hissi ve balgam yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayanesinde solunum sesleri olağan idi. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde sol hemitoraksta belirgin hiperlüksensi ve hacim kaybı görüldü. Toraks bilgisayarlı tomografide sol pulmoner arter ve dallarının kalibrasyonunda sağa oranla belirgin derecede azalma ile aynı taraflı hiperlüksensi, sol akciğer alt lobda belirgin volüm kaybı ile bronşiektazi alanları gözlemlendi. Perfüzyon sintigrafisinde sol akciğer alt lobun hemen tamamı ile linguler segmentte büyük segmental perfüzyon defektleri izlenirken, ventilasyon sintigrafisinde bu alanlarda ventilasyon defektleri izlendi. Hastaya mevcut bulgularla SJMS tanısı konuldu. Hastalığın tedavisi çoğu vakada konservatiftir. Hastaların enfeksiyonlara karşı korunması, grip ve pnömokok aşılarının yaptırılması önerilir. Olgumuzu tek taraflı hiperlügen akciğer görünümü saptandığında bu sendromun ayırıcı tanılar arasında olması gerekliliğini vurgulamak amaçlı sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Swyer james macleod sendromu; bronşiektazi; hiperlügen akciğer

<sup>1</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

<sup>2</sup>Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** Mustafa Çolak, Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye  
E-mail: [drmclck@yahoo.com](mailto:drmclck@yahoo.com)  
Telefon: +90 532 680 39 61

**Başvuru Tarihi:** 29.09.2021

**Kabul Tarihi:** 22.12.2021

**Yayınlanma Tarihi:** 28.02.2022

**Atıf için:** Mustafa Çolak, Nurhan Sarioğlu, Swyer-James-MacLeod Sendromu: Bir olgu nedeniyle, 2022;6(1):24-28.

## GİRİŞ

Swyer-James-MacLeod Sendromu (SJMS) etkilenen taraftaki pulmoner arterin hipoplazisine bağlı olarak hiperlüsen akciğer görünümü ile ayırt edilen ender rastlanılan bir hastalıktır (1). Çocukluk evresinde geçirilmiş olan viral bronşiolit ve pnömonilere sekonder olarak geliştiği öngörülmektedir. Etkilenen akciğer diğer akciğerden daha küçüktür ve hava hapsi ile birliktelik mevcuttur. Aynı taraf pulmoner arterlerin hipoplazisi ile pulmoner damarların sayı ve boyutlarında azalma gözlenmektedir (2).

Genellikle bu hastalık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları sonrasında çocukluk döneminde tanı alır. Hastalar genellikle prodüktif öksürük, nefes darlığı ve bazen de hemoptizi ile başvururlar. Bu yakınmalar hastalarda mevcut olan bronşektazinin derecesi ile ilişkilidir. Bronşektazisi çok az olan veya hiç olmayan hastalarda hafif semptomlar görülebilir ya da semptomsuzdurlar. Bundan dolayı yetişkin döneme kadar tanıları konulamayabilir (3).

Nadir görülen bir hastalık olması ve tek taraflı hiperlüsen akciğer görünümü saptandığında ayırıcı tanılar arasında olması gerektiğini vurgulamak amaçlı olgumuzu sunuyoruz.

## OLGU SUNUMU

59 yaş kadın hasta, öksürük ve nefes darlığı nedeni polikliniğe başvurdu. Başvurusundan 7 ay önce geçirdiği alt solunum yolu enfeksiyonu sonrasında eforla belirginleşen dispne ve göğüste baskı hissi, beyaz renkli balgam çıkarma yakınmaları mevcut idi. Hastanın benzer şikayetler ile iki sene öncesine kadar astım ön tanısı ile ara ara inhaler tedavi kullandığı, son iki sene içerisinde ise tedavisini kendi isteği ile sonlandırdığı öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde; vücut ısısı 36.5°C, kan basıncı 130/70 mmHg, nabız 84/dk ve düzenliydi. Dinlemekle sağ akciğer solunum sesleri olağan, sol akciğer solunum seslerinde azalma saptandı. Ek ses, ral-ronkus yoktu. Oda havasında oksijen saturasyonu %98 saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğal idi.

Laboratuvar incelemesinde: lökosit 8500/ $\mu$ L, hemoglobin 13.5 gr/dl, biyokimyasal değerleri normal aralıkta idi. Elektrokardiyografi normal olarak değerlendirildi.

Solunum fonksiyon testinde birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) 1.33 litre %59, zorlu vital kapasite (FVC) 1.90 litre %71, FEV1/FVC: %68 saptandı. Çekilen posteroanterior akciğer grafisinde sol hemitoraksta belirgin hiperlüseni ve volüm kaybı izlendi (Resim 1).



**Resim 1.** Akciğer grafisinde sol akciğerde hiperlüseni ve hacim kaybına ait görünüm

Tek taraflı hiperlüsen akciğer nedenlerinin ayırıcı tanısını yapmak amacı ile toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Sol pulmoner arter ve dallarının kalibrasyonu sağa oranla belirgin derecede azalmıştı, aynı taraflı hiperlüsen akciğer görünümü vardı. Ayrıca sol akciğer alt lobda belirgin volüm kaybı ile bronşektazi alanları gözlemlendi (Resim 2).

Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60, pulmoner arter basıncı 30 mmHg olarak ölçüldü.

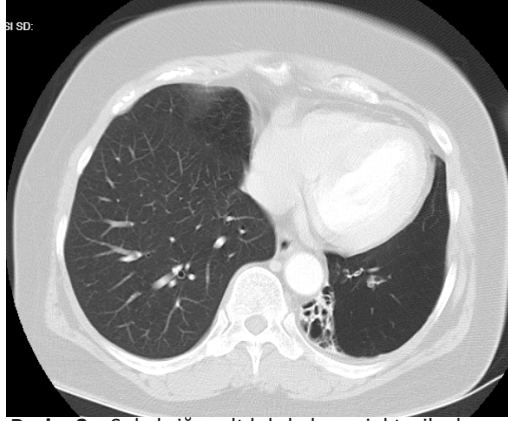
Perfüzyon sintigrafisinde sol akciğer alt lobun hemen tamamı ile linguler segmentte büyük segmental perfüzyon defektleri izlendi. Akciğerin diğer alanlarında perfüzyon hafif heterojen olmakla beraber segmenter perfüzyon defekti izlenmedi. Ventilasyon sintigrafisinde sol akciğer alt lob ile linguler segmente ventilasyon defektleri izlendi (Resim 3).



**Resim 2a.** Sol ana pulmoner arterde hipoplazik görünüm

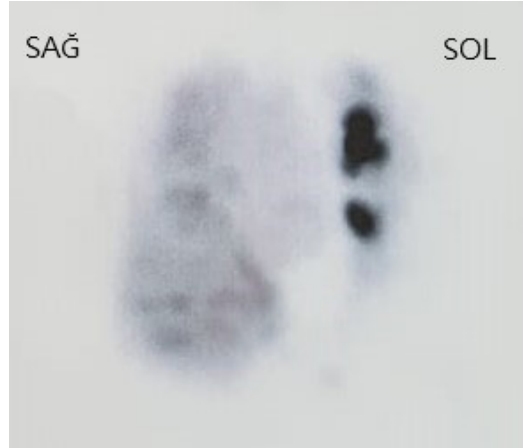


**Resim 2b.** Sol akciğer vaskularizasyonunda azalma



**Resim 2c.** Sol akciğer alt lobda bronşiektazik alan

Hastanın onam vermemesi nedeniyle bronkoskopi işlemi yapılamadı. Hastaya mevcut bulgularla Swyer-James/Macleod Sendromu tanısı konuldu.



**Resim 3.** Sol akciğerde çok sayıda perfüzyon defekti

#### TARTIŞMA

Hastalık ilk olarak 1953 yılında Swyer ve James tarafından 6 yaşındaki bir erkek çocukta, 3 yıldır sağ akciğeri etkileyen bronşit atakları olması üzerine yapılan ileri incelemeler sonrasında tanımlanmıştır (4). 1954 yılında Macleod tarafından 18 ila 41 yaşları arasında 9 erişkin vakada bildirilmiştir (5). Etiyolojik faktörler arasında çocukluk döneminde geçirilen viral ve bakteriyolojik enfeksiyonlar, yabancı cisim aspirasyonları, zararlı gaz inhalasyonu ve radyasyon hasarı olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyöz etkenlerden sıklıkla adenovirusler, mikoplazma, kızamık, tüberküloz ve boğmaca suçlanmaktadır (6). Viral etkenlerle geliştiği düşünülen akut bronşiolitis sonucunda terminal bronşoller ve respiratuar bronşollerde hasar meydana gelir ve alveoller olağan gelişim süreçlerini tamamlayamaz. Etkilenen akciğerin gelişimi geri kalır ve bunun sonucunda akciğer volumü ile kan akımı azalır (7). Olgular genellikle erişkin dönemde semptomsuz olmakla beraber öksürük, hemoptizi, efor kapasitesinde azalma ve enfeksiyöz yakınmalar ile de hastaneye başvurabilmektedirler (8). Olgumuz öksürük, eforla nefes darlığı ve ara ara geçirilmiş olan akciğer enfeksiyonları öyküsü ile polikliniğimize başvurdu.

Solunum fonksiyon testinde obstrüktif bozukluk sık görülmekte olup, obstrüksiyon düzeyi hastalar arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu hava akımı kısıtlaması olasılıkla uzun süreçte stabil olduğunu gösterilmiştir (9). Olgumuzda da orta derecede obstrüktif bozukluk saptanmıştır.

Radyografik olarak tek taraflı hiperlüsen akciğer, akciğer volumünde azalma, periferik pulmoner vaskülaritede azalmayla birlikte ipsilateral küçük hilus ve hava hapsi gibi bulgular tanımlanmıştır (10). Olgumuzun akciğer grafisinde sol hemitoraksta belirgin hiperlüsen ve hacim kaybı izlendi.

Tek taraflı hiperlüsen akciğerin ayırıcı tanısı, parankimal akciğer hastalıkları (tek taraflı amfizem veya büllöz akciğer), hava yolu hastalıkları (yabancı cisim aspirasyonu, endobronşiyal lezyon, konjenital lobar amfizem, bronşiyal atrezi), vasküler hastalıkları (pulmoner agenezi veya hipoplazi, simitar sendromu, tek taraflı santral pulmoner tromboemboli), plevral hastalıklar (pnömotoraks) ve göğüs duvarı hastalıklarının (Poland sendromu, skolyoz) içermektedir (11). Olgumuza ayırıcı tanı planı ile çekilen kontrastlı toraks BT'de sol pulmoner arter ve dallarının kalibrasyonunun sağa oranla belirgin azaldığı, aynı taraflı hiperlüsen akciğer görünümü olduğu ve sol akciğer alt lobda belirgin hacim kaybı ile bronşiektazi alanları olduğu gözlemlendi.

Bronkoskopi olası bir endobronşiyal lezyonun ekartasyonu amaçlı uygulanabilir. Bu inceleme olgumuzun işlemleri kabul etmemesi nedeniyle yapılamadı.

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğerde belirgin düzeyde perfüzyonda azalma ile birlikte ventilasyon fazında da gaz alışverişinde azalma gözlenir. Akciğerdeki perfüzyon defekti, pulmoner damarların periferik kısımlarının gelişiminin geri kalmasının bir sonucudur (12). Olgumuzun akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde, sol akciğer alt lob ile lingulada perfüzyon defektleri ile beraber bu alanlarda ventilasyon defektleri izlendi.

Teşhisi doğrulayan klasik triad tanımlanmıştır:

1. Göğüs röntgeni ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide küçük ipsilateral hilus ile tek taraflı hiperlüsen akciğeri ve ekspirasyonda hava hapsi
2. Etkilenen akciğerin ventilasyonunda yaygın azalma
3. Anjiyografide aynı taraflı budanmış ağaç görünümü veya ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğerin perfüzyonunda azalma (13).

Olgumuzda tek taraflı hiperlüsen akciğer görünümü olması, ipsilateral pulmoner arter ve hiler bölgenin küçük izlenmesi, etkilenen akciğer perfüzyonunda azalma ve perfüzyon bozukluğu olan alanlarda ventilasyon azalmasının da eşlik etmesi nedeniyle SJMS tanısı konulmuştur.

SJMS olgularına tanı konulamadığı zaman uygun olmayan tedavilerin verildiği gözlenmiştir. Bu hastalar çoğunlukla Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, astım gibi tanıları alabilmekte ve uygulanan tedavilere sekonder rekürren akciğer enfeksiyonlarına zemin hazırlanabilmektedir. Nadiren de olsa pnömotoraks tanısı alıp göğüs tüpü takılan olgular da mevcuttur (3).

SJMS olguları genellikle tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının tedavisi ve influenza ile pnömokok aşılarının uygulanmasıyla enfeksiyonları önlemeyi içeren konservatif yaklaşımla takip/televizyon edilmektedir. Ayrıca literatürde segmentektomi, lobektomi veya pnömonektomi yapılan az sayıda olgu raporları bulunmaktadır (14). Olgumuz influenza ve pnömokok aşılarını yaptırmayı önerilerek klinik takibe alındı.

## SONUÇ

SJMS nadir görülen bir hastalık olması, asemptomatik ya da spesifik olmayan semptomlarla polikliniğe başvuran hastalarda çekilen akciğer grafisinde hiperlüsen görünüm izlenmesi halinde öntanımlar arasında bulunması gerekliliği vurgulamak amaçlı olgumuzu sunduk.

## BİLDİRİMLER

**Etik Onay:** Olgu sunumu olması nedeniyle hastadan yazılı onam alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.


**Finansal Destek:** Herhangi bir kişi ya da kurumdan finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- 1.Şahin Ü, Öztürk Ö, Songör N. Swyer James (Macleod) Sendromu (Bir Olgu Nedeniyle). SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2010; 17(2): 27-30 DOI:10.17343/sdutfd.98342
- 2.Keskin M, Polat G, Karadeniz G, Yalnız G, Ayrancı A. Swyer-James-Macleod Syndrome: Cause Of Unilateral Hyperlucency, A Rare Case Report. Göğüs Hastanesi Dergisi. 2019; 33(1): 55-59
- 3.Sulaiman A, Cavaille A, Vaunois B, Tiffet O. Swyer-JamesMacLeod syndrome; repeated chest drainages in a patient misdiagnosed with pneumothorax. Interact CardioVasc Thorac Surg 2009; 8: 482-484 DOI:10.1510/icvts.2008.197566
- 4.Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. Thorax 1953; 8(2):133-136 DOI:10.1136/thx.8.2.133
- 5.Macleod WM. Abnormal transradiancy of one lung. Thorax 1954;9(2):147-153 DOI:10.1136/thx.9.2.147
- 6.Aydemir Y. Egzersiz Dispnesinin Nadir Bir Nedeni: Swyer-James Sendromu Selçuk Tıp Derg 2014;30(3): 131-133
- 7.Çimen DA, Ekici A, Bulcun E, Ekici M. Bronşektazili Bir Hastada Gecikmiş Tanı: Swyer-James-Macleod Sendromu. Respir Case Rep. 2013;2(1): 39-43 DOI:10.5505/respircase.2013.14622
- 8.Bonmati LM, Perales FR, Catala F, Mata JM, Calonge E. CT findings in Swyer-James syndrome. Radiology 1989; 172(2):477-480 DOI:10.1148/radiology.172.2.2748829
- 9.Chevrolet JC, Junod AF. Characteristics of respiratory functional involvement in MacLeod's syndrome (or Swyer-James syndrome). Schweiz Med Wochenschr 1987;117(48):1902-1909
- 10.Stern EJ, Samples TL. Dynamic ultrafast high resolution CT findings in a case of Swyer-James syndrome. Pediatr Radiol 1992; 22: 350-352 DOI:10.1007/BF02016254
- 11.Aksoy E, Aktaş O, Tokgöz F, Kongar N, Gökşenoğlu N, Bodur Y ve ark. Cases Diagnosed with Swyer James Macleod Syndrome in Adulthood Turk Thorac J 2015; 16: 36-42 DOI:10.5152/ttd.2014.4052
- 12.Balbay Ö, Bilgin C, Yügünt İ, Yağlı HC. Swyer-James (Mac Leod) Sendromu-Olgu Sunumu Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 3: 32-34
- 13.Lucas de Silva PS, Lopes R, Neo HM. Swyer-James-MacLeod syndrome in a surgically treated child: a case report and brief literature review. J. Pediatr. Surg. 2012;47(2):e17–e22.
14. Turcu DV, Dupa SC, Turcanu A, Mihaescu T. A Case of Unilateral Hyperlucency of the Lung: a Rare Adult Occurrence of Swyer-James-MacLeod Syndrome. Maedica 2018;13(2):143-146. DOI:10.26574/maedica.2018.13.2.143

# Cutaneous manifestation of COVID-19: A case report

COVID-19 cilt bulguları : Vaka sunumu

 Deniz Gezer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M.D. Spec., Mersin City Training and Research Hospital, Unit of Internal Medicine Clinic, Mersin, Turkey.

## ABSTRACT

COVID-19 disease caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) results in several manifestations involving the lungs, upper respiratory tract, gastrointestinal tract, and hematological system. During the ongoing COVID-19 pandemic, skin lesions were observed. These lesions resolve rapidly on treatment with corticoid creams and antihistamines. In this report, we present a case of COVID-19 with cutaneous manifestations.

**Keywords:** COVID-19, skin, maculopapular lesion, SARS-CoV-2 infection

**Sorumlu Yazar:** Deniz Gezer,  
M.D. Spec., Mersin City Training and  
Research Hospital, Unit of Internal  
Medicine Clinic, Mersin, Turkey.  
E-mail: [drdenizgezer@gmail.com](mailto:drdenizgezer@gmail.com)  
Telefon: +90 505 277 21 28

**Başvuru Tarihi:** 27.01.2022

**Kabul Tarihi:** 23.02.2022

**Yayınlanma Tarihi:** 28.02.2022

**Atıf İçin:** Deniz Gezer, Cutaneous  
manifestation of COVID-19:  
A case report, 2022;6(1):29-31.

## Öz

Yeni koronavirüsün (COVID-19) neden olduğu hastalık akciğerleri, üst solunum yollarını, gastrointestinal sistemi etkileyen ve hematolojik bozukluklar gibi birçok sistemik belirtisi vardır. Pandeminin gelişmesiyle birlikte cilt lezyonları da gözlemlendi. Bu lezyonlar kortikoid kremler ve antihistaminiklerle hızlıca gerilemektedir. Bu yazıda, cilt bulguları görülen bir COVID-19 olgusu sunmaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; deri; makulopaapüler lezyon; SARS-CoV-2 enfeksiyonu

## INTRODUCTION

The coronavirus disease (COVID-19) appeared first in China in patients presenting a form of pneumonia of unknown etiology, including other symptoms such as dry cough, sore throat, and diarrhea. The etiologic agent was identified as an RNA virus belonging to the *Coronaviridae* family and was later named SARS-CoV-2 (1).

Cutaneous manifestations that develop during the course of viral diseases are well defined, and these manifestations have diagnostic and prognostic value (2). Cutaneous lesions associated with COVID-19 infection (SARS-CoV-2) have begun to be reported in the literature worldwide during the ongoing pandemic (3).

In a study conducted by Recalcati et al. on 88 patients from Italy, cutaneous manifestations were observed in 18 patients (20.4%), which included erythematous rash (14 patients), urticaria (3 patients), and varicella-like vesicular exanthem (1 patient) (4).

With increasing number of cases worldwide, the diversity in the clinical manifestations of the disease has begun to be reported, with various cutaneous manifestations being observed in individuals with COVID-19 infection. In this report, a case of COVID-19 with cutaneous manifestations is presented.

## CASE REPORT

A 14-year-old female patient was admitted in the emergency department of our hospital with complaints of fever of 38.5°C, cough, and weakness since 4 days prior to admission. The patient's mother and two brothers also complained of fatigue. Computed tomography of the patient's thorax revealed a 0.5 × 0.5 cm focal ground-glass opacity in the subpleural area of the left lung superior lobe, which was compatible with that of COVID-19 disease. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis of the swab sample obtained from the oropharynx and nasopharynx of the patient revealed that the patient was SARS-CoV-2-positive (Delta mutation).

Paracetamol was given to the patient because she had fever. The patient and family history were unremarkable. On physical examination, diffuse, sharply demarcated, and erythematous macules and papules, which appeared to be confluent, were identified in the upper extremities (Figure 1). No findings were observed in the trunk, lower extremities, and mucous membranes. It was learned that the rash started appearing 3 days after the onset of fever.

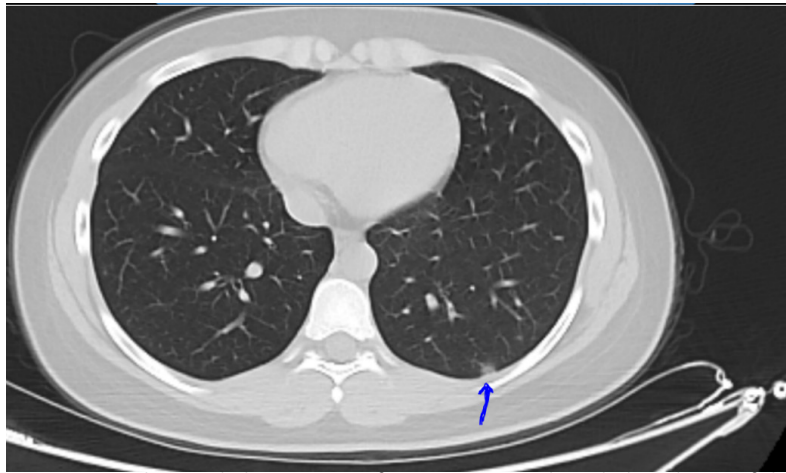
Laboratory examinations revealed the following values: white blood cells 6.2 (4.5–11) K/ $\mu$ L, hemoglobin 16 (12–16) g/dl, lymphocytes 2.68 (0.60–3.40) K/ $\mu$ L, eosinophils 0.002 (0.0–0.7) K/ $\mu$ L, platelets 164000(150000-450000) K/ $\mu$ L, Lactate dehydrogenase 207 (0–247) U/L, sodium 141.8 (132–146) mmol/L, potassium 5.35 (3.5–5.5) mmol/L, calcium 9.42 (8.7–10.4) mg/dL, urea 25 (20–50) mg/dL, creatinine 0.73 (0.5–1.1) mg/dL, D-dimer 0.46 (<0.46) mg/L, ferritin 31.4  $\mu$ g/L, procalcitonin <0.01 (0–0.09) ng/ml, C-reactive protein <0.29 (0–0.8) mg/dl.

Diflucortolone valerate/chlorquinaldol cream was administered locally to the patient. The lesions disappeared on day 3 and RT-PCR test performed on day 10 revealed that the patient was SARS-CoV-2-negative.

Written consent was obtained from the patient's parents, indicating that the medical data could be published.



**Figure 1.** Diffuse, sharply demarcated, and erythematous macules and papules appearing to be confluent as observed in the patient's upper extremities



**Figure 2.** Focal ground-glass opacity of 0.5 × 0.5 cm in the subpleural area of the left lung superior lobe

## DISCUSSION

The most common symptoms of COVID-19 disease are fever, cough, and shortness of breath; and cutaneous manifestations along with several different symptoms can also be observed (5). In a study that evaluated 140 patients with COVID-19 in Wuhan, the incidence of rash was reported as 1.4% (6).

The reported prevalence of cutaneous manifestations associated with COVID-19 varies globally; it is found to be 0.2% in China, 5.5%–7.25% in India, and 20.4% in Italy. The morphological characteristics of cutaneous manifestations in patients with COVID-19 also differ geographically (7).

A literature review on COVID-19 cutaneous manifestations by Sachdeva et al. reported that the most common cutaneous manifestation was maculopapular exanthema (morbilliform), presenting in 36.1% (26/72) patients. Other cutaneous manifestations presenting in patients reported in the review were as follows: papulovesicular rash 34.7% (25/72), urticaria 9.7% (7/72), painful acral red-purple papules 15.3% (11/72), livedo reticularis lesions 2.8% (2/72), and petechiae 1.4% (1/72). Skin lesions developed prior to the onset of respiratory symptoms or the diagnosis of COVID-19 in 12.5% (9/72) patients, and the lesions spontaneously resolved within 10 days in all patients. Most studies have not reported an association between the severity of COVID-19 and skin lesions (8).

Based on our findings and a review of the literature available, we assume that cutaneous manifestations, albeit in a low rate, may present in patients with COVID-19 without being associated with poor prognosis. Diagnosis is facilitated by the presence of other symptoms, patient history, and RT-PCR testing. Further studies are required to better understand the effects of COVID-19 on the skin.

## BİLDİRİMLER

**Ethical Declaration:** Written consent was obtained from the patient's parents, indicating that the medical data could be published.

**Financial Support:** There is no financial support.

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG et al. (2020) A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 395(10223):470-473
2. Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020.
3. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C et al. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 2020;10:e13549.
4. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e212-e213
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
6. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;00:1–12.
7. See WT, Yew CT, Choon CO. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review, *JAAD International*, Volume 2, 2021, Pages 119-133, ISSN 2666-3287
8. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020; 98:75-81.