

CİLT / VOLUME 22
SAYI / ISSUE 1
MART / MARCH 2024

DERLEME / REVIEW

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonunda İlaç ve Doz Optimizasyonu
Medication and Dose Optimization in Extracorporeal Membrane Oxygenation
Nadir Yalçın, Mehmet Akkaya, Kutay Demirkan

1

ORIGINAL RESEARCHES / ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Yoğun Bakım Doktorlarının Yurt Dışı Tecrübeleri ve İstekleri
Overseas Experience and Requests in Intensive Care Doctors

Pınar Ayvat, Hülya Türkan, İlke Dolgun, Aykut Sarıtaş, Aslan Zafer Atılğan, Fethi Gül, Oktay Demirkıran

15

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Stafilokoklarda Antimikrobiyal Direnç: 4 Yıllık Değerlendirme

Antimicrobial Resistance in Staphylococci Isolated From Various Clinical Specimens of Inpatients in Intensive Care Units: A 4-year Evaluation
Zerife Orhan, Arzu Kayış, Burak Küçük, Adem Doğaner, Murat Aral

24

Main Factors Regarding Pressure Injury in Intensive Care Unit Patients and the Effects of Nursing Interventions
Yoğun Bakım Hastalarında Basınç Yaralanmalarını Etkileyen Temel Faktörler ve Hemşirelik Müdahalelerinin Etkileri
Selver Gökdemir, Manar Aslan

31

Yoğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Hekimlerin Resüsitasyon Sonrası Bakım ile İlgili Uygulamalarının Değerlendirilmesi
Evaluation of Post-resuscitation Care Practices of Physicians Working in Intensive Care Units

Sibel Özcan, Handan Birbiçer, Pelin Karaaslan, Gönül Tezcan Keleş, Mahmut Alp Karahan

41

A Prediction Model for Severe COVID-19 Infection and Intensive Care Unit Admission in Pregnant Women
Gebe Kadınlarda Ağır COVID-19 Enfeksiyonu ve Yoğun Bakım Ünitesine Kabul için Bir Tahmin Modeli
İsa Kılıç, Handan Ankaralı, Gültekin Adanaş Aydın, Serhat Ünal, Hilal Gülsüm Turan Özsoy

50

Yoğun Bakım Alanında SCI/SCI-E'de İndekslenen Dergilerde Türkiye Kaynaklı Yayınlar: Bibliyografik Bir Analiz
Turkish Publications in SCI/SCI-E Indexed Journals in the Field of Intensive Care: A Bibliographic Analysis
Sibel Büyükçoban, Volkan Hancı, Şule Özbilgin, Düriye Gül İnal

62

How Long Should the Prone Position be Applied in the Treatment of SARS-CoV-2 ARDS?
SARS-CoV-2 ARDS Tedavisinde Yüzüstü Pozisyon Ne Kadar Süre Uygulanmalıdır?

Tuğba Yücel, Sinan Aşar, Canberk Çetinel, Aylin Parmaksız, Yasemin Tekdöş Şeker, Zafer Çukurova

74

Effect of Music Therapy and Sound Isolation on the Comfort of Mechanically Ventilated Patients
Mekanik Ventilasyon Desteğinde Olan Hastalarda Müzik Terapi ve Ses İzolasyonunun Konfora Etkisi
Sinem Çalışkan, Esra Akın, Mehmet Uyar

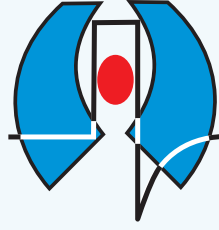
83

CASE REPORT / OLGU SUNUMU

A Life-threatening Adverse Effect of Taurine-containing Energy Drink: Thrombocytopenia
Taurin İçeren Enerji İçeceği'nin Hayatı Tehdit Eden Yan Etkisi: Trombositopeni

Erhan Özyurt, Hakan Parlak, Kerem İnanoğlu, Nilgün Kavrut Öztürk, Sadık Özmen

92



İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Tuğhan Utku

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Genel Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Editör / Editor

Perihan Ergin Özcan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: pergin@istanbul.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7986-4984

Yardımcı Editör / Associate Editor

Ozan Akça

University of Louisville

E-posta: ozan.akca@louisville.edu

Birgül Y. Büyükkıdan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: birgulby@yahoo.com

Murat Yılmaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: muryigit@yahoo.com

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Türk Yoğun Bakım Derneği

İnönü Cad., Işık Apt., No: 53 Kat: 4 Gümüşsuyu, 34437 Taksim, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

URL: <http://www.yogunbakimderg.com>

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Yoğun Bakım Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of Intensive Care. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden.
The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Yayın Kurulu / Editorial Board

Gökhan Aygün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Agop Çıtak

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul Türkiye

Antonio Esquinas

Meseguer Hastanesi Morales, Yoğun Bakım Ünitesi, Murcia, İspanya

Can İnce

Akademik Tıp Merkezi, Translasyonel Fizyoloji Anabilim Dalı, Amsterdam,
Hollanda

Ferda Kahveci

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Zühal Karakurt

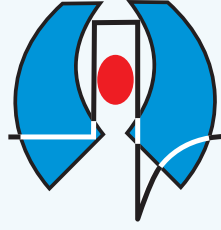
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Joseph Kesecioğlu

Utrecht Üniversitesi Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,
Utrecht, Hollanda

Zsolt Molnar

Szeged Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Szeged, Macaristan



Derginin "Amaç ve Kapsam", "Yazarlara Bilgi" ve "Yayın Etiği" konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://www.turkishjic.org/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, "şeffaf olma ilkeleri ve akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Türk Yoğun Bakım Dergisi, **Emerging Sources Citation Index (ESCI)**, **ProQuest Health & Medical Complete**, **EBSCO Database**, **Gale**, **CINAHL**, **Tübitak/Ulakbim**, **Türk Tıp Dizini**, **Türkiye Atf Dizini**, **Hinari**, **GOALI**, **ARDI**, **OARE**, **AGORA**, **J-Gate**, **IdealOnline**, **Embase** ve **Türk Medline**'da indekslenmektedir.

Dergi elektronik olarak yayınlanmaktadır.

İmtiyaz Sahibi: Türk Yoğun Bakım Derneği Adına Tuğhan UTKU

Baş Editör: Perihan ERGİN ÖZCAN

Please refer to the journal's webpage (<https://www.turkishjic.org/>) for "Aims and Scope", "Instructions to Authors" and "Ethical Policy".

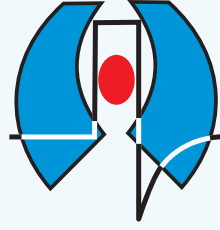
The editorial and publication process of the Turkish Journal of Intensive Care are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

Turkish Journal of Intensive Care is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI)**, **ProQuest Health & Medical Complete**, **EBSCO Database**, **Gale**, **CINAHL**, **Tübitak/Ulakbim Turkish Medical Database**, **Turkiye Citation Index**, **Hinari**, **GOALI**, **ARDI**, **OARE**, **AGORA**, **J-Gate**, **IdealOnline**, **Embase** and **Türk Medline**.

The journal is published electronically.

Owner: Tuğhan UTKU on Behalf of Turkish Society of Intensive Care

Responsible Manager: Perihan ERGİN ÖZCAN



İÇİNDEKİLER/CONTENTS

DERLEME / REVIEW

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonunda İlaç ve Doz Optimizasyonu

Medication and Dose Optimization in Extracorporeal Membrane Oxygenation

Nadir Yalçın, Mehmet Akkaya, Kutay Demirkan

1

ORIGINAL RESEARCHES / ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Yoğun Bakım Doktorlarının Yurt Dışı Tecrübeleri ve İstekleri

Overseas Experience and Requests in Intensive Care Doctors

Pınar Ayvat, Hülya Türkan, İlke Dolğun, Aykut Sarıtaş, Aslan Zafer Atılğan, Fethi Gül, Oktay Demirkıran

15

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Stafilokoklarda Antimikrobiyal Direnç: 4 Yıllık Değerlendirme

Antimicrobial Resistance in Staphylococci Isolated From Various Clinical Specimens of Inpatients in Intensive Care Units: A 4-year Evaluation

Zerife Orhan, Arzu Kayış, Burak Küçük, Adem Doğaner, Murat Aral

24

Main Factors Regarding Pressure Injury in Intensive Care Unit Patients and the Effects of Nursing Interventions

Yoğun Bakım Hastalarında Basınç Yaralanmalarını Etkileyen Temel Faktörler ve Hemşirelik Müdahalelerinin Etkileri

Selver Gökdemir, Manar Aslan

31

Yoğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Hekimlerin Resüsitasyon Sonrası Bakım ile İlgili Uygulamalarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Post-resuscitation Care Practices of Physicians Working in Intensive Care Units

Sibel Özcan, Handan Birbiçer, Pelin Karaaslan, Gönül Tezcan Keleş, Mahmut Alp Karahan

41

A Prediction Model for Severe COVID-19 Infection and Intensive Care Unit Admission in Pregnant Women

Gebe Kadınlarda Ağır COVID-19 Enfeksiyonu ve Yoğun Bakım Ünitesine Kabul için Bir Tahmin Modeli

İsa Kılıç, Handan Ankaralı, Gültekin Adanaş Aydın, Serhat Ünal, Hilal Gülsüm Turan Özsoy

50

Yoğun Bakım Alanında SCI/SCI-E'de İndekslenen Dergilerde Türkiye Kaynaklı Yayınlar: Bibliyografik Bir Analiz

Turkish Publications in SCI/SCI-E Indexed Journals in the Field of Intensive Care: A Bibliographic Analysis

Sibel Büyükköban, Volkan Hancı, Şule Özbilgin, Düriye Gül İnal

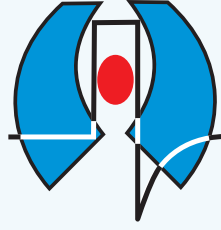
62

How Long Should the Prone Position be Applied in the Treatment of SARS-CoV-2 ARDS?

SARS-CoV-2 ARDS Tedavisinde Yüzüstü Pozisyon Ne Kadar Süre Uygulanmalıdır?

Tuğba Yücel, Sinan Aşar, Canberk Çetinel, Aylin Parmaksız, Yasemin Tekdöş Şeker, Zafer Çukurova

74



İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Effect of Music Therapy and Sound Isolation on the Comfort of Mechanically Ventilated Patients

Mekanik Ventilasyon Desteğinde Olan Hastalarda Müzik Terapi ve Ses İzolasyonunun Konfora Etkisi

Sinem Çalışkan, Esra Akın, Mehmet Uyar

83

CASE REPORT / OLGU SUNUMU

A Life-threatening Adverse Effect of Taurine-containing Energy Drink: Thrombocytopenia

Taurin İçeren Enerji İçeceği'nin Hayatı Tehdit Eden Yan Etkisi: Trombositopeni

Erhan Özyurt, Hakan Parlak, Kerem İnanoğlu, Nilgün Kavrut Öztürk, Sadık Özmen

92



© Nadir Yalçın,
© Mehmet Akkaya,
© Kutay Demirkan

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonunda İlaç ve Doz Optimizasyonu

Medication and Dose Optimization in Extracorporeal Membrane Oxygenation

Geliş Tarihi/Received : 28.11.2023
Kabul Tarihi/Accepted : 08.02.2024

Nadir Yalçın, Kutay Demirkan
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Akkaya
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Nadir Yalçın, (✉),
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta : nadir.yalcin@hacettepe.edu.tr
Tel. : +90 312 305 20 43
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-2280-8727

ÖZ Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), dolaşım içindeki kan hacmini artırarak kapiller sızıntıya yol açmakta ve geçici olarak böbrek fonksiyonunu değiştirmektedir. Bu nedenle, bu durum ilaç farmakokinetiğini etkileyebilir. Bu derlemede veno-arteriyel ve venovenöz ECMO'da farmakokinetiği ve farmakodinamiği etkileyen faktörler, ECMO devresinde oluşabilen ilaç kayıplarının sebepleri, ilaçların fizikokimyasal parametrelerinin ECMO devresindeki etkileri ve ECMO ile değişebilen doz optimizasyonu hakkında literatürde yer alan çalışmalardan bir derleme oluşturulmuştur. ECMO'nun sınırlamaları, endikasyonları ve komplikasyonları hakkında bildirilen verilere de değinilmiştir. ECMO'nun koronavirüs hastalığı-2019 pandemisindeki sınırlı kullanımı, bildirilen olgulardaki kullanımı ve genellikle hangi semptomların tedavisine destek amacıyla kullanıldığı belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, ECMO devresi, ilaç, farmakokinetik, farmakodinamik, doz ayarlama

ABSTRACT Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) increases circulating volume of distribution, leading to capillary leakage and temporarily altering renal function. Therefore, this may affect pharmacokinetics. In this review, factors affecting pharmacokinetics and pharmacodynamics in veno-arterial and venovenous ECMO, the causes of drug sequestration that may occur in the ECMO circuit, the effects of physicochemical parameters of drugs in the ECMO circuit, and ECMO-variable dose optimization have been reviewed from the studies in the current literature. Data reported on the limitations, indications and complications of ECMO are also mentioned. The limited use of ECMO in the coronavirus disease-2019 pandemic, its use in reported cases, and which symptoms it is usually used to support the treatment of are described.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO circuit, drug, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose adjustment

Giriş

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) genellikle akciğer ve kardiyovasküler sistemlerin işlevlerinde, yetersizliğin olduğu durumlarda kullanılan ve bu sistemlerin hayati işlevini yerine getirmek için kullanılan bir tekniktir (1). ECMO'nun kardiyovasküler cerrahi operasyonlar ve yaşamı tehdit eden bazı hastalıklar sonrasında destekleyici tedavi olarak kullanıldığı bildirilmiş ve kaydedilmiştir. ECMO kullanımında en uygun hastaya, en uygun ECMO yönteminin seçimi klinik açıdan oldukça önemlidir. ECMO'nun radikal bir çözüm olmadığı ve destekleyici tedavi sınıfında olduğu bilinmektedir (2). İki tip ECMO tekniği bulunmaktadır. Bunlar veno-venöz ve veno-arteriyel ECMO'dur (VA-ECMO).

Özellikle geçmişte ECMO'nun çocuk ve yenidoğanlarda kullanımının daha fazla olduğu ve ciddi semptomlarda tedavi başarısı gösterdiği bilinirken, pediatrik hastalardaki başarısına erişkinlerde henüz istenen seviyede ulaşamadığı bilinmektedir (3).

Bu çalışmada ECMO'nun pediatrik ve yetişkinlerde kullanımı, ECMO'da ilaç kullanımı, kullanılan ilaçların farmakokinetik (FK) özellikleri, normal ilaç kullanımına göre FK farklılıklar, kullanılan ilaçların farmakodinamiği, normal ilaç kullanımına göre farmakodinamik farklılıklar, kullanılan ilaçlarda optimum doz seçiminin nasıl belirlendiği, bu doz seçimlerinin normal doz seçiminden farkı gibi konu başlıklarını içeren literatür taraması yapılmıştır. Ayrıca ECMO'nun koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinde kullanımı ve



COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

İlaç Farmakokinetiğindeki Değişimleri Etkileyen Faktörler

ECMO kullanımı sırasında ilaç FK'sini etkileyebilecek çeşitli faktörler yer almaktadır. Temel olarak bu faktörler devre, ilaç ve hasta kaynaklı olmak üzere üç temel başlık altında incelenebilir. Bu faktörlerin incelenip çözümlenmesi FK değişimlerini anlamak ve optimal dozu seçebilmek adına önem arz etmektedir (4).

Devre Kaynaklı Faktörler

Bir ECMO devresi temel olarak membran oksijenatör, iletim boruları, görüntüleme monitörleri, tüpler ve kritik durumlar için kullanılan alarmlar olmak üzere birçok elemandan oluşmaktadır. Birçok eleman olması ilacın tutulum göstereceği yüzeylerinde fazla olmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı ilaç geniş yüzey alanlarına temas ederek bu alanlarda ilacın sekestrasyonu (tutulmuş) meydana gelmekte ve ilaçta etkinlik azalması gözlemlenmektedir. Bu etkileşimlerdeki kayıp serum konsantrasyonunu etkilediğinden doz optimizasyonu açısından devre elemanlarında meydana gelen bu ilaç sekestrasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Hücre dışında oluşturulan devrelerle yapılan çalışmalara göre, membran oksijenatörünün yapısı gereği geniş bir yüzey alanına sahip olduğu fakat ilaç sekestrasyonu açısından çok büyük kayıplar yaşanmadığı test edilmiş ve kaydedilmiştir. Bu çalışmalar genelleme açısından yeterli değildir, çünkü ilaç sınıflarının ve ilaçların yapısı birbirinden farklıdır ve membran oksijenatörleri ile etkileşimleri hakkında net veriler elde edilmemiştir. İlaç sekestrasyonu dışında devrenin nasıl hazırlandığı da ilaç FK'si üzerine etkili olabilecek diğer önemli bir bölümdür. Devrenin hazırlanmasında da devreye verilmek üzere hazırlanan çözeltiler ve bu çözeltilerin içerisine eklenen ilaçların türü, pH'si çözünme hızı, devreye verilen çözeltinin sıcaklığı ilaç FK'sini etkileyebilecek olası faktörlerdir. Fakat bu faktörlerle ilgili yeterince çalışma olmamasından dolayı net veriler elde edilememiştir. Genel olarak bu hazırlama çözeltilerinin ve devre hazırlanışının devredeki kan dolaşım hacmi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili çok net veriler henüz elde edilmemiş ve olası öngörülerde bulunulabilecek kadar yeterli ilaç türü ve sınıfında çalışma yapılmamıştır. Son olarak da devrenin daha önce kullanılmış olması ve yeni bir ECMO devresinin kullanımı ilacın FK'sinde bir değişikliğe sebep olabileceği bilinmektedir. Bu değişimin

eski devredeki elemanların belirli bir ilaç sekestrasyonu doygunluğuna eriştiğini, yeni devrenin ise bu doygunluğa ulaşana kadar bir sekestrasyon gösterebileceğini bu nedenle kararlı serum konsantrasyonunda azalma görülebileceğini ve bu durumun yeni bir doz optimizasyonu gerektirebileceği bilinmektedir (4-7).

İlaç Kaynaklı Faktörler

İlaçların FK özellikleri üzerine etkili birçok faktör vardır. Bunlar ilacın karakterizasyonu ile ilgili olan ve reaksiyonlarda belirleyici olan fizikokimyasal özelliklerin bütünüdür. Bunun yanında fizikokimyasal özellikleri olarak ilacın moleküler yapısı, kimyasal yapısı, lipofilik ve hidrofilik özelliği, proteine bağlanma oranı, pH'si gibi birçok parametre vardır. Fakat ECMO'da FK üzerine önemli etkileri olan parametreler sınırlıdır, bunun nedeni olarak bütün parametrelerle ilgili çok fazla veri ve çalışma olmaması gösterilebilmektedir. ECMO'da ilacın FK özellikleri üzerine önemli etkisi olan ve ilaç sekestrasyonunda gösterdiği etki ile bunu sağlayan parametreler olarak ilacın lipofilik ve proteine bağlanma özelliği gösterilebilmektedir (4,5).

İlacın lipofilisitesi üzerine bir değerlendirme veya sonuca ulaşmak için öncelikle ilacın lipofilisitesini belirleyen logP değerinin bilinmesi gerekmektedir. LogP değerinin sıfırın üstünde olduğu ve artış gösterdiği durumda ilacın lipofilik özelliğinin baskın olduğu ve bu baskınlığın arttığı görülmektedir. İlaçların lipofilisitesi üzerine yapılan çalışmalar ve elde edilen veriler doğrultusunda lipofilisitesi yüksek olan ilaçların ECMO devresinde daha fazla sekestrasyona uğradığı ve belli bir süre sonunda ilacın tamamına yakın bir oranda kayba uğradığı kaydedildi. Bu çalışmaların daha sonra birçok türde ilaç üzerinde yapıldığı fakat lipofilisitesi düşük olan yani hidrofilik özellikte olan ilaçların ECMO devresinde belli sürelerde çok az sekestrasyona uğradığı ve neredeyse kayıpsız bir şekilde devrenin sonlandırıldığı belirtilmiştir. Bu sekestrasyonun sebebi ise çok net bir şekilde belirtilmemiş fakat devre elemanlarının organik yapıda maddelerden oluştuğu ve lipofilik özellikte olan ilaçların organik maddelerle daha iyi bağlanma ve çözünürlük göstermesine bağlı olduğu tahmin edilmektedir (6).

Bir diğer önemli olan parametre ise proteine bağlanma oranıdır. Protein bağlanma oranının ECMO'da oluşan ilaç sekestrasyonuna önemli bir oranda etkisi olduğu düşünülmüyor çünkü proteine bağlanma özelliği iyi olan ilaçların ECMO devresinde yüksek sekestrasyon gösterdiği, bu nedenle ilaç kaybı noktasında önemli bir parametre olduğu bilinmektedir.

Yapılan çalışmalar doğrultusunda lipofilik özelliği yaklaşık olarak birbirinin aynısı olan iki farklı ilacın (siprofloksasin ve tiopenton) ECMO devresinde uğradığı sekestrasyon oranlarına göre proteine güçlü oranda bağlanabilen (tiopenton) ilacın çok yüksek oranda bir sekestrasyona uğradığı, proteine bağlanma gücü zayıf olan ilacın (siprofloksasin) ise çok küçük sayılabilecek bir oranda sekestrasyona uğradığı kaydedilmiştir. Bu önemli parametrelerin olası sekestrasyonlar için ne kadar doğru bilgi ve tahmin şansı verdiği tam kestirilememiş fakat literatüre katkı sunma açısından önemli olduğu da unutulmamalıdır (7).

Hasta Kaynaklı Faktörler

ECMO'da ilaç FK'sini etkileyebilecek önemli hasta kaynaklı parametreler bulunmaktadır. Çünkü hastaların bedensel sağlık durumları ve organ fonksiyonu dahil olmak üzere birçok faktör hastanın yaşına, cinsiyetine, kilosuna, ırkına, madde kullanımına gibi birçok duruma göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle bu faktörlerin ilacın FK'sindeki etkisini net olarak belirleyebilmek mümkün olmayabilir, fakat hastanın durumu göz önüne alınarak olası sonuçlar hakkında tahminde bulunmak mümkündür. Örneğin; diğer parametreleri benzer olan vücut yağ oranları birbirinden farklı olan iki hasta ele alınacak olursa, bu hastalara verilecek lipofilitesi yüksek olan bir ilacın hastalardaki ilaç FK'si ve etki süresinin birbirinden farklı olması beklenmektedir. Çünkü ilacın hücrelerde tutulma süresi ve çözünürlüğü birbirinden farklıdır. Bir diğer önemli nokta ise ilacın metabolize olduğu organın hastada işlevini tam olarak yapamaması veya eksik yapması durumudur. Bu durumda hasta ilaçtan istenen terapötik etkiyi görememekte ve toksik veya istenmeyen etkilere maruz kalabilmektedir (6,7).

ECMO'da İlaç Kullanımı

Antimikrobiyal İlaçlar

ECMO tedavisi sırasında oldukça sık kullanılan ve çeşitli *in vitro* ve *in vivo* olarak ilacın FK'si ve doz ayarlaması üzerine çalışmalar yapılan bir ilaç grubudur. Bu çalışmalar sonucunda terapötik ve toksik dozlarla ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir (4).

Antiviral İlaçlar

Oseltamivir

Halk arasında domuz gribi olarak bilinen H1N1 pandemisinin ortaya çıktığı 2009-2010 yılları, hastalığın

semptomlarından biri olan akut şiddetli solunum sıkıntısının olduğu ve bu semptom nedeniyle ECMO'ya başvuru olan bir dönemdir. Fakat o dönemde ECMO kullanımı çok popüler olmadığından pandemi tedavisinde kullanılan oseltamivirin ECMO'daki FK'si ve doz uygunluğu konusunda pek veri kaydedilmemiştir (4,8).

Bu verilerin elde edilmesi amacıyla ECMO alan bazı hastalarda birtakım çalışmalar yapıldığı belirtilmiştir. Bu çalışmalarda ilaç FK'si üzerine etkili parametreler; ortalama serum konsantrasyonları, maksimum konsantrasyon (Cmax), zamana göre çizilen eğri altında kalan alan (EAA) ve dağılım hacmidir. Yapılan çalışmalarda ECMO alan hastalardan oluşan bir gruba terapötik doz oseltamivirin oral olarak verildiği diğer gruba ise normal dozun iki katı kadar bir doz uygulandığı bilinmektedir. Bu uygulamalarda yüksek doz oseltamivir uygulanan hastalarda bir haftalık takibin sonucunda oseltamivir metabolitleri için EAA ve Cmax'ın yüksek çıktığı sonucuna ulaşıldığı bilinmektedir. ECMO ile normal doz (75 mg) uygulanan hastalarda da EAA ve Cmax'da ECMO almayan hastalara göre daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Bunun sebebi ise ECMO alan hastalarda klirensin ECMO almayan hastalara göre daha uzun sürmesidir. Bu verilere bağlı olarak, oseltamivir için ECMO alan hastalarda özel bir doz ayarlaması veya doz artışı gerekmediği öngörülmektedir. Fakat oseltamivir oral yolla hastalara uygulandığından dolayı hastanın gastrointestinal sisteminde (GIS), ECMO uygulanmadan önce ya da uygulanırken oseltamivirin emiliminde ve metabolizasyonunda değişiklik tespit edildiği durumlarda doz ayarlanması gerekmektedir. Aksi takdirde uygulanan doz, minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) altında kalabilmektedir (5,6).

Peramivir

2009'da ortaya çıkan influenza pandemisinde kullanılmış olan güçlü bir antiviral ilaç olan peramivir, oseltamivirin etkisiz olduğu olgularda parenteral olarak kullanılmıştır. Türkiye'de yer almayan bu ilacın ECMO'da kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. Fakat bu çalışmalar çocuklarda yapılmış olup erişkinlere dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda ise istenen serum konsantrasyonlarının elde edilmesi için normal dozların üzerine çıktığı bildirilmiştir. Fakat çocuklarda kronik bir hastalığın olmadığı düşünülürse klinik çalışmaların yetersizliğinden dolayı erişkinler için bir doz tercihi yapabilmek oldukça zordur. Bu nedenle ECMO alan hastalarda yeterli veri olmadığından dolayı FK ve optimum doz konusunda bir yargıya varabilmek mümkün değildir (5).

Ribavirin

Ribavirinin ECMO'da kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma ve veri yer almaktadır. Yapılan çalışmalar çocuklarda yapılmış olup yetişkinler ile ilgili veriler öngörülerle sınırlıdır. Yapılan çalışmada ECMO alan bir yenidoğan hastada viral enfeksiyonun tedavisi için ribavirin kullanıldığı, aynı zamanda hastanın hemofiltrasyon tedavisi aldığı da bildirilmiştir. Bu sebeple normal dozun (6-10 mg/kg) 2 katı kadar bir doz uygulandığı kaydedilmiştir. İstenilen terapötik etki için uygulanan dozun yeterli olduğu bildirilmesine rağmen erişkinlere dair herhangi bir çalışma olmadığı için erişkin dozlaması ile ilgili bir tahmin de bulunulamamaktadır. Bununla birlikte hastanın hemofiltrasyon tedavisi de gördüğü göz önüne alınarak ECMO alan ve böbrek yetmezliği olmayan yenidoğan hastalarda bu dozun kullanılabileceği bildirilmiştir (5).

Gansiklovir

Gansiklovir daha önce yenidoğanlarda görülen viral enfeksiyonlara bağlı oluşan pnömoninin tedavisinde kullanılmıştır. ECMO alan yenidoğan hastalarda kullanımına dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte erişkin hastalar ile yapılan çok az sayıda çalışma vardır ve yeterli veri elde edilememiştir. Yenidoğan ve ECMO tedavisi alan hastalar ile yapılan çalışmalara göre; standart dozun üzerinde bir doz uygulanmış ve MİK elde edilmiştir. Bu elde edilen serum konsantrasyon değerlerinin hastada terapötik etki oluşturduğu bildirilmiştir. Günümüzde kullanılan standart dozun daha yüksek olduğu ve ECMO tedavisi alan hastaya uygulandığı takdirde hastanın izlem altına alınıp biyokimyasal laboratuvar bulgularının [kreatinin, kan-üre azotu, glomerül filtrasyon hızı (GFH) gibi] sürekli olarak incelenmesi gerektiği bildirilmiştir (5).

Glikopeptidler

Vankomisin

Vankomisin, metisiline direnç geliştiren Gram-pozitif bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara karşı kullanılan bir ilaçtır. Gram-negatif bakterilere karşı etkili değildir. Genellikle *Staphylococcus aureus* türü bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisi için tercih edilmektedir. Terapötik etkinin oluşabilmesi için EAA'nın MİK'ye oranı 400 ve üzerinde olması gerektiği bilinmektedir. Bununla birlikte serum vadi konsantrasyonunun da 15-20 mg/L arasında olması önerilmektedir. Fakat hasta ECMO veya özellikle renal tedavi (ultrafiltrasyon, renal replasman gibi)

alıyorsa doz aralığının ve miktarının hasta odaklı yaklaşım ile değişebileceği belirtilmektedir (9). Vankomisin farmakokinetiği ve dozlama stratejisi üzerine bazı çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmalar net bir yol izlememize olanak sağlamamakla birlikte sadece öngörebilme açısından fikir verebilmektedir. Moffet ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmalara göre, vankomisinin EAA ve MİK değerlerini etkileyebilecek bazı parametreler vardır. İlk olarak vankomisinin itrahi böbreklerden gerçekleştiği için hastanın böbrek fonksiyonları ve böbrek ile ilgili aldığı tedaviler (renal replasman tedavisi, ultrafiltrasyon gibi) göz önüne alınarak bir doz stratejisi oluşturulmalıdır. Yapılmış çalışmalar ve literatür taramasına göre renal tedavi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki farklılıklardan dolayı (glomerül filtrasyon hızı, klirens gibi) vankomisinin vücuttan eliminasyonu farklı sürelerde gerçekleştiği ve serum vadi konsantrasyonlarında değişkenlik gösterebileceği göz önüne alınarak, terapötik etki için gereken dozların değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte pediatrik hastalarda renal gelişimin henüz tamamlanmadığı düşünülerek bir doz şeması oluşturulmalıdır. Bu çalışmaların sonucunda hastanın terapötik doz aralıklarında tutularak tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir. Bunun için belli sürelerde serum vadi konsantrasyonunun ölçülmesi ve hastanın sürekli izlenmesi önerilmektedir (10).

Ex vivo ve insan kanı ile hazırlanmış ECMO devresi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada vankomisinin logP değerinin düşük olması (-3,1) dolayısıyla hidrofilik yapıda olması, devrede çok az kayıp vermesine ve sekestrasyonun az olmasına neden olduğu belirtilmiştir. Fakat hiç kullanılmamış bir devrede yapılan çalışmada ise vankomisinin yaklaşık olarak 3'te 1 oranında bir kayıp verdiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte az kullanılmış (5 günlük) bir devrede ise vankomisinin çok az kayıp verdiği bildirilmiştir. Bu sonuç, ECMO devresindeki elemanların belli bir doygunluk seviyesine ulaştıktan sonra ilaç bağlama özelliğinde önemli bir derecede azalma olduğunu göstermiştir. Fakat çalışmaların tüm yaş gruplarında ve istenen yeterlilikte olmaması sonuçların netliğini etkilemektedir. Bu nedenle daha fazla çalışmanın yapılması ve daha kesin veriler elde edilmesi gerekmektedir (11).

Teikoplanin

Teikoplanin yüksek oranda proteine bağlanma özelliği gösteren ve düşük logP değerine sahip hidrofilik özellikte bir glikopeptid antibiyotiktir. Vücuttan itrahi büyük oranda böbrek tarafından sağlanmaktadır. Yapılmış olan çalışmalar doğrultusunda hastaların ECMO almadan önceki ve sonraki

durumları değerlendirilmiştir. Bu hastaların sürekli renal replasman tedavisi aldığı da belirtilmiştir. Bu çalışmalarda teikoplaninin merkezi dağılımının ECMO sırasında 3'te 1 oranında düştüğü kaydedilmiştir. Bu nedenle ECMO sırasında hastaya özel bir doz stratejisi ve hastanın izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bununla birlikte ECMO sırasında terapötik etki için dozun artırılabilmesi belirtilmiştir. Fakat bu çalışmaların yeterli olmadığı, çeşitli yaş grupları ve farklı tedaviler alan hastalarda değişebileceği belirtilmiştir (12).

Linezolid

Linezolid düşük logP değerine sahip, proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren (%30) ve genellikle itrahi böbreklerden gerçekleşen bir glikopeptiddir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı oldukça etkili ve yoğun bakımda pnömونيye dönüşen enfeksiyonlarda yaygın kullanılan bir antibiyotiktir. ECMO alan hastalarda yapılmış olan çalışmalarda linezolidin standart dozlarının (12 saatte bir 600 mg) MİK'si 1 mg/L ve altındaki değerlere sahip olan bakteriyel enfeksiyonlarda terapötik etki gösterdiği belirtilmiştir. Fakat elde edilen verilerin MİK'si 1 mg/L'nin üzerinde olan enfeksiyonlar için standart dozların yeterli olmayabileceği ve hasta odaklı düşünülerek doz stratejisi belirlemenin daha faydalı olacağı belirtilmiştir. Bununla birlikte hastanın sürekli izlemi, hastanın aldığı diğer tedaviler, hastanın fiziksel durumunun da göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir (12).

Aminoglikozitler

Amikasin

Amikasin hidrofilik özelliğe sahip olan proteine zayıf bağlanma gösteren ve vücutta düşük derecede dağılım hacmi gösteren bir aminoglikozit grubu antibiyotiktir. Genellikle Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu ağır enfeksiyonlarda tek başına veya kombine şekilde tercih edilen bir ilaçtır. Terapötik doz olarak Cmax/MİK oranının 8-10 aralığında olması veya EAA'nın (24 saatlik) MİK'ye oranının 80-100 aralığında olması istenir. Vücuttan atılımı renal yollardan gerçekleşmektedir. Bu nedenle hastanın böbrek fonksiyonları doz stratejisi açısından oldukça önemlidir. Amikasin uygulanmış ve ECMO alan hastalar ile ilgili sınırlı sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (13,14).

Ruiz-Ramos ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmaya göre, ECMO tedavisi alan 9 hastaya başlangıçta günlük tek doz olacak şekilde 1 g amikasin verildiği bildirilmiştir. Bu uygulama sonucunda terapötik doz aralığı, Cmax ve Cmax/MİK oranının elde edilemediği kaydedilmiştir. Bununla birlikte hastalarda

minimal düzeyde dağılım hacminde artma, klirenste azalma ve ECMO devresindeki ilaç sekestrasyonunda artışın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlerin ilaç FK'sindeki değişimin temelini oluşturduğu düşünülmüştür. Terapötik etkinin oluşturulabilmesi için başlangıç dozunun artırılabilmesi fakat bununla beraber hastanın serum konsantrasyonları takibinin çok önemli olduğu belirtilmiştir. Hastanın böbrek fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerektiği ve doz stratejisinin belirlenmesinde göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir. Ek olarak çalışmaların yetersizliği ve çeşitli yaş gruplarının eksikliği sebebiyle FK ve farmakodinamik tahminlerin oldukça zor ve riskli olduğu belirtilmiştir (14).

Gelisse ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada ise yaklaşık 50 ECMO alan ve olmayan kritik hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıç olarak 25 mg/kg'ye eşdeğer doz verilip hastaların Cmax ve minimum konsantrasyonu (24 saat sonraki serum konsantrasyonu) ölçüldü. ECMO alan ve olmayan hastalar arasında bu değerlerde çok küçük farklar tespit edildi. Cmax değerlerinde ise iki grupta da terapötik etki aralığında olan ve olmayan hastalar tespit edildi. Fakat iki grupta da bu oranların benzer olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar iki grubun yaş dağılımının farklı olmasına, yoğun bakım ünitesinde kalma süresine ve farklı hastalıklara sahip olmalarına dayandırılmıştır. Bir diğer yandan kullanılan başlangıç dozunun yeterli olduğuna ve artırılabilmesine, ECMO'nun amikasin FK'sini önemli derecede etkilemediğini belirtmiştir. Fakat doz artırımının hasta organ fonksiyonları ve yaşı göz önüne alınarak yapılması gerektiği bununla birlikte hastanın sürekli izlenmesi önerilmiştir (15).

Gentamisin

Gentamisin de amikasin gibi proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren ve hidrofilik özellik gösteren bir aminoglikozittir. Gram-negatif bakterilere karşı etkili olan ve genellikle bu tür enfeksiyonlara karşı kullanılan bununla beraber vücuttan renal yollardan uzaklaştırılan bir antibiyotiktir. Gentamisin ile ilgili olarak daha önce yenidoğan ve pediatrik hasta gruplarında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Moffet ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmaya göre ECMO alan hastalarda gentamisin FK'sinin vücuttaki yağsız kütle oranı ile ilişkili olduğu ve doz stratejisi yapılırken dikkat edilmesi gereken bir faktör olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte hastaların aldığı tedaviler kapsamında vücuttan atılan ultrafitrat düzeyinin ve idrar çıkışının da gentamisin FK'si üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Bu hipotez ise gentamisinin renal yoldan atılımına ve bu parametrelerin serum kreatininin

konsantrasyonu üzerinde etkili olmasına dayandırılmıştır. Bu çalışmaların daha çok pediatrik ve adolesan hastalar üzerinde yapılmasından dolayı erişkin hastalarda böbrek fonksiyonları, vücut yağsız kütle oranı, obezite durumu, kreatinin klirensi ve yaş gibi faktörlerin de dikkate alınarak bir doz stratejisi oluşturulması tavsiye edilmiştir. Diğer yandan ise ultrafiltrasyon ve yağsız kütle oranının FK üzerindeki etkisine dair çalışmaların yetersizliğinden dolayı hastaların sürekli olarak serum kreatini, Cmax ve serum konsantrasyonlarının takibinin yapılması bu parametrelere göre doz aralıklarının düzenlenmesi gerektiği bildirilmiştir (16).

Beta Laktamlar

Meropenem

Meropenem, hidrofilik özellik gösteren ve proteine bağlanma özelliği zayıf olan bir beta laktam grubu antibiyotiktir. Meropenem vücutta genellikle düşük dağılım gösteren ve renal yollardan atılan bir ilaçtır. Meropenemin farmakolojik etkinlik gösterebilmesi için serum konsantrasyonları ve MİK üzerinde dozlanması ve bu durumun bir süre sürdürülmesi gerektiği bilinmektedir. ECMO'da meropenem FK'si üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (17).

Hanberg ve ark.'nın (18) 10 ECMO hastasında yaptığı çalışmaya göre, hastalara standartlar dahilinde 8 saatte bir 1000 mg meropenem verildiği bu dozun MİK üzerinde yeterli süre kaldığı ve istenen FK konsantrasyonu oluşturduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte enfeksiyonun ağırlaşması durumunda hastanın durumu da göz önüne alınarak yeni bir doz stratejisinin oluşturulabileceği ve normal dozların üzerine çıkılabileceği belirtilmiştir. Bununla beraber ECMO'nun meropenem FK'si üzerine büyük bir etki yapmadığı, dozların terapötik düzeylerde tutulmasının ve doz stratejisinin değiştirildiği durumlarda hastanın serum konsantrasyonlarının sürekli izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (18).

Andresen ve ark. (19), ECMO'da temel olarak beta laktamaz TEM-1 PENP mutant enzimlerden oluşan bir biyosensör yardımı ile beta laktamların serum konsantrasyonlarını hızlı ve hatasız bir şekilde ölçebilen bir yöntem geliştirdiklerini bildirmiştir. Bu yöntemin doğruluğunun ise konsantrasyon ölçümlerinin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile karşılaştırılması sonucu elde edildiği belirtilmiştir. Yöntemin HPLC'ye göre çok kısa zamanda ve fazla sayıda numune ölçülebilmesi avantaj sağlamıştır. Meropenem uygulanan hastalara, bu ölçümlerin ECMO öncesi, ECMO sırasında ve ECMO sonrası olacak şekilde yapıldığı belirtilmiştir. Hastaya tek doz meropenem intravenöz infüzyon olacak şekilde

uygulandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda ise hastanın serum konsantrasyonlarında, dağılım hacminde, klirensinde ve eliminasyon hızlarında çok büyük farklar oluşmadığı ve ECMO'nun meropenem FK parametreleri üzerinde önemli değişiklikler yapmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmayla, geliştirilen biyosensör penP'nin ECMO'da daha fazla kullanılması ve doz stratejisi üzerine faydalı olacağı belirtilmiştir (19).

İmipenem

İmipenem hidrofilik yapıya sahip olan ve proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren bir beta laktam grubu antibiyotiktir. Vücutta düşük bir dağılım hacmi gösterir ve vücuttan atılımı ise böbrek fonksiyonlarıyla sağlanmaktadır. Jaruratanasirikul ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmaya göre, ECMO tedavisi alan hastalarda almanlara göre imipenemin dağılım hacminde ve yarılanma ömründe önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Bunun sebebinin ise ECMO alan hastalarda patofizyolojik olarak önemli farklılıklar olması, bununla birlikte bazı hastalarda septik şok ve organ disfonksiyonu gibi kritik semptomların olması gösterilmiştir. Fakat hastalara uygulanan 6 saatte bir 1000 mg'lik dozun zamana bağlı olarak yeterli terapötik MİK ve serum konsantrasyonunu sağladığı kaydedilmiştir. Hastaların farklı semptom ve hastalıklara sahip olması imipenemin FK tahminleri ve doz stratejisini oluştururken zorluk çıkardığı ve dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. Bu tahminlerin yapılabilmesi için ECMO tedavisi alan hastalarda daha fazla çalışma yapılması ve hasta patofizyolojik durumunun göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir. ECMO alan hastalarda istenen FK ve terapötik etkinin oluşturulabilmesi için maksimum doz imipenem uygulanabileceği (her 6 saatte 1000 mg) belirtilmiştir (20).

Piperasilin-tazobaktam

Meropeneme göre protein bağlanma oranı daha yüksek olan (%30) fakat hidrofilik özelliği zayıf olan beta laktam ve beta laktamaz kombinasyonu bir antibiyotik ilaçtır. Vücuttan uzaklaştırılması ise renal yollardan sağlanmaktadır. Donadello ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmaya göre, ECMO'nun piperasilin FK'sini yüksek düzeyde etkilemediğini ve zayıf düzeyde bazı değişimler oluşturduğunu (dağılım hacminde ve klirenste), bununla birlikte yapılan çalışmanın sınırlı verilere dayalı olduğunu ve daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmiştir. Yenidoğan ve erişkin hastaların farklı fiziksel ve organ gelişimine sahip olmasından dolayı bu iki hasta popülasyonunda elde edilen verilerin farklı olacağını ve doz stratejisinin bu faktörlerin göz önüne alınarak farklı yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu çalışma ECMO tedavisi alan ve

almayan iki hasta popülasyonun karşılaştırılması ile yapılmış fakat hastaların patofizyolojik durumu ile ilgili sınırlı veri olduğundan doz stratejisinin hastanın organ fonksiyonu, kanama, septik şok gibi semptomları göz önüne alınıp dozların MİK'nin üzerinde belli bir süre tutularak terapötik ilaç izleme ile sürekli takip edilmesi gerektiği önerilmiştir (21).

Seftriakson

Seftriakson diğer beta laktamlar gibi oldukça hidrofilik olan fakat proteine bağlanma oranı en yüksek olan (%95) beta laktam grubu antibiyotiktir. Bougle ve ark.'nın (22) yaptığı kalp nakli sonrasında VA-ECMO alan 12 erişkin hasta popülasyonundan oluşan bir çalışmada, günlük ortalama 7 g doz uygulanan hastalarda hedef MİK'nin (1 mg/L) büyük oranda elde edildiği bildirilmiştir. Çalışmada standart terapötik dozların ECMO'da kullanılabileceği, ECMO'nun seftriaksonun hedef konsantrasyonları ve FK parametreleri üzerinde belirgin bir değişiklik yaratmadığı belirtilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmayı önceki yıllarda yenidoğan ve pediatrik hastalarda yapılmış olan çalışmaların desteklediği ve bu çalışmada da normal terapötik dozların ECMO alan hastaya da uygulanabileceği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmanın çeşitli hasta varyasyonları içermediğinden farklı patofizyolojiye sahip hastalarda FK parametrelerde değişiklik görülebileceği ve bu alanda sınırlı sayıda çalışma olduğundan kesin bir doz önerisi oluşturulmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte elde edilmiş veriler doğrultusunda terapötik hedef konsantrasyonlarının takip edilmesi, serum konsantrasyonlarının MİK üzerinde tutulması ve hastaların sürekli izlenmesi gerektiği önerilmiştir (22).

Florokinolonlar

Siprofloksasin

Siprofloksasin, proteine genellikle zayıf bağlanan (%20-40) ve düşük-orta bir lipofilik özellik gösteren florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Gram-negatif bakterilere karşı kullanılan ve bir bölümüne kadar renal yollardan vücuttan uzaklaştırılan bir ilaçtır. Yapılan bir derlemeye göre, ECMO'nun siprofloksasin FK parametreleri üzerinde kritik derecede bir değişiklik saptanmadığı ve siprofloksasinin ECMO devresinde minimal düzeyde sekestrasyona uğradığı bildirilmiştir. Bununla birlikte ECMO almayan hastalardaki terapötik doz stratejisinin ECMO alan hastalara uygulanabileceği belirtilmiştir. Fakat bu çalışmadaki veriler *ex vivo* devreler, hayvan deneyleri ve hastaların patofizyolojik durumları hakkında net bilgiler belirtilmediğinden standart dozların bütün hasta gruplarına uygulanabilmesi tehlikelidir. Farklı hasta grupları ve

semptomları içeren popülasyonlarda daha net bilgiler elde etmek için yeni klinik ve FK çalışmalar yapılmalıdır (12,23).

Makrolidler

Azitromisin

Azitromisin genellikle solunum yolu enfeksiyonlarında ve akut solunum yetmezliğinde kullanılan makrolid grubu bir ilaçtır. Azitromisine dair sınırlı sayıda veri içeren ve düşük kapsamlı çalışmalar vardır. Turner ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada üç hasta solunum yetmezliği sebebiyle venovenöz ECMO (VV- ECMO) alırken günlük doz olarak 1 saat sürecek infüzyon halinde 500 mg azitromisin tedavisi uygulanmış ve hastalardan belli aralıklarla numune alınıp ölçüm yapılmıştır. Bu çalışmaya göre ECMO almayan hastalara göre azitromisin serum konsantrasyonları, klirens ve EAA'da önemli derecede fark olmadığı sadece ECMO alan hastalarda dağılım hacminin daha küçük değerlerde olduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre ECMO'nun azitromisin FK parametreleri üzerinde kritik derecede önemli bir farklılık yaratmadığı bulunmuştur. Fakat bu verilerin yetersiz olduğu ve çeşitli hasta popülasyonlarında daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Solunum yolu enfeksiyonlarında azitromisinin özellikle epitelyal astar sıvısı üzerindeki etki ve konsantrasyonlarının tedavi açısından önemli olduğu belirtilmiştir (24).

Linezolidler

Daptomisin

Daptomisin, deri ve metisilin dirençli bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlarda kullanılan hidrofilik özellik gösteren ve proteine bağlanma oranı yüksek olan (~%90) linezolid grubu bir antibiyotiktir. Cies ve ark.'nın (25) kapalı bir ECMO devresinde pediatrik ve erişkin hastalar için farklı hacimde quadrox-i oksijenatör kullanarak daptomisin FK değişimlerini tespit etmek için belli aralıklarla konsantrasyon ölçümleri yaparak gerçekleştirdiği çalışmaya göre daptomisin *ex vivo* ECMO devresinde kritik derecede sekestrasyona uğramadığı ve ECMO devresinin daptomisin FK'si üzerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı belirtilmiştir. Fakat bu çalışmanın hastalar üzerinde yapılmaması, metabolik etkilerin bilinmemesi, hasta patofizyolojisi ve küçük kapsamlı olması gibi sınırlamaların varlığı sebebiyle net veriler elde edilmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte ECMO'nun daptomisin FK'si üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır (25).

Antitüberküloz İlaçlar

Etambutol

Etambutol proteine zayıf bağlanma özelliği gösteren (%20-30) ve büyük oranda renal yollardan atılan bir ilaçtır. Strunk ve ark. (26) şiddetli pnömoni, akut böbrek yetmezliği ve tüberküloz hastalığına sahip kritik bir hastaya akut solunum yetmezliği semptomu nedeniyle ECMO ile birlikte etambutol ve diğer antitüberküloz ilaçların (rifampisin, izoniazid, pirazinamid) kombine tedavisini uygulamıştır. Bu hastaya başlangıç dozu olarak günlük 1 g etambutol verildiği fakat serum konsantrasyonlarının terapötik aralığın (2-5 mg/L) alt sınırlarında olması nedeniyle dozun günlük 2 g'ye çıkarıldığı (direnç gelişimini önlemek için) belirtilmektedir. Bunun sonucunda terapötik konsantrasyonların üzerine çıktığı fakat hastada önemli bir toksik etkinin görülmediği belirtilmiştir. Bununla birlikte hastanın uzun süre diyaliz tedavisi görmesinin de etambutol FK'sini değiştirebileceği fakat ECMO devresinin etambutol FK'si üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Hastaların terapötik ilaç izlemeye alınarak bir doz stratejisi oluşturulması gerektiği önerilmiştir (26).

Rifampisin

Rifampisin proteine yüksek oranda bağlanma özelliği gösteren (%80), vücuttan uzaklaştırılması ise ilacın bir kısmı metabolize olmadan böbrek ve GIS'de gerçekleştirilmektedir. Genellikle diğer antitüberküloz ilaçlarla kombine şekilde sinerjistik etki oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Strunk ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada ECMO tedavisi alan hastaya diğer antitüberküloz ilaçlarla (etambutol, izoniazid, pirazinamid) başlangıç dozu olarak günlük 600 mg uygulandığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada daha önce diyalizde değişime uğramadığı belirtilen rifampisinin diyalizatta tespit edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmada rifampisinin ECMO devresinde önemli bir kayıp göstermediği ve ECMO'nun rifampisin FK'si üzerinde bir değişiklik yaratmadığı fakat diyaliz tedavisi alan ve GFH düşük olan (GFH <10 mL/dk) hastalarda dozun yeniden optimize edilerek azaltılması gerektiği önerilmiştir. Aksi halde toksik etkilerin görülebileceği ve mortalite riskinde artma meydana geleceği belirtilmiştir. Renal tedavi (renal replasman tedavisi, diyaliz, hemofiltrasyon gibi) gören hastalarda doz stratejisinin hastanın sürekli izlenerek ve serum konsantrasyonlarının terapötik aralıklarda tutularak oluşturulması önerilmiştir (26).

Antifungal İlaçlar

Posakonazol

Posakonazol lipofilik özellik gösteren, proteine güçlü bağlanabilen (>%90) ve vücuttan büyük oranda safra yoluyla uzaklaştırılan bir triazol grubu antifungal ilaçtır. Birçok mantar türünün (aspergillus, kandida, koksidioidler gibi) enfeksiyon tedavisinde ve profilaksisinde kullanımı mevcuttur. Van Daele ve ark. (27) ECMO tedavisi alan 6 erişkin hastaya profilaksi ve tedavi amacıyla intravenöz posakonazol verildiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre posakonazolün ECMO devresinde ileri düzeyde bir sekestrasyona uğramadığı ve ECMO'nun posakonazol FK parametrelerinde doz değişimini gerektirecek bir etki yaratmadığı bildirildi. Bununla birlikte profilaksi açısından hedeflenen serum (>1 mg/L) ve vadi (0,7 mg/L) konsantrasyonlarına büyük ölçüde ulaşıldığı belirtildi. Fakat bu çalışmanın küçük bir popülasyonda yapılması nedeniyle elde edilen verilerin sınırlı olduğu ve özel doz stratejisi oluşturabilmek için çeşitli patofizyolojiye sahip hastalarda, *ex vivo* deneylerde ve klinik olarak daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (27).

Flukonazol

Flukonazol zayıf lipofilik özellikte olan (logP≈0,5) ve proteine zayıf bağlanan (%10-15), vücuttan uzaklaştırılması ise renal yollardan sağlanan bir triazol grubu antifungal ilaçtır. Genellikle kandida türlerinin oluşturduğu mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. ECMO destek tedavisi alan hastalarda oluşan bu tür enfeksiyonlarda ölüm riski sebebiyle profilaksi amaçlı kullanılmaktadır. Watt ve ark. (28) ECMO tedavisi alan 21 yenidoğan, pediatrik ve çocuk hastada ECMO'nun flukonazol FK'sinde yaptığı değişiklikler üzerine bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaya göre, standart terapötik dozların (12 mg/kg) ECMO alan hastalarda istenen terapötik etkiyi 10 günden sonra oluşturduğu bu nedenle doz optimizasyonunun gerekli olduğu belirtilmiştir. Bunun sonucunda yükleme dozu olarak 35 mg/kg idame dozu olarak 12 mg/kg seçildiği bildirilmiştir. ECMO destek tedavisi alan hastalarda kandida enfeksiyonlarının (invaziv kandida) profilaksisi için yükleme dozu 12 mg/kg ve idame dozu 6 mg/kg olarak önerilmiştir. Bununla birlikte ECMO alan hastalarda serum kreatinin değerleri, kreatinin klirensi ve böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir. ECMO'nun dağılım hacminde bir artma meydana getirdiği fakat hasta yaşının artmasıyla bu etkinin azaldığı bildirilmiştir. ECMO'nun flukonazol FK'si üstünde yaptığı değişimler

ve doz stratejisi üzerine, özellikle erişkin hastalarla ilgili sınırlı veri olduğu ve daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (28).

Watt ve ark.'nın (29) 2018 yılında yaptıkları çalışmada fizyolojik temelli FK adında her yaş grubuna uyarlanabilen ve kısmen tahmin edebilen bir ECMO modelleme yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemin temel olarak *ex vivo* ECMO deneylerine ve hasta fizyolojisine dayandığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Watt ve ark.'nın (28) daha önce yaptıkları çalışmayı destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Lipozomal Amfoterisin B

Amfoterisin B lipofilik özellikte olan ve proteine güçlü bağlanabilen bir antifungal ilaçtır. Genellikle blastomikoz türü mantar enfeksiyonlarının tedavisinde tek veya kombine halde tercih edilmektedir. Zhao ve ark.'nın (30) erişkin ECMO alan bir hastada amfoterisin B'nin FK değişiklikleri ve ECMO devresindeki sekestrasyonunu belirlemek için gerçekleştirdiği çalışmada, standart terapötik amfoterisin B dozlarının (günlük 4-5 mg/kg) ECMO tedavisi alan hastalarda terapötik etki oluşturmadığı, maksimum serum konsantrasyonlarının ECMO almayan hastalara göre azaldığı ve dağılım hacminin yükseldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte klirenste ise küçük bir artış olduğu görülmüştür. Bu sonuçların sebebinin ise amfoterisin B'nin sahip olduğu fizikokimyasal parametreler (lipofiliklik, proteine bağlanma, kimyasal yapı gibi) olduğu tahmin edilmiştir. Çünkü ECMO devreleriyle yapılmış *ex vivo* deneylerde amfoterisin B'nin devrede önemli düzeyde sekestrasyona uğradığı ve doz stratejisinin ECMO alan hastalarda optimize edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu sebeplerden dolayı hastalarda terapötik etki oluşturmak amacıyla günlük 10 mg/kg dozun uygulandığı ve hastaların terapötik ilaç izlemeye alınarak MİK, C_{max} ve EAA/MİK değerlerinin sürekli takip edildiği belirtilmiştir. Fakat kritik hastalarda doz stratejisi oluşturabilmek amacıyla daha büyük popülasyonlarda, farklı patofizyolojik özellikte olan, farklı yaş grupları içeren ve ECMO tedavisi alan bireylerde yeni çalışmalar yapılması gerektiği önerilmiştir (30).

Antikoagülan İlaçlar

Heparin ve Bivaluridin

Heparin kanın damarlarda tromboz oluşmasını engelleyen vücutta sentezlenebilen bir antikoagülandır. ECMO tedavisi süresince kanın devrede tromboz oluşturma

riskini önlemek için ilk olarak kullanılan antikoagülandır. Heparinin kısa yarılanma ömrüne sahip olması ve vücutta geri dönüştürülebilir olması avantaj sağlarken hastanın uzun süreler antikoagüle edilmesi sonucunda trombositopeniye neden olabilmesi dezavantajdır. Bivaluridin etki süresi kısa olan, vücuttan renal yollardan uzaklaştırılan ve doğrudan etkili trombin inhibitörü bir antikoagülandır. Vücutta farklı etki mekanizmalarıyla fonksiyon gösterdiği için genellikle heparinin neden olduğu trombositopenide heparinin yerine tercih edilmektedir. Brown ve ark.'nın (31) retrospektif çalışmasında, ECMO tedavisi alırken antikoagülan kullanmış 15 hasta incelendiğinde, heparin verilen hastalarda bivaluridin verilen hastalara göre daha fazla kanama ve trombositopeni oluşumu meydana geldiği bildirilmiştir. Fakat bu sonuçlara hastalara heparin ile başlanıp daha sonra bivaluridin uygulanmasının neden olabileceği tahmin edilmiştir (31).

Kaseer ve ark.'nın (32) yaptığı çalışma ise ECMO tedavisi alan 33 hastaya heparin ve 19 hastaya bivaluridin uygulanmış retrospektif verilerden oluşturulmuştur. Bu çalışmaya göre ise bivaluridin uygulanan ECMO tedavisi alan hastaların heparin uygulananlara göre daha uzun süre terapötik aralıklarda kaldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte 30 günlük sürede heparin alan ECMO hastalarında bivaluridin alan hastalara göre daha yüksek ölüm oranlarının olduğu ve trombositopeni görülme riskinin de daha fazla olduğu bildirilmiştir. Fakat 7 günlük süre içerisinde ise heparin ve bivaluridin ölüm, kanama ve tromboz oluşturma oranlarının birbirine yakın olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bivaluridin doz stratejisi oluşturulurken hastanın böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hasta ECMO ile birlikte renal tedavi (hemodiyaliz, renal replasman tedavisi gibi) alıyorsa, dozların düşürülmesi ve optimize edilmesinin kritik derecede önemli olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bivaluridin heparine iyi bir alternatif olduğu, ECMO alan ve kritik durumda olan geniş hasta popülasyonlarında daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (32).

Antiepileptik İlaçlar

Levetirasetam

Levetirasetam hidrofilik özellik gösteren, proteine bağlanma özelliği zayıf olan ve geniş spektruma sahip bir antiepileptik ilaçtır. Vücuttan uzaklaştırılması büyük oranda böbrekler tarafından sağlanmaktadır. Nei ve ark.'nın (33) VA-ECMO ve VV hemofiltrasyon tedavisi alan bir erişkin hastada

gerçekleştirdiği çalışmaya göre, hastanın kritik durumu göz önüne alınarak önerilen dozun üstünde bir doz uygulandığı, başlangıç dozu olarak intravenöz 2 g ardından her 12 saatte bir 1 g levetirasetam uygulandığı bildirilmiştir. Hastaya önerilen dozların üzerinde bir doz uygulanmasına rağmen levatirasetamın yarılanma ömrü, dağılım hacmi ve serum vadi konsantrasyonlarının kritik derecede olmayan hastaların değerlerine benzerlik gösterdiği, önemli derecede bir fark oluşmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte bu kritik ve ECMO tedavisi alan hastaya önerilen standart dozların (her 12 saatte 500-750 mg) üstünde bir doz önerisinde (her 12 saatte 1 g) bulunulmuştur. Fakat hastada meydana gelebilecek akut böbrek fonksiyon yetmezliğinin erken teşhisi için hastanın terapötik ilaç izleme alınarak sürekli kontrole tabi tutulması önerilmiştir (33).

Fenobarbital

Fenobarbital zayıf derecede lipofilik özellik gösteren ($\log P = 1,47$), proteine zayıf-orta düzeyde bağlanabilen (%20-40) bir antiepileptik ilaçtır. Genellikle nöbet ve yoksunluk sendromlarının tedavisi ile profilakside kullanılmaktadır. Pokorna ve ark.'nın (34) ECMO tedavisi ile birlikte fenobarbital alan 16 hastadan oluşan yenidoğan ve pediatrik hasta popülasyonunda gerçekleştirdiği çalışmada, doz stratejisinin terapötik ilaç izlemine bağlı olarak değişken başlangıç (6-27 mg/kg) ve idame dozlarının (2-23 mg/kg) uygulandığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ise ECMO tedavisi ve fenobarbital tedavisi alan hastaların ECMO almayan fenobarbital tedavisi alan hastalara göre klirens değerinin artışı dışında önemli bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte fenobarbital doz stratejisi ve optimizasyonu oluşturulurken hasta fizyolojik özelliklerinin (boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi) dikkate alınarak oluşturulması gerektiği ve bu parametrelerin kritik hastalarda önem arz ettiği belirtilmiştir. Bununla birlikte daha büyük ve farklı patofizyolojik özelliklerin olduğu kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır (34).

Sedatif ve Hipnotik İlaçlar

Morfin

Morfin zayıf derece lipofilik olan ($\log P = 0,9$), proteine zayıf-orta düzeyde bağlanabilen (%30-40) ve geçmişte sedatif amaçlı kullanılmış opioid türevi bir ilaçtır (29). Tukacs'ın (35) yaptığı çalışmaya göre, kritik durumda olan bir hastaya ECMO uygulanmadan önce (20 mg/saat) ve sonra (50 mg/saat) aynı sedasyonu oluşturabilmek için farklı dozlarda morfin uygulandığı belirtilmiştir. Bu

ölçümün Richmond Ajitasyon Sedasyon ölçeği ile yapıldığı bildirilmiştir. Bu ölçekte genellikle kritik hastalarda kullanılmak üzere tasarlanmış 10 puanlık bir sistem vardır (+4 ve -5 arasında) ve eğer hasta pozitif değerlerde ise ajite, negatif değerlerde ise sedatize veya komada, 0 değerinde ise uyanık durumda ve sakin olduğu anlaşılmaktadır (bu değerlerin pozitif ve negatif yönde artışı hasta durumunu kritikleştirilebilir). Bu sonuçlara göre ECMO'nun morfini FK düzeyde etkilediğini ve serum plazma konsantrasyonlarında önemli değişiklikler yaptığını, bu nedenle doz artışı yapıldığı vurgulanmıştır. Fakat kapsamlı bir araştırma olmaması nedeniyle geniş ve çeşitli hasta gruplarında daha fazla çalışma yapılması gerekir (35).

Fentanil

Fentanil güçlü lipofilik özellikte olan ($\log P = 4,1$) ve proteine güçlü oranda bağlanabilen (%80-85) opioid türevi bir ilaçtır. Shah ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmaya göre fentanilin fizyokimyasal özelliklerinden dolayı ECMO devresinde önemli kayıplar verdiği ve bu sekestrasyonun membran tipine göre artış veya azalış gösterebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, ECMO tedavisi alan hastada fentanilin istenen farmakolojik etkiyi oluşturabilmesi için doz optimizasyonu gerektiği ve doz artışlarının yapılabileceği belirtilmiştir. Fakat hasta patofizyolojisi ve organ fonksiyonlarının kontrol edilerek doz stratejisinin belirlenmesi önerilmiştir (36).

Midazolam

Midazolam çok güçlü oranda proteine bağlanabilen (%97) ve lipofilik özellikte olan benzodiazepin türevi bir ilaçtır. Di Nardo ve Wildschut'un (37) yaptığı çalışmalarda midazolamın ECMO devresinde kısa sürede önemli derecede kayıp gösterdiği bildirmiştir. Yapılmış olan çalışmalarda da ECMO tedavisi alan kritik hastalarda terapötik etkilerin oluşturabilmesi için doz optimizasyonu gerektiği ve zamana bağlı olarak artan bir midazolam doz stratejisi oluşturulduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte daha fazla varyasyon içeren, geniş popülasyonlarda terapötik doz optimizasyonu oluşturabilmek için yeni çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır (37).

Propofol

Propofol lipofilik özellikte olan ve proteine çok güçlü oranda bağlanabilen (%95-99) kısa etki süreli ve sık kullanılan sedatif bir ilaçtır. Cheng ve ark.'nın (38,39) yaptığı derleme çalışmasına göre *ex vivo* ECMO deneylerinde, propofolün kısa sürelerde ECMO devresinde kritik derecede sekestrasyona uğrayarak önemli derecede kayba uğradığı bildirilmiştir.

ECMO tedavisi alan hastalarda propofolün kullanımıyla ilgili olarak terapötik etkilerin oluşabilmesi için uygulanan dozların zamana bağlı olarak artırılması önerilmiştir. Fakat propofolün ECMO hastalarında kullanımı ile ilgili sınırlı veri olduğu, daha büyük popülasyonlarda ve farklı semptomlara sahip hastalarda yeni çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır (38,39).

Deksmetomidin

Deksmetomidin lipofilik özellik gösteren ve proteine çok güçlü oranda bağlanabilen sedatif etkili bir ilaçtır. Bununla birlikte sedatif etki gösterirken solunum depresyonu riskinin

olmaması da avantajlarındandır. Geçmişte yapılmış olan *ex vivo* deneylere göre deksmedetomidinin fizikokimyasal parametrelerinden dolayı ECMO devresinde kritik derecede önemli kayıplar verdiği, FK değişimler ile ilgili sınırlı sayıda veri ve çalışma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, deksmedetomidinin ECMO devresinde ciddi kayıplar vermesinden dolayı ECMO tedavisi alan hastalarda daha yüksek yükleme ve idame dozlarının uygulanabileceği önerilmiştir. Fakat hasta odaklı sınırlı sayıda çalışma ve FK veri olmasından dolayı mortalitede artma görülebileceği düşünülmüştür (Tablo 1, 2) (37,39).

Tablo 1. ECMO ilaç FK üzerine etkili bazı fizikokimyasal parametreler

İlaç adı	LogP değeri	Hidrofilik/lipofilik sınıflandırma	Proteine bağlanma
Oseltamivir (4,35,36)	1,16	Lipofilik	%42
Peramivir (5)	0	Bilinmiyor	-
Ribavirin (5,35)	-1,8	Hidrofilik	-
Gansiklovir (5)	-2,5	Hidrofilik	-
Vankomisin (4,10,11,23)	-3,1	Hidrofilik	%50-55
Teikoplanin (12)	0,5	Hidrofilik	%90-100
Linezolid (12)	0,7-0,9	Hidrofilik	%30
Amikasin (4)	-7<	Hidrofilik	>%30
Gentamisin (4,12)	-3,1	Hidrofilik	>%30
Meropenem (19)	-0,6	Hidrofilik	%2
İmipenem (17,23)	-0,7	Hidrofilik	%10-20
Piperasilin-tazobaktam (4,21)	0,67	Lipofilik	%30
Seftriakson (22)	-1,7	Hidrofilik	%95
Siprofloksasin (19)	2,3	Lipofilik	%20-40
Azitromisin (24)	3-4	Lipofilik	-
Daptomisin (25)	-	Hidrofilik	%90
Etambutol (26)	-0,3	Hidrofilik	%20-30
Rifampisin (26)	2,7	Lipofilik	%80
Posakonazol (27)	5,5	Lipofilik	<%90
Flukonazol (28,39)	0,5	Lipofilik	%10-15
Lipozomal amfoterisin B (29)	0,8	Lipofilik	<%50
Levatisetam (32)	-0,3	Hidrofilik	>%50
Fenobarbital (33)	1,47	Lipofilik	%20-40
Morfin (37)	0,9	Lipofilik	%30-40
Fentanil (35)	4,1	Lipofilik	%80-85
Midazolam (23,36)	3,9	Lipofilik	%97
Propofol (38)	3,79	Lipofilik	%95-99
Deksmetomidin (36)	3,39	Lipofilik	%94

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, FK: farmakokinetik

Tablo 2. İlaç kullanımında ECMO sırasında bildirilen değişiklikler ve mevcut öneriler

İlaç adı	ECMO ile oluşan değişim	ECMO alacak kritik hastalar için önerilenler ve uygulanması gerekenler
Oseltamivir (4,35,36)	↔ V, ↔ Cl	GİS'de bozukluk varsa Tii ile doz ayarlanmalıdır.
Peramivir (5)	-- V, -- Cl	Yeterli çalışma yoktur.
Ribavirin (5,35)	↓ V, -- Cl	Erişkinlerde çalışma yoktur, çocuklarda doz artışı önerilmiştir.
Gansiklovir (5)	-- V, -- Cl	Erişkinlerde çalışma yoktur, pediatriklerde Tii önerilmiştir.
Vankomisin (4,10,11,23)	↑ V, ↓ Cl	Hasta böbrek fonksiyonu dikkate alınarak Tii önerilmiştir.
Teikoplanin (12)	↓ V, ↓ Cl	Tii ile birlikte doz artışı gerekebileceği bildirilmiştir.
Linezolid (12)	-- V, -- Cl	MİK dikkate alınarak doz stratejisi ile Tii önerilmiştir.
Amikasin (4)	↔ V, ↔ Cl	Tii ile Cmax/MİK, EAA/MİK vb. değerler dikkate alınıp doz optimizasyonu önerilmiştir.
Gentamisin (4,12)	↑ V, ↓ Cl	VKİ, yaş, organ fonksiyonları vb. dikkate alınıp Tii izleme ile doz stratejisi önerilmiştir.
Meropenem (19)	↔ V ↔ Cl	İstene sùrelerde MİK oluşturulup Tii ile sùrekli takip edilerek dozlama önerilmiştir.
İmipenem (17,23)	↑ V, -- Cl	Böbrek fonksiyonları, yaş ve patofizyoloji dikkate alınarak Tii ile dozlama önerilmiştir.
Piperasilin-tazobaktam (4,21)	↔ V, ↔ Cl	Yaş, fizyoloji vb. dikkate alınıp, Tii ile MİK üstünde bir süre tutulması önerilmiştir.
Seftriakson (22)	↔ V, ↔ Cl	MİK dikkate alınarak standart dozlamalarla Tii önerilmiştir.
Siprofloksasin (19)	↔ V, ↔ Cl	Klinik çalışmaların yetersiz olduğu mevcut standart doz uygulanabileceği bildirilmiştir.
Azitromisin (24)	↓ V, ↔ Cl	Klinik çalışmaların yetersiz olduğu belirtildi ve standart doz uygulanabileceği önerildi.
Daptomisin (25)	-- V, -- Cl	Ex vivo çalışmalarda kayıp olmadığı, klinik çalışmaların yetersiz olduğu belirtildi.
Etambutol (26)	-- V, -- Cl	Tii ile doz optimizasyonu önerildi.
Rifampisin (26)	-- V, -- Cl	Böbrek fonksiyonu dikkate alınarak Tii önerildi.
Posakonazol (27)	↔ V, ↔ Cl	Tii ile çukur ve serum konsantrasyonlarının takibi önerilmiştir.
Flukonazol (28,39)	↑ V, ↔ Cl	Böbrek fonksiyon takibi ve yükleme dozunun artırılması önerilmiştir.
Lipozomal amfoterisin B (29)	↑ V, ↔ Cl	Tii ve standart dozlarda artış gerekebileceği bildirilmiştir.
Levitatirasetam (32)	↔ V, ↔ Cl	Böbrek fonksiyon takibi, Tii ve doz artışı önerilmiştir.
Fenobarbital (33)	↔ V, ↑ Cl	Hasta fizyolojisi dikkate alınarak Tii ile doz stratejisi oluşturulması önerildi.
Morfin (37)	↑ V, ↓ Cl	Klinik gözlem ve devre kaybına göre doz optimizasyonu önerilmiştir.
Fentanil (35)	↑ V, ↓ Cl	İstene klinik etkiye göre, 24 saatten uzun sùrede doz artışı gerekebileceği bildirildi.
Midazolam (23,36)	↑ V, ↓ Cl	Patofizyoloji ve klinik seyir dikkate alınarak doz artışı gerekebileceği önerildi.
Propofol (38)	↑ V, -- Cl	Devre kaybı dikkate alınarak klinik seyir ve doz artışı önerildi.
Deksmedetomidin (36)	↑ V, -- Cl	Erken devre kaybı ve klinik etki göz önüne alınarak artırılmış başlangıç dozları önerildi.

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, Tii: terapötik ilaç izlemi, GİS: gastrointestinal sistem, MİK: minimum inhibitör konsantrasyonu, Cmax: maksimum konsantrasyon, EAA: eğri altında kalan alan, VKİ: vücut kitle indeksi, V: dağılım hacmi, Cl: klirens

Sonuç

ECMO'nun varlığı ve basit uygulamaları 1900'lü yılların ortalarına dayanırken ECMO ile ilgili sınırlı sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Teknolojinin zaman içerisinde gelişimi de ECMO'nun uygulanmasında dönemselsel olarak etkili olmuştur. Fakat mevcut çalışmalar genellikle yapay ECMO devresinde ve deneysel düzeyde çalışmalar olduğu için daha fazla klinik çalışma ihtiyacı vardır. Bununla birlikte yapılmış klinik çalışmalar genellikle sınırlı popülasyonlar içerdiği için

farklı patofizyoloji ve yaş gruplarına sahip hastalarda tahmin olanağını azaltmaktadır.

Mevcut çalışmalarda ilaçların ECMO devresindeki sekestrasyonunu etkileyebilen bazı fizikokimyasal parametrelerin varlığını kanıtlamıştır. Bu parametreler temel olarak ilaçların lipofilik veya hidrofilik olması, protein bağlanması, moleköl ağırlığı, iyonlaşma derecesi vb. parametrelerdir. Fakat ilaçların ECMO tedavisi alan hastalarda hasta kaynaklı (metabolizma, yaş, patofizyoloji gibi) ve

devre kaynaklı (membran oksijenatör, pompa, kanüller gibi) sekestrasyona uğrama ihtimalleri de vardır. Bu nedenle ECMO'yu etkileyebilecek bütün faktörleri ele alan kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır (40).

Teknolojinin gelişimini de göz önüne alarak daha farklı popülasyonlarda, çeşitli ilaçlarda, çeşitli yaş gruplarında, farklı vücut kitle indeksine sahip, değişken metabolizmalara sahip ve farklı hastalıklar barındıran bireyler ile yeni çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmaların yapılması ECMO devresinin ilaç FK'si ile olan etkileşimi ve oluşturduğu değişimlerin anlaşılması için önem arz etmektedir. Bu çalışmalar ile birlikte ECMO'nun gelişimi, uygulanması ve etkisi daha net anlaşılabilir hastalarda doz stratejisi oluşturabilme imkanını sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, kritik düzeydeki bu hastalarda terapötik etki oluşturabilmeyi ve toksik etkilerden kaçınılabile olanağını sağlayabilmektedir (41,42).

ECMO'nun ileride teknolojinin daha da gelişmesiyle birlikte ilaçların FK'si üzerindeki etkisini daha net bir

şekilde anlayabilmek mümkün olabilir. Bununla birlikte ECMO devresindeki kayıplar minimuma indirilebilir. Fakat elde edilen verilerin yetersizliği sebebiyle daha fazla çalışma yapılmalı ve daha fazla veri elde edilmelidir. ECMO'nun farklı metabolizmalar üzerindeki etkisini anlayabilmemiz için yapılacak olan çalışmaların farklı patofizyolojiye sahip olması ve farklı yaş gruplarından oluşması oldukça önemlidir.

Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., K.D., Dizayn: N.Y., Veri Toplama veya İşleme: N.Y., M.A., Analiz veya Yorumlama: N.Y., K.D., Literatür Arama: N.Y., M.A., Yazan: N.Y., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes CD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care* 2015;19:431.
- Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 2015;7:166-76.
- Szentgyorgyi L, Shepherd C, Dunn KW, Fawcett P, Barker JM, Exton P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe respiratory failure resulting from burns and smoke inhalation injury. *Burns* 2018;44:1091-9.
- Ha MA, Sieg AC. Evaluation of Altered Drug Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy* 2017;37:221-35.
- Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther* 2016;38:1976-94.
- Hahn J, Choi JH, Chang MJ. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:661-71.
- Himebauch AS, Kilbaugh TJ, Zuppa AF. Pharmacotherapy during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:1133-42.
- Abdul-Aziz MH, Shekar K, Roberts JA. Antimicrobial therapy during ECMO - customised dosing with therapeutic drug monitoring: The way to go? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:451-3.
- Sargel CL, Thompson RZ, Brax A. Vancomycin Pharmacokinetics During Extracorporeal Membrane Oxygenation and Dosing Targets-A Constantly Moving Target? *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:1002-3.
- Moffett BS, Morris J, Galati M, Munoz F, Arikian AA. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:973-80.
- Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, Corvol E, Belhabib G, Fillatre P, et al. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood. *Crit Care* 2015;19:40.
- Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:71-82.
- Touchard C, Aubry A, Eloy P, Brechot N, Lebreton G, Franchineau G, et al. Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2018;22:199.
- Ruiz-Ramos J, Gimeno R, Perez F, Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, et al. Pharmacokinetics of Amikacin in Critical Care Patients on Extracorporeal Device. *ASAIO J* 2018;64:686-8.
- Gelisse E, Neuville M, de Montmollin E, Bouadma L, Mourvillier B, Timsit JF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) does not impact on amikacin pharmacokinetics: a case-control study. *Intensive Care Med* 2016;42:946-8.
- Moffett BS, Morris J, Galati M, Munoz FM, Arikian AA. Population Pharmacokinetic Analysis of Gentamicin in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ther Drug Monit* 2018;40:581-8.
- Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care* 2014;18:565.
- Hanberg P, Obrink-Hansen K, Thorsted A, Bue M, Tottrup M, Friberg LE, et al. Population Pharmacokinetics of Meropenem in Plasma and Subcutis from Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02390-17.
- Andresen M, Araos J, Wong KY, Leung YC, So LY, Wong WT, et al. Evaluation of Meropenem Pharmacokinetics in



© Pınar Ayvat,
© Hülya Türkan,
© İlke Dolğun,
© Aykut Sarıtaş,
© Aslan Zafer Atılğan,
© Fethi Gül,
© Oktay Demirkıran

Yoğun Bakım Doktorlarının Yurt Dışı Tecrübeleri ve İstekleri

Overseas Experience and Requests in Intensive Care Doctors

Geliş Tarihi/Received : 09.11.2022
Kabul Tarihi/Accepted : 25.01.2023

Pınar Ayvat
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Hülya Türkan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

İlke Dolğun
Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aykut Sarıtaş
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Aslan Zafer Atılğan
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Fethi Gül
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Oktay Demirkıran
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Acil Yoğun Bakım
Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Pınar Ayvat, (✉),
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta : pinar.ayvat@idu.edu.tr

Tel. : +90 530 016 01 30

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9941-3109

ÖZ Amaç: Bu çalışmanın amacı yoğun bakımda çalışan doktorlarımızın yurt dışı tecrübelerini değerlendirmek ve gidemeyen doktorlarımızın nedenlerini ve hangi konuda destek istediklerini öğrenmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma için önceden oluşturulan anket, yoğun bakımda çalışan doktorlara internet yoluyla ulaştırılmıştır. Anket üç ana kısımdan oluşmaktadır. Birinci bölümde sosyodemografik özellikler, ikinci bölümde yurt dışı tecrübesi olan hekimlerimizin ne kadar süreyle, nereye gittikleri, merkezi nasıl seçtikleri, kabul aşamasında nereden destek aldıkları, üçüncü bölümde yurt dışı tecrübesi olmayan hekimlerimizin gidememe nedenleri, hangi konuda yurt dışı merkezde mesleki tecrübe edinmek istedikleri ve bu konuda nasıl destek beledikleri sorulmuştur.

Bulgular: Yüz elli altı katılımcının %31,4'ü mesleki yurt dışı tecrübesi yaşamıştı. Gidenlerin %55'i merkezi kendi çabaları ile bulduğunu ve çok azı (13 kişi, %26) kabul aşamasında çalıştığı kurumdaki eğitim/ıdari birimden destek aldığını beyan etti. Akademik unvanlı hekimlerimizde yabancı dil seviyesi ve yurt dışı eğitime verilen önem oldukça yüksekti. Makale okuma sıklığının yalnızca meslekteki süreyle korelasyon gösterdiği saptandı. Gidemeyen hekimlerimizde en sık neden gidilecek klinik/burs programı bulamamak/haberler alamamak (%63,5) ve konaklama/yaşama ücretlerinin yüksekliği (%48,4) karşımıza çıktı.

Sonuç: Mesleki yurt dışı tecrübesinin hekimlerimize ve sağlık sistemimize katkısı yüksektir. Gidemeyen hekimlerimiz için en büyük engel, gidilecek merkez/klinik bulamamaktır. Bağlı oldukları kurum/demerklerin bu konuda destek olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, yurt dışı tecrübesi, yabancı dil

ABSTRACT Objective: To evaluate the overseas experiences of our intensive care unit doctors and to determine out the reasons for our doctors who couldnot go and what support they wanted.

Materials and Methods: The created questionnaire was delivered to the doctors via the internet. The survey consisted of three main parts. They were asked in the first part, sociodemographic characteristics; in the second part, how long they went abroad, how they choose the center, from whom they received support; in the third part, the reasons why our physicians who donot have been abroad experienced could not go, on which subject/center they want to gain professional experience, and how to get support in this regard.

Results: 31.4% of the 156 participants had professional abroad experience. 55% of those who went stated that they found the center with their own efforts, and very few (13 people, 26%) stated that they received support from the education/administrative unit of the institution they worked during the admission. In academically titled physicians, the level of foreign language and the importance given to education abroad were quite high. It was determined that the frequency of reading articles was correlated only with the duration of the profession. The most common reasons for physicians who couldnot get a chance to go was not being able to find a clinic/scholarship program to go to/not being informed (63.5%) and high accommodation/living fees (48.4%).

Conclusion: Professional overseas experience has a high contribution to our physicians and our health system. The biggest obstacle for our physicians who cannot attend is not being able to find a center/clinic to go to. We think that the institutions/associations to which they are affiliated can support this issue.

Keywords: Critical care, overseas experience, foreign language



Giriş

Sağlık sisteminde eğitime önem veren ülkelerde bilim, teknoloji ve insan gücü bakımından ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Türkiye’de de toplumsal istikrar ve sürdürülebilir bir kalkınmanın gerçekleşmesinde doktorlardan çok şeyler beklenmektedir. Ancak doktorlarımız ciddi sorunlarla karşı karşıya olmasına rağmen, bu sorunlar kapsamlı bir şekilde analiz edilmemiş ve çözüm odaklı çalışmalar yetersiz kalmıştır. Bu sorunlardan biri de tıp eğitiminde yaşanmaktadır. Hem öğrencilik döneminde hem asistanlık döneminde hem de profesyonel iş hayatı süresince hekimlerimizin ilgi alanlarında ya da kendi branşlarında yurt dışı tecrübe edinmeleri bu eksiklerden biridir. Yurt dışındaki medikal eğitimleri inceleyen yayınlarda Almanya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde seçmeli derslerin yurt dışında yapılabilirdiği görülmektedir (1,2).

Şimdiye kadar mesleki tecrübelerini artırmak için pek çok hekim yurt dışı deneyimi yaşamış ve ülkemize geri dönmüştür. Gidemeyen daha büyük çoğunluğun ise bu istek ve arzu içerisinde olduğunu bilmekteyiz. Hekimlerimizin yurt dışı tecrübelerini aktarabilecekleri bir platform olmadığı gibi, gitmek isteyenlerin de başvuracağı destek verebilecek bir merkez olmaması, ülkemizdeki görev yapan hekimler için büyük bir eksikliklerdir.

Bu eksiklikten yola çıkarak, yoğun bakımda görev yapan hekimlerimizin yurt dışı tecrübelerini göz önüne sermek ve gitmek isteyen hekimlerimize ışık tutmak için bu anket çalışmasını planladık. Birincil amacımız yurt dışı deneyimi olan hekimlerimizin oranını belirlemek, bu deneyim için aldıkları yardım ve destekleri saptamak, yabancı dil seviyesi ile yurt dışı ile ilişki kurma, makale okuma ve akademik olarak ilerleme arasında bir ilişki olup olmadığını gözlemektir. İkincil amacımız yurt dışı deneyimi olanların tecrübelerinden faydalanarak, yurt dışı deneyim yaşama isteği olan hekimlerimizin karşılaştığı engelleri daha iyi anlamaktır. Bu araştırmadan çıkacak sonuçlar, ilgili dernekleri, birimleri, kurumları konuyla ilgili destek projeleri oluşturma konusunda harekete geçirebilecek, bu sayede yurt dışı tecrübesi yaşayan doktor sayımız artırılacaktır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tipi ve Katılımcı Seçimi

Bu araştırma için Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik

Kurulu izni alındıktan sonra (karar no: 2022/02-73, tarih: 23.02.2022) önceden hazırlanmış olan anket, internet üzerinden katılımcılara ulaştırılmıştır. Katılımcılar araştırmanın konusu ve anketin içeriği ile ilgili bilgilendirilmiştir. Yoğun bakımlarda görev yapan hekimlerden üç kısımdan oluşan anketin yanıtlanması istenmiştir. Dahil olma kriterleri araştırmaya katılmaya gönüllü olmak ve aktif olarak hekimlik yapıyor olmak idi. Dışlanma kriterleri ise gönüllü olmamak ve aktif hekimlik yapmıyor olmak olarak belirlendi.

Anket Yapısı

Gönüllü katılımcılara yöneltilen anket üç ana kısımdan oluşmaktadır. Birinci bölümde sosyodemografik özellikler sorgulanmıştır. Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, unvanı, uzmanlık alanı, meslekte geçirdiği süre, yabancı dil seviyesi, yabancı dilde makale okuma sıklığı, mesleksi yurt dışı deneyim konusunda düşüncesi ve daha önce mesleki olarak yurt dışı tecrübesi olup olmadığı sorulmuştur.

İkinci bölümü yurt dışı tecrübesi olan hekimlerimizin cevaplaması istenmiştir. Bu bölümde ne kadar süre ile yurt dışında buldukları, gittikleri merkezi nasıl seçtikleri, kabul aşamasında nereden destek aldıkları, tecrübe ettikleri yurt dışı merkezi kendisinden sonra gidebilecekler ne kadar önerdikleri sorulmuştur.

Üçüncü bölümü ise yurt dışı tecrübesi olmayan hekimlerimizin cevaplaması istenmiştir. Bu bölümde yurt dışı deneyimi için hiç başvuru yapmadıysa nedeni, başvuru yaptılar fakat gidemedilerse nedeni, bu konuda bağlı oldukları derneğin/kurumun nasıl destek olmasını istedikleri, yabancı dil konusunda sıkıntı yaşıyorlarsa, dernek aracılığı ile açılacak dil kursuna kayıt olmayı düşünüp düşünmeyecekleri, düşünürlerse bu yabancı dil desteğinin hangi dilde olmasını istedikleri sorulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Sayısal değişkenlerin normallik testi Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan testlerde gruplar arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 2x2 tablolarda ki-kare, RxC tablolarda ise Fisher’s Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 24 programı

kullanılarak yapılmıştır. İstatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 (p-değeri) olarak dikkate alınmıştır.

Bulgular

Toplam 156 anket katılımcımızın 92'si (%59) kadın, 64'ü (%41) erkekti. Kadın katılımcıların yaş ortalaması $42,1 \pm 8,5$ iken erkeklerde $43,3 \pm 8,2$ idi (genel ortalama $46,2 \pm 8,4$). Katılımcılardan 49 kişi (%31,4) yurt dışı bir merkezde mesleki amaçlı bulunduğunu beyan etti. Hekimlerimizin beyan ettikleri yabancı dil seviyeleri ve makale okuma sıklıkları Tablo 1'de listelendi. Yurt dışı tecrübesi olan hekimlerden bazıları kısa dönem için (birkaç gün veya hafta) bulunduğunu beyan ederken bazıları birkaç ay veya daha uzun bir dönem yurt dışında bulunmuştu (Tablo 1).

Yurt dışına eğitime giden 49 hekimin 27'si (%55) gittikleri merkezi kendi çabaları ile bulduğunu beyan etti. Kabul aşamasında çalıştığı kurumdaki eğitim veya idari birimden destek alanların oranı çok azdı (13 kişi, %26). Çoğunluğu

kendini yakın hissettikleri kıdemli bir hekimden, referans mektubu alarak, kabul sürecini yönettiklerini beyan ettiler.

Hekimlerimizin uzmanlık branşları, yoğun bakım yan dal uzmanlığı, akademik unvanı, yurt dışı tecrübesinin olması ve süresi ile yabancı dil seviyesi, yurt dışı eğitime verdiği önem ve yurt dışında bulunduğu merkezi diğer meslektaşlarına tavsiye etme oranı arasındaki ilişki incelendi. Akademik unvana sahip hekimlerimizde yabancı dil seviyesi, diğer hekimlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Yine akademik unvana sahip grupta yurt dışı eğitime verilen önem oldukça yüksek bulundu. Yurt dışı tecrübesi olan hekimlerimizin yabancı dil seviyeleri çok yüksek ve yurt dışı eğitime verdikleri önem anlamlı derecede yüksek bulundu. Hekimin uzmanlık alanı, yoğun bakım yan dal uzmanlığı ya da yurt dışında geçirdiği süre bu parametreleri etkilememekteydi (Tablo 2).

Katılımcıların makale okuma sıklığı ile yabancı dil seviyeleri, yurt dışında geçirilen süre, yurt dışı bir merkezde eğitim görmeye verilen önem ve hekimin meslekte geçirdiği süre arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi.

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

		n/%	Yaş ortalama	Yabancı dil seviyesi (ortalama)	Makale okuma sıklığı (n/%)
Cinsiyet	Kadın	92/%41	42,1±8,5	6,9±1,7	Günde 1 makale (37/%40,2)
	Erkek	64/%59	43,3±8,2	6,6±1,6	Haftada 1 makale (25/%39,1)
	Toplam	156/%100	46,2±8,4	6,8±1,7	Günde 1 makale (55/%35,3)
Branş	Cerrahi branş	90/%57,7	-	6,9±1,7	Haftada 1 makale (31/%34,4)
	Dahili branş	66/%42,3	-	6,6±1,5	Günde 1 makale (26/%30,3)
	Toplam	156/%100	-	-	-
Yoğun bakım yan dal uzmanlığı	Var	74/%47,4	-	6,7±1,8	Haftada 1 makale (25/%33,8)
	Yok	82/%52,6	-	6,8±1,5	Günde 1 makale (33/%40,2)
	Toplam	156/%100	-	-	-
Unvan	Asistan, yan dal asistanı ve uzman	104/%66,7	-	6,5±1,7	Haftada 1 makale (34/%32,7)
	Öğretim üyesi	52/%33,3	-	7,3±1,4	Günde 1 makale (30/%57,7)
	Toplam	156/%100	-	6,8±1,7	-
Meslekteki süre	1-10 yıl	35/%22,5	-	-	-
	11-20 yıl	73/%46,8	-	-	-
	21-30 yıl	42/%36,9	-	-	-
	31 yıl ve üzeri	4/%3,7	-	-	-
	Toplam	156/%100	-	-	-
Yurt dışı tecrübe süresi	Birkaç gün veya hafta	11	-	7,3±1,5	-
	Birkaç ay veya yıl	38	-	6,4±1,9	-
	Toplam	49	-	-	-

Makale okuma sıklığının meslekteki süre ile pozitif korelasyon gösterdiği yani hekim meslekte kıdemlendikçe daha çok makale okuduğu görüldü ($r=0,208$, $p=0,009$). Bunun dışındaki parametreler arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Katılımcıların yabancı dil seviyesi ile akademik seviyesi, uzman olduğu branş, yoğun bakım yan dal uzmanlığı ve yaşının ilişkisi de incelendi. Hekimlerimizin akademik unvanı ile yabancı dil seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 2. Katılımcıların uzmanlık branşları, yoğun bakım yan dal uzmanlığı, akademik unvanı, yurt dışı tecrübesinin olması ve süresi ile yabancı dil seviyesi, yurt dışı eğitime verdiği önem ve bulunduğu merkezi diğer meslektaşlarına tavsiye etme oranı arasındaki ilişki

		Yabancı dil seviyesi	p	Yurt dışı eğitime verilen önem	p	Yurt dışında gidilen merkezin tavsiye edilmesi	p
Uzmanlık branşı	Cerrahi branş	6,9±1,7	0,48	9,1±1,4	0,91	8,7±1,4	0,56
	Dahili branş	6,6±1,5		9,2±1,3		8,4±1,7	
Yoğun bakım yan dal uzmanlığı	Var	6,7±1,8	0,55	9,3±1,2	0,56	8,6±1,7	0,65
	Yok	6,8±1,5		9,1±1,4		8,6±1,4	
Akademik unvan	Var	7,3±1,4	0,006**	9,5±0,7	0,038*	8,8±1,5	0,114
	Yok	6,5±1,7		9±1,6		8,2±1,6	
Yurt dışı tecrübe	Var	7,9±1,3	0,001**	9,6±0,7	0,08*	-	-
	Yok	6,3±1,5		9±1,5		-	
Yurt dışı tecrübe süresi	Birkaç gün veya hafta	7,3±1,5	0,22	9,3±0,9	0,73	9,5±1,2	0,19
	Birkaç ay veya yıl	6,4±1,9		9±1,7		8,8±1,1	

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Tablo 3. Makale okuma sıklığı, yabancı dil seviyesi, yurt dışında geçirilen süre, yurt dışı bir merkezde deneyime/eğitim görmeye verilen önem ve hekimin meslekte geçirdiği süre arasındaki ilişki

		Makale okuma sıklığı	Yabancı dil seviyesi	Yurt dışında geçirilen süre	Yurt dışı deneyime verilen önem	Meslekte geçirilen süre
Makale okuma sıklığı	Pearson r	1	0,051	0,067	0,143	0,209*
	p	-	0,530	0,649	0,074	0,009
	n	-	156	49	156	156
Yabancı dil seviyesi	Pearson r	-	1	-0,191	0,199*	-0,083
	p	-	-	0,189	0,013	0,303
	n	-	-	49	156	156
Yurt dışında geçirilen süre	Pearson r	-	-	1	-0,257	0,019
	p	-	-	-	0,074	0,898
	n	-	-	-	49	49
Yurt dışı deneyime verilen önem	Pearson r	-	-	-	1	-0,101
	p	-	-	-	-	0,210
	n	-	-	-	-	156
Meslekte geçirilen süre	Pearson r	-	-	-	-	1
	p	-	-	-	-	-
	n	-	-	-	-	156

* $p<0,01$

Yani akademik alanda yükseldikçe, yabancı dil seviyesi de yükselmekteydi ($r=0,225$, $p=0,005$). Ayrıca hekimlerimizin yaşı ile akademik seviyeleri pozitif korelasyon göstermekteydi, yani hekimlerimiz yaş aldıkça, akademik kariyerleri de yükselmişti ($r=0,440$, $p=0,001$). Diğer değişkenler arasında bir korelasyon saptanamadı (Tablo 4).

Yurt dışı eğitime başvurmayan hekimlerimizin başvurmama nedenleri veya başvurdu ise gidememe sebepleri Tablo 5'te listelenmiştir. Yurt dışı eğitim için hangi konuda destek istedikleri sorulduğunda, en sık verilen cevap bağlı oldukları derneğin duyurular ile yabancı ülkelerdeki eğitim fırsatlarını haberdar etmeleri olmuştur. Hekimlerimizin 107 tanesi (%68,6'sı) "Dernek/kurum aracılığı ile açılacak dil kursuna kaydolmayı düşünür müsünüz?" sorusuna evet yanıtını vermiştir. Öğrenmeyi istedikleri yabancı dil sorulduğunda en sık üç yanıtın İngilizce (104 katılımcı, %97,1), Almanca (28 katılımcı, %26,1) ve İsveççe (23 katılımcı, %21,4) olduğu görüldü.

Tartışma

Yurt dışı tecrübesi yaşamış hekimlerimizin bu deneyimlerini paylaşımları ve yol haritalarını açıklayarak gelecek nesillere yardımcı olmaları çok önemlidir. Yurt dışı eğitim gereksiniminin en önemli sebebi farklı eğitim

tarzlarını tecrübe etme şansısıdır. Hekimlerimiz yurt dışı eğitim tecrübesine sahip olarak, eğitim aldıkları alanın kendi ülkemizde göremeyeceğimiz taraflarını görme şansını elde etmektedir. Aynı zamanda ülkemizde aldığımız uzun ve ağır eğitim ve bilgi birikimini yurt dışında gösterme fırsatı da bulmaktadırlar. Bu da hekimlerimizin moral ve motivasyonlarına da katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle yurt dışı tecrübesi yaşamış kişilerden alınan geri bildirimler oldukça değerlidir. Doktorlarımızın bir kısmı araştırma amaçlı, bir kısmı mesleki becerisini geliştirme amaçlı yurt dışında bulunmuşlardır. Ayrıca gitmek için istekli olan ancak çeşitli nedenlerle bu şansı yakalayamamış hekimlerimizin görüşleri de değerlidir. Zira karşılaşılan engellerin aşılması için önce bilinmesi gerekmektedir. Bu amaçtan yola çıkarak tasarladığımız bu anket, gönüllü katılımcılara internet ortamından ulaştırılmıştır. Yoğun bakım ile ilgilenen hekimlerden oluşan katılımcılarımızın yalnızca %31'i yurt dışı deneyimi yaşamıştı. Bunların da çoğunluğu kendi çabaları ile gittikleri merkezi bulmuş, yazışmaları desteksiz yürütmüş, çalıştıkları hastane veya üniversiteden destek almamışlardı. Dahili branşlar (%42,3) cerrahi branşlara kıyasla, akademik personel (%33,3) akademik unvanı olmayan hekimlere kıyasla ve yoğun bakım yan dalı olanlar (%47,4) yan dal uzmanlığı olmayan hekimlere kıyasla azınlıkta idi. Bu gruplardan yalnızca akademik unvana sahip hekimlerde yabancı dil seviyesi ve

Tablo 4. Yabancı dil seviyesi, akademik bir unvanının olup olmaması, uzman olunan branş, yoğun bakım yan dal uzmanlığı ve yaş arasındaki ilişki

		Yabancı dil seviyesi	Akademik olarak seviye	Uzmanlık alanı	Yoğun bakım yan dal uzmanlığı	Yaş
Yabancı dil seviyesi	Pearson r	1	0,225*	0,081	-0,039	0,097
	p	-	0,005	0,315	0,626	0,226
	n	-	156	156	156	156
Akademik olarak seviye	Pearson r	-	1	0,138	-0,100	0,440**
	p	-	-	0,087	0,215	0,0001
	n	-	-	156	156	156
Uzmanlık alanı	Pearson r	-	-	1	0,034	0,177*
	p	-	-	-	0,674	0,027
	n	-	-	-	156	156
Yoğun bakım yan dal uzmanlığı	Pearson r	-	-	-	1	-0,015
	p	-	-	-	-	0,851
	n	-	-	-	-	156
Yaş	Pearson r	-	-	-	-	1
	p	-	-	-	-	-
	n	-	-	-	-	156

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Tablo 5. Yurt dışı deneyimi olmayan hekimlerimizin gidememe nedenleri ve hangi konularda destek istedikleri		
	n	%
Yurt dışı deneyimi için hiç başvuru yapmadı iseniz nedeni nedir?	107	100
Yabancı dil bilmediğim için	26	24,2
Gidilecek kliniğin ücretli olması	26	24,2
Konaklama/yaşama ücretlerinin yüksek olması	52	48,4
Gidilecek klinik/burs programı bulamamak ve haberdar olamamak	68	63,5
Referans mektubu bulamamak	29	27,1
Vize/yol problemlerinden çekinmek	17	15,8
Bölgede yaşam/adaptasyon problemlerinden çekinmek	31	28,9
Aileden/sevdiklerinden ayrılma kaygısı	39	36,4
Diğer	18	16,8
Yurt dışı deneyimi için başvurunuz olduysa ve gidemediyse nedeni nedir?	96	100
Kabul mektubu alamadım.	10	10,4
Referans olabilecek bir hoca/kurum/dernek bulamadım.	9	9,3
Burs veya maddi destek bulamadım.	19	19,7
Yaşadığım kaygılar nedeniyle gidemedim.	15	15,6
Diğer	26	27,0
Yurt dışı eğitim konusunda derneğinizi/kurumunuzun size nasıl destek olmasını istersiniz?	n	%
Dernek duyurularla programlardan haberdar etsin.	116	-
Karşı kliniklerle anlaşılıp kabul/onay zamanı azaltılsın.	108	-
Konaklama/yol gibi giderlerin en azından bir kısmına destek versin.	100	-
Yabancı dil sorunuza yardım etsin.	49	-
Diğer	32	-
Dernek aracılığı ile yabancı dil öğrenmeyi ister misiniz?	107	68,6
Öğrenmeyi istediğiniz yabancı dil nedir? (Birkaç seçenek işaretlenebilir)		
İngilizce	104	97,1
Almanca	28	26,1
İsveççe	23	21,4

yurt dışına verilen önem yüksek bulundu. Yurt dışı tecrübeye sahip hekimler, sahip olmayanlara kıyasla daha yüksek dil seviyesine sahipti ve daha fazla yurt dışı eğitime önem vermekteydi. Korelasyon analizinde makale okuma sıklığı yalnızca meslekte geçirilen süre ile ilişkili bulundu. Akademik seviyenin yaşla birlikte arttığı, dil seviyesinin de akademik seviye ile uyumlu olarak arttığı saptandı.

Akademik unvana sahip hekimlerimizin yurt dışı eğitim ve tecrübeye verdikleri önemin yüksek olduğu araştırmamızda açıkça görülmüştür. Ancak hekim akademisyenlerimizin hiçbir destek programından yararlanamadığını saptadık. Oysa diğer akademisyenler için yurt dışı eğitim ile ilgili pek çok program bulunmaktadır. Ankara Üniversitesi'nde "Bilim İnsanı Yetiştirme Projesi" (BIYEP) kapsamındaki Öğretim

Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYEP) veya Ortadoğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) bünyesinde bulunan "Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı" (ÖYP), Türkiye'de öğretim üyesi gereksinimini karşılamaya ve niteliğini artırmaya yönelik programlardan bazılarıdır. ODTÜ tarafından geliştirilen ÖYP Devlet Planlama Teşkilatı tarafından fonlanmaktadır. Ülkemizin gereksinimi olan öğretim üyelerinin yetiştirilmesine katkıda bulunmak amacıyla yurt içi-yurt dışı doktora programı olarak işleyen bir model olarak tanımlanmaktadır (3). Ankara Üniversitesince yürütülen BIYEP, ÖYEP ve Araştırmacı Yetiştirme Programı olmak üzere iki programı içermektedir. Bu programlar sayesinde yurt dışında doktora yapmak için eğitim elemanlarının gönderilmesi planlanmıştır. Yapılan bir araştırmada anket katılımcılarının %89,8'i "BIYEP/ÖYEP

kapsamında yurt dışında kısa ya da uzun süreli çalışmalar yapmayı istiyorum” ifadesine katılarak, ülkemizdeki yurt dışında eğitim konusundaki istekliliği belirtmişlerdir. “BİYEP/ÖYP dahilindeki lisansüstü eğitimim boyunca, bilimsel dergilerde yayın yapma becerilerimin geliştirilmesine yönelik olarak yeterince özendirildiğimi düşünüyorum” ifadesine katılımcıların büyük çoğunluğu olumlu yanıt vermiştir. Bu da yurt dışı eğitimin, süreden bağımsız olarak, akademik anlamda ülkemize katkısı olacağını göstermektedir (4). Bu tarz akademik personel destekleme programlarının maalesef tıp camiasında bilinmediğini ve yararlanılmadığını gördük. Bu konuda T.C. Sağlık Bakanlığı ve dernekler aracılığı ile bilgilendirme çalışmaları yapılması gerektiğini düşündük.

Yurt dışında çalışıp Türkiye’ye dönen akademisyenleri inceleyen bir çalışmada, akademisyenlerin eğitim durumları, yabancı dil seviyeleri, eğitim gördükleri ülke, yurt dışına gidiş/dönüş sebepleri Loglineer analiz ile (5) incelenmiş ve akademisyenlerin çeşitli özelliklerinin birbiri ile ilişkisi ortaya konmuştur. Lisans seviyesinde İngilizce eğitimin dil yeterliliği açısından anlamlı fark yarattığı, ancak Türkçe eğitim görenlerin de kendilerini geliştirerek yurt dışında eğitim öğretime hazır hale geldikleri saptanmıştır. Bir akademisyenin yurt dışına çıkma konusunda isteği varsa kendisini geliştirdiğini, eğitim öğretim gördükleri dilin önemli olmadığı vurgulanmıştır. Anket sonucunda yurt dışında eğitim görmeyen en önemli nedeni “yurt dışında görülecek öğrenimin sağlayacağı imkan ve prestij” olarak bulunmuş. Katılımcılar yurda en sık dönme nedenini ise “yurt dışında edindiğim deneyim, iş, bilgi ve tecrübemi Türkiye’de uygulama” olarak belirtmişlerdir (6). Farklı kültürlerin hekime katkısı ile hekimin yaratıcılığının ve akademik ürünlerinin artacağı, ikili işbirlikleri gelişeceği bir gerçektir. Bu nedenle yurt dışı eğitimi almış her branştaki akademik personelin bilgi paylaşımı çok önemlidir. Bu çalışmada dil eğitiminin önemi bir kez daha gözler önüne serilmektedir. Bizim çalışmamızda da akademisyen olan hekimlerimizde yabancı dil öğrenme ve kullanma durumunun daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Akademisyenliğe gönül verenlerde mi yabancı dil öğrenme isteği daha yüksek, yoksa yabancı dil eğitimi zaten var olan hekimlerde mi akademisyen olma ve yurt dışına gitme isteği daha yüksek sorusunun ise başlı başına bir araştırma konusu olabilecek bir soru olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan bir diğer çalışmada, yurt dışında yükseköğrenim görüp Türkiye’de öğretim görevlisi olan kişiler incelenmiştir. Odak grup çalışması sonucu, katılımcıların söylemleri analiz

edilmiştir. Yüksek lisans veya doktora eğitimini İngiltere veya ABD’de yapmış olan bu katılımcılar, bu deneyimlerinden büyük tecrübeler edindiklerini belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan öğretim üyelerinin konuyla ilgili bireysel deneyimlerine dayanarak özellikle yurt dışında olumlu, ancak Türkiye’de olumsuz olan işleyişlerle ilgili önerileri alınmıştır. Oradaki üniversitelerin belirli konularda özelleştiği, bizdeki gibi her üniversitede her alanın olmadığı, görev tanımlarının çok net olduğu, üniversitelerin dinamik olduğu, geleceği olmayan bölümlerin hızla kapatıldığı belirtilmiştir. Yurt dışı üniversitelerinin araştırma odaklı olduğu, hiyerarşik farklılığın daha az olduğu gözlemlenmiştir. Türkiye’deki sistemin doğru işlemeyen yönleri hiyerarşi, öğretim üyesi başına düşen öğrenci sayısı nedeniyle araştırmanın ikinci planda kalması, bazı alanlarda kalifiye eleman yetersizliği ve ortak çalışmalar yapmanın gerekliliğinden bahsedilmiştir. Daha işler bir yükseköğretim sistemi için üniversitelerin özelleştirilip başarılı öğrencilere devletin burs vermesini, ailevi ve siyasi ilişkilere göre kadrolaşmanın olmamasını, sektörle işbirliği yapılmasını, araştırma yapacak kişilerin üzerinden aşırı ders yükünün alınmasını, akademik unvanlara verilen önemin azaltılıp öğretim üyelerine araştırma yapmaları için imkan tanınmasını, üniversitelerin özerk bırakılmasını, öğrenci sayısının azaltılmasını önermişlerdir (7). Hekimlerimiz de yurt dışı deneyimi sonrası kendi hastanelerindeki olumlu ve olumsuz yönleri görme şansı elde etmektedir. Sadece bu konunun sorgulanması bile başlı başına bir kazanımdır. Bu sayede sağlık sistemimiz de tıp eğitimimiz de büyük kazanımlar sağlayacaktır.

Çalışmamızda yurt dışı deneyim edinme döneminin yaş ve akademik seviye ile paralel olduğu görülmüştür. Ülkemizdeki ulusal destek programları da ağırlıklı olarak mezuniyet sonrası eğitim döneminde kullanılacak programlar olarak sunulmaktadır. Halbuki Japonya’da yapılan bir çalışmada yurt dışı eğitim alma desteklerinin mezuniyet öncesi tıp eğitimi müfredatında sunulmasının gerekli olacağı belirtilerek hekimlere yurt dışı deneyim kazandırmanın önemi vurgulanmıştır. Doktorlara yapılan anket neticesinde, yurt dışı tecrübesi olan doktorların yabancı hastaları muayene etmede daha istekli oldukları gösterilmiştir. İngilizce araştırma makalelerine maruz kalmaktan ziyade yurt dışında yaşama deneyiminin, daha fazla sayıda yabancı hasta görmekle daha yüksek oranda ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Sonuç olarak, konuşma diline daha fazla maruz kalmak, doktorların yabancı hastaları görmek için daha istekli olmasının belirleyicilerinden biridir. Bu nedenle, Japon tıp eğitimi müfredatında, bu

tür imkanlara sahip olmayan öğrenciler için yurt dışında eğitim alma alternatiflerinin sunulmasının gerekli olacağını belirtmişlerdir (8).

Dijital devrimin yaşandığı günümüz şartlarında, klasik tıp eğitimi almış hekimlerimizin, yurt dışı tecrübesi yaşamaları ayrı bir önem arz etmektedir. Yapılan bir araştırmada tıp eğitiminin sismik bir dijital değişim geçirdiği belirlenmiştir. Bu değişimlerden birincisi, dijital yerliler olarak tanımlanan tıp öğrencileridir. Öğretim üyeleri dijital göçmen haline dönmüş ve pedagojik bilgilerini artırmak zorunda kalmışlardır. İkincisi sosyal medyanın yaygınlaşması ile sanal öğrenme ortamlarının artması ve sınıf ortamında öğrenme ile rekabete girmesidir. Üçüncü olarak uzaktan öğrenme (e-öğrenme) kaynaklarının artmasıdır (2). Ancak tüm bu gelişmelerden yalnızca yabancı dil bilgisinin artırılması ile yararlanılabileceği aşıkardır. Almanya, ABD, İskoçya gibi ülkeler yabancı ülke deneyimini tıp eğitiminin içine yedirebilmeyi başarmışlardır (1,2). Çalışmamızda hekimlerimizin yurt dışı deneyimi için hiç başvuru yapmamalarının en yüksek nedeninin (%63,5) "Gidilecek klinik veya burs programı bulamaması" olması, üniversitelere ve meslek örgütlerine sorumluluk düştüğünü göstermektedir. Lisans veya asistanlık eğitimi döneminde bu sorunun çözülmesi, hekimlere büyük avantaj sağlayacaktır.

Tıp eğitiminde yabancı dilin önemi ve yurt dışı tecrübesinin farkındalığı giderek artmaktadır. Pek çok üniversite, öğrencilerine yurt dışında seçmeli ders olanağı sunmaktadır. Bunun nedenlerini inceleyen bir araştırmada, bu hedefleri üç gruba indirgemişlerdir. Bu uygulamayı gerçekleştiren üniversiteler seçmeli ders öncesi yurt dışına gitme hedeflerini, kültürel farklılıkları anlama, bölgesel tıp bilgisi oluşturma, kaynak kullanılabilirliği hakkında bilgi edinme ve yabancı dil eğitimi olarak belirlemişlerdir. Ders alma esnasındaki hedefler, klinik becerilerin artırılması, araştırma metodlarının öğrenilmesi, araştırma projesi sayılarının artırılması, yabancı dil öğrenilmesi, farklı sağlık bakım sistemlerinin görülmesi, dünyadaki yaygın sağlık endişelerinin anlaşılması, klinik etiğin anlaşılması, ülkesinde nadir görülen hastalıkların yönetiminin öğrenilmesi, farklı tıp eğitimlerinin görülmesi, farklı cerrahi tekniklerin deneyimlenmesi, hastaları tedavi etmede düşük kaynak imkanlarında çalışma ve kültürel farklılıkları anlama olarak belirlenmiştir. Yurt dışı tecrübesi sonrasındaki hedefler ve kazanımlar ise kültürel şoku anlamak ve deneyimleri yansıtmak olarak belirtilmiştir (9). Bu hedefler Türk doktorlar için oldukça değerlidir ve kazandırılması için üniversite ve dernekler işbirliği yapmalıdır.

Yurt dışında bulunmak ve eğitiminin bir parçasını orada tamamlamış olmak, günümüz tıp dışı eğitim sisteminde de

önemlidir. Yurt dışı tecrübenin kişilere önemli kazanımlar sağladığını belgeleyen araştırmalar yapılmıştır. Erasmus+ değişim programı ile artan etkileşimin gençlerin kimliği üzerine etkileri bir çalışma ile incelenmiştir. Kırk bir adet Erasmus+ değişim programı katılımcısının yaşadığı tecrübelerin bireysel edinim ve toplumsal edinim bağlamında değerlendirildiği bu çalışmada, katılımcıların hepsi cinsiyet, etnik köken, lisans durumu, daha önceki Erasmus tecrübesi, yurt dışında geçirdiği süre gibi faktörlerden bağımsız olarak hem bireysel hem de toplumsal edinim ölçeğinde anlamlı derecede katkı sağladığı sonucu bulunmuştur. Erasmus+ değişim programından faydalanmaya teşvik eden temel neden sorulmuş, verilen cevaplar üç temel konu etrafında yoğunlaşmıştır. Bunlar "bireysel gelişim", "dil becerisi edinimi" ve "merak duygusu" olmuştur. Katılımcılar farklı bir yaşam tarzına maruz kalma nedeni ile zor şartlarla mücadele etmek zorunda kalmanın kişisel gelişimleri üzerinde olumlu etkileri olduğunu, uluslararasılaşmış bir birey olarak büyük kazanım elde ettiklerini vurgulamışlardır (10). Erasmus+ programı öğrencilik ve asistanlık düzeyinde personel hareketliliğine izin veren bir programdır fakat profesyonel iş hayatına atılmış olan hekimlerimizi kapsamamaktadır. Ancak yaşanan yurt dışı tecrübesinin, hekime bu makaledeki kazanımları vermiş olması muhtemeldir. Günümüzde profesyonel iş hayatındaki hekim ve diğer sağlık personeline hareketlilik kazandıracak yeni programların ülkemiz bilimsel geleceği için açılması bir zorunluluktur. Bu konunun Sağlık Bakanlığı düzeyine iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca araştırmamızda okunan makale sayısının, dil seviyesi ile orantılı olmadığı, kıdem ile arttığının tespiti doktorlar arasında da özellikle ihtisas dönemlerinde okuma alışkanlığının artırılmasına yönelik program geliştirilmesinin önemini ortaya koymuştur. Yurt dışı tecrübesinin mesleki motivasyonu ve bunun sonucu olarak makale okuma alışkanlığını artırmada katkısı olacağı görüşündeyiz. Yurt dışı eğitim almak için istekli olan ancak çeşitli nedenlerle bu şansı yakalayamamış hekimlerimizin karşılaştığı engellerin aşılması için önce bilinmesi gerekmektedir ki buna yönelik stratejilerin geliştirilmesine ışık tutmak da araştırmamızın amaçları arasında yer almıştır.

Günümüzde artan iletişim teknolojileri sayesinde, bilimsel toplantılar, eğitimler, hatta kongreler bile görüntülü sanal ortamlarda gerçekleşebilmektedir. Yurt dışına giden hekimlerimiz burada geliştirdikleri ikili ilişkileri aynı samimiyet ile devam ettirebilmekte ve ikili işbirliklerini artırabilmektedir. Birçok akademisyen yurt dışı tecrübesi ile edindikleri network ağı sayesinde, günümüz teknolojisinin de desteği ile gerek

eğitim semineri organize ederek gerek uluslararası çalışma ve proje yürüterek Türk tıbbına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle yurt dışı tecrübesi yaşamış hekimlerimizin tecrübe paylaşımları, edindikleri kazanımları bu çalışmada olduğu gibi bilimsel olarak belirtmeleri ve gelecek kuşak hekimlerimize örnek olmaları konusunun önemini vurgulamak istedik.

Bu araştırma Türk sağlık sisteminde çalışan uzman hekimler içerisinde yoğun bakım biriminde görev yapan doktorlar arasında yapılmıştır. Diğer branşlara ve yardımcı sağlık personeline anket uygulanmamıştır. Diğer branşların yurt dışı tecrübe sıklığı ve yabancı dil seviyesi yüksek olabileceği gibi, makale okuma sıklığı da değişkenlik gösterebilecektir.

Sonuç

Uluslararasılaşma günümüzde lüks değil bir zorunluluktur. Hekimlerimizin yurt dışı tecrübeleri arttıkça, yabancı akademisyenler ile tanışma, birlikte işbirliği yapma ve ortak projeler yürütme ihtimali de artmaktadır. Bu nedenle hekimlerimizin yurt dışı tecrübelerini paylaşmaları, genç hekimlere kılavuzluk yapmaları çok değerlidir. Bu nedenle yurt dışı eğitim ve öğretim tecrübesi çok büyük bir öneme sahiptir. Bazı ülkelerde bu tıp eğitiminin müfredatına yerleştirilmiştir ve hekimler lisans eğitiminde bunu deneyimleme şansına sahip olmaktadır. Bizim ülkemizde ise bu kişinin kişisel çabaları ve maddi imkanları ile lisans sonrası olmaktadır. Akademik bakış açısına sahip hekimlerimizde yabancı dil seviyesinin ve yurt dışı eğitime verilen değer yüksek olduğunu gördük. Ancak anketimizin değerlendirilmesi sırasında okunan makale sayısının, dil seviyesi ile ilişkili artmadığını saptadık.

Okunan makale sayısının kıdem ile artması doktorlar arasında da özellikle ihtisas dönemlerinde okuma alışkanlığının artırılmasına yönelik program geliştirilmesinin önemini ortaya koymuştur. Yurt dışı tecrübesinin mesleki motivasyonu ve bunun sonucu olarak makale okuma alışkanlığını artırmada katkısı olacağı görüşündeyiz. Bu nedenle, profesyonel iş hayatındaki hekim ve diğer sağlık personeline yurt dışı deneyim kazandıracak programların kurumlar ve meslek örgütleri tarafından geliştirilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma için Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izni alınmıştır (karar no: 2022/02-73, tarih: 23.02.2022).

Hasta Onamı: Katılımcılar araştırmanın konusu ve anketin içeriği ile ilgili bilgilendirilmiş olup dahil olma kriterleri araştırmaya katılmaya gönüllü olmak ve aktif olarak hekimlik yapıyor olmak idi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: PA., H.T., F.G., O.D., Dizayn: PA., H.T., F.G., O.D., Veri Toplama veya İşleme: PA., İ.D., A.S., A.Z.A., F.G., O.D., Analiz veya Yorumlama: PA., F.G., O.D., Literatür Arama: PA., H.T., İ.D., A.S., A.Z.A., F.G., O.D., Yazan: PA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Zavlin D, Jubbal KT, Noé JG, Gansbacher B. A comparison of medical education in Germany and the United States: from applying to medical school to the beginnings of residency. *GMS Ger Med Sci* 2017;15:1-12.
- de Wet C, Yelland M. The challenges and opportunities in medical education for digital 'natives' and 'immigrants' in Scotland and abroad. *Scott Med J* 2015;60:152-4.
- Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP Kalkınma Bakanlığı Destekli/ÖYP-YÖK) I Araştırmalar Koordinatörlüğü [Internet]. ODTÜ. [cited 2022 Sep 2]. Available from: <http://ak.metu.edu.tr/ogretim-uyesi-yetistirme-programi-oyp-kalkinma-bakanligi-desteklioyp-yok>
- Karakütük K, Özdemir Y. Bilim İnsanı Yetiştirme Projesi (BIYEP) ve Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı'nın (ÖYP) Değerlendirilmesi. *Eğitim ve Bilim* 2011;36:26-38.
- von Eye A, Mun EY, Mair P. Log-linear modeling. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics* 2012;4:218-23.
- Altaş D, Sağırılı M, Giray S. Yurtdışında Çalışıp Türkiye'ye Dönen Akademisyenlerin Eğitim Durumları, Gidiş ve Dönüş Sebepleri Arasındaki İlişki Yapısının Loglineer Modeller ile İncelenmesi. *Marmara Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi* 2014;21:401-21.
- Menderis İA. Amerika veya İngiltere'de öğrenim görüp Türkiye'de öğretim üyesi olanların Türkiye ve öğrenim gördükleri ülkenin yükseköğretim sistemleri arasındaki tespit ettikleri farklar. *Bildiriler Kitabı*; 2013:96-113.
- Tamamaki K, Nishio H. Study abroad experience is related to Japanese doctors' behavior to see foreign patients. *Kobe J Med Sci* 2013;59:10-6.
- Cherniak WA, Drain PK, Brewer TF. Educational Objectives of International Medical Electives - a narrative literature review. *Acad Med* 2013;88:1778-81.
- Bozkur S. Erasmus + değişim programı ile artan etkileşimin gençlerin kimliği üzerine etkileri (tez). *Sosyal Bilimler Enstitüsü*; 2019.



© Zerife Orhan,
© Arzu Kayış,
© Burak Küçük,
© Adem Doğaner,
© Murat Aral

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Stafilokoklarda Antimikrobiyal Direnç: 4 Yıllık Değerlendirme

Antimicrobial Resistance in Staphylococci Isolated From Various Clinical Specimens of Inpatients in Intensive Care Units: A 4-year Evaluation

Geliş Tarihi/Received : 07.12.2022
Kabul Tarihi/Accepted : 30.01.2023

Zerife Orhan, Arzu Kayış
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş, Türkiye

Burak Küçük, Murat Aral
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Adem Doğaner
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Arzu Kayış (✉),
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş, Türkiye

E-posta : arzu_kayis@hotmail.com

Tel. : +90 507 047 26 41

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0061-1907

ÖZ Amaç: Bu çalışmanın amacı, dört yıllık süreçte yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen stafilokok suşlarının metisilin direncinin yıllar içindeki değişimini ve antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında, bir üniversite sağlık uygulama ve araştırma hastanesi tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 5144 adet stafilokok suşu dahil edilmiştir. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemle yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 5144 stafilokok suşunun 4503'ü koagülaz negatif stafilokok (KNS) (%87,54) ve 641'i *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (%12,46) olarak tanımlanmıştır. Bu suşların 1451'i (%28,21) anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinden ve 4573'ü (%88,90) kan örneklerinden izole edilmiştir. Hem *S. aureus* hem de KNS'lerde 2021 yılında en dramatik artış levofloksasin (*S. aureus* %100; KNS %99,45) ve siprofloksasin (*S. aureus* %100; KNS %98,54) meydana gelmiştir. KNS'lerde fusidik asitte yüksek oranda direnç (%96,51) görülürken, *S. aureus* suşlarında %65'lerin üzerinde seyreden direnç 2021 yılında oldukça azalmıştır (%5,40). En düşük antibiyotik direnci ise her iki bakteri grubunda da daptomisin, linezolid ve teikoplaninde olmuştur. *S. aureus* suşlarında 2018 yılında %62,31 olan metisilin direnci, 2021 yılında %33,10'a düşerken, KNS'lerde %86,68'den %75,06'ya düşmüştür. İncelenen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları KNS'lerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuç: Direnç gelişiminin önlenmesi için etkin sürveyans çalışmalarıyla antimikrobiyal direnç profillerinin tespit edilmesi ve her hastanenin kendi antibiyotik kullanım politikasını oluşturması gerekmektedir. Ayrıca akılcı antibiyotik kullanımının sağlanması ve etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, stafilokok, yoğun bakım üniteleri

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to evaluate the change in methicillin resistance and antibiotic susceptibility of staphylococcal strains isolated from various clinical samples of patients hospitalized in intensive care units over the years.

Materials and Methods: A total of 5144 staphylococcal strains isolated from various clinical specimens of inpatients in intensive care units in a university health practice and research hospital medical microbiology laboratory between January 2018 and December 2021 were (96.51%) included in the study. Bacteria identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and an automated systems.

Results: Of the total 5144 staphylococci strains, 4503 were identified as coagulase-negative staphylococci (CNS) (87.54%) and 641 as *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (12.46%). Of these strains, 1451 (28.21%) were isolated from anesthesiology and reanimation intensive care unit, and 4573 (88.90%) from blood samples. The most dramatic increase in both *S. aureus* and CNS in 2021 occurred in levofloxacin (*S. aureus* 100%; CNS 99.45%) and ciprofloxacin (*S. aureus* 100%; CNS 98.54%). While a high rate of resistance to fusidic acid (96.51%) was observed in CNSs, the resistance, which was over 65% in *S. aureus* strains, decreased significantly (5.40%) in 2021. The lowest antibiotic resistance was in daptomycin, linezolid, and teicoplanin in both bacterial groups.

Methicillin resistance, which was 62.31% in 2018 in *S. aureus* strains, decreased to 33.10% in 2021, while it decreased from 86.68% to 75.06% in CNSs. The rate of resistance to all the examined antibiotics were found to be significantly higher in CNSs.

Conclusion: To prevent the development of resistance, antimicrobial resistance profiles should be determined through effective surveillance studies, and each hospital should establish its own antibiotic use policy. Additionally, it is important to ensure the rational use of antibiotics and to take effective infection control measures.

Keywords: Antibiotic resistance, staphylococcus, intensive care units

Giriş

Çoğunlukla deri ve yumuşak doku olmak üzere, derin doku enfeksiyonları, solunum ve üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) özellikle hastane enfeksiyonları başta olmak üzere, önemli enfeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir (1). Antimikrobiyal direncin evrimi ve yayılması, patojenle ilişkili enfeksiyonların kontrolünde büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları, artan morbidite, yüksek mortalite riski, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek sağlık bakımı maliyetleri ile ilişkili olabileceğinden özellikle zahmetlidir (2). Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS), insan derisinin ve mukoza zarlarının en bol bulunan normal mikrobiyal florasıdır ve bu nedenle uzun süre patojenik olmadıkları kabul edilmiştir. Fakat, son yirmi yılda tıbbi uygulamalardaki değişiklikler, tıbbi cihaz kullanımının artması gibi çeşitli nedenlerden dolayı özellikle bağımsızlığı baskılanmış hastalarda, diyaliz ve kanser hastaları ve yenidoğanlarda gerçek patojenler haline gelmiştir ve hastane enfeksiyonu ile ilişkili önemli patojenler olarak kabul edilmektedirler (3,4). Hastane ortamlarından izole edilen KNS'ler genellikle çoklu antimikrobiyal ajanlara dirençlidir. Hastane enfeksiyonları ile ilişkili KNS izolatlarının yaklaşık %80-90'ı metisiline dirençli KNS'lerdir.

Bu çalışmada, dört yıllık süreçte yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen stafilocok suşlarının metisilin direncinin yıllar içindeki değişiminin ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bakteri İzolasyonu

Bir üniversite sağlık uygulama ve araştırma hastanesinde Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 5144 stafilocok suşu (641 *S. aureus*, 4503 KNS) çalışmaya alınmıştır. YBÜ'lerde yatan hastalara ait trakeal aspirat (TA), kan, idrar, yara, balgam ve kateter

ucu vs. kültür örnekleri değerlendirilmiş ve stafilocok üremesi saptanan örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta örnekleri laboratuvara ulaştıktan sonra kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. Tüm örnekler kanlı agar ve eozin metilen mavisi agara ekim yapılarak 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemler; Gram boyama, koloni morfolojisi özellikleri ve katalaz reaksiyonuna göre stafilocok olarak adlandırılarak tüpte koagülaz yöntemi ile *S. aureus* ve KNS olarak tanımlanmıştır. Ayrıca BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile de tanımlama yapılmıştır. İzolatların *in vitro* antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterleri temel alınarak Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tespit edilmiştir. Çalışmada tüm orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 03, tarih: 18.10.2022).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde istatistik parametreleri oran (%) ve frekans (n) ile ifade edilmiştir. Nitel değişkenlerde grupların frekans dağılımları arasındaki farklılık ki-kare testi ve Fisher Exact testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve R 3.3.2 yazılımlarından yararlanılmıştır.

Bulgular

2018-2021 yılları arasında izole edilen toplam 5144 stafilocok suşlarının 4503'ü (%87,54) KNS, 641'i (%12,46) ise *S. aureus* olarak belirlenmiştir. Hem KNS hem de *S. aureus* suşları en fazla 2018 yılında izole edilmiştir (Tablo 1).

Dört yıllık süreçte stafilocokların %28,21'i anesteziyoloji ve reanimasyon, %20,80'i dahiliye, %11,43'ü nöroloji, %11,33'ü ise yenidoğan YBÜ'lerden izole edilmiştir (Tablo 2).

Stafilkoklar ilk sırada en fazla kan kültür örneklerinden (%88,90), ikinci sırada ise TA kültür örneklerinden (%5,02) izole edilmiştir (Tablo 3).

2018 ve 2021 yılları arasında metisilin direncinde KNS'lerde 2019 yılından itibaren belli bir oranda azalma olmuşken (yıllara göre sırasıyla %86,68, %88,24, %79,86,

Tablo 1. 2018-2021 yılları arasında izole edilen *S. aureus* ve KNS oranı

Bakteriler	2018 yılı	2019 yılı	2020 yılı	2021 yılı	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>S. aureus</i>	207 (4,02)	139 (2,70)	147 (2,86)	148 (2,88)	641 (12,46)
KNS	1442 (28,03)	1063 (20,67)	899 (17,48)	1099 (21,36)	4503 (87,54)

S. aureus: Staphylococcus aureus, KNS: koagülaz negatif stafilkok

Tablo 2. Stafilkokların izole edildiği yoğun bakım üniteleri

Yoğun bakım üniteleri	n	%
Anesteziyoloji ve reanimasyon	1451	28,21
Dahiliye	1070	20,80
Nöroloji	588	11,43
Yenidoğan	583	11,33
Göğüs hastalıkları	447	8,69
Beyin cerrahi	422	8,20
Çocuk cerrahisi ve çocuk hastalıkları	218	4,24
Kardiyoloji	202	3,93
Genel cerrahi	102	1,98
Kalp damar cerrahisi	47	0,91
Kadın doğum	14	0,27

Tablo 3. Stafilkokların izole edildiği kültür örnekleri

Kültür örnekleri	n	%
Kan	4573	88,90
Trakeal aspirat	258	5,02
Yara	70	1,36
Kateter	62	1,21
İdrar	54	1,05
BOS	47	0,91
Diğer (apse, burun sürüntüsü, seviks, rektal sürüntü)	28	0,54
Bronkoalveolar lavaj	24	0,47
Vücut sıvısı/biyopsisi	18	0,35
Balgam	10	0,19

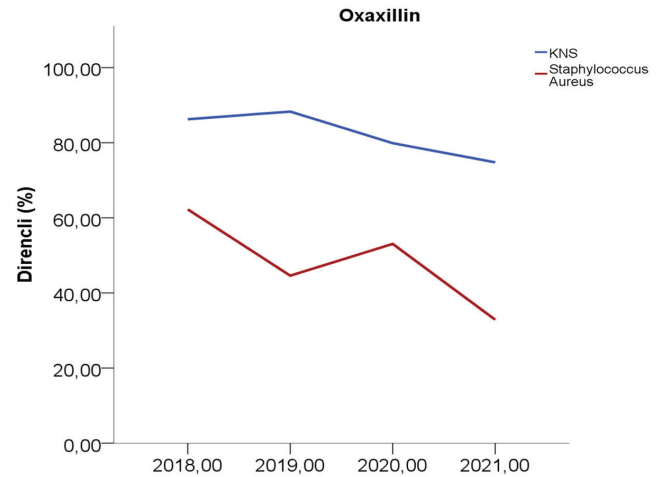
BOS: Beyin omurilik sıvısı

%75,06), *S. aureus* suşlarında özellikle 2018 yılına göre 2021 yılında önemli bir oranda azalma olduğu tespit edilmiştir (2018 yılında %62,31 iken 2021 yılında %33,10) (Tablo 4; Şekil 1). Hem *S. aureus* hem de KNS'lerde en dramatik artış levofloksasin ve siprofloksasinde meydana gelmiştir. *S. aureus* suşlarında ilk üç yılda levofloksasin, siprofloksasin direncinde azalma görülürken, 2021 yılında levofloksasin ve siprofloksasinde %100 direnç oranı tespit edilmiştir. KNS'lerde ise ilk iki yılda artış görülürken, en büyük artış 2021 yılında olmuştur. Bu artış levofloksasinde %99,45, siprofloksasinde ise %98,54 olarak tespit edilmiştir. Fusidik asitte antibiyotik direnci KNS'lerde ilk üç yılda %65'lerin üzerinde seyrederken 2021 yılında %96,51'e yükselmiştir. En düşük antibiyotik direnci ise her iki bakteri grubunda da daptomisin, linezolid ve teikoplaninde olmuştur. *S. aureus* suşlarında 2018 yılında oksasilin direnci %62,31 iken 2021 yılında %33,10'a, KNS'lerde ise bu oran 2018 yılında %86,68 iken 2021 yılında %75,06'ya düşmüştür (Tablo 4).

İzole edilen *S. aureus* ile KNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde incelenen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları KNS'lerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tartışma

KNS'ler insan derisinin normal mikroflorasının bir parçasıdır ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen organizmalar arasındadır (5). Çalışmamızda dört yıllık süreçte izole edilen stafilkokların %87,54'ünü KNS,



Şekil 1. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen tüm KNS ve *S. aureus* suşlarının metisilin direnç yüzdelerinin yıllara göre değişimi

S. aureus: Staphylococcus aureus, KNS: koagülaz negatif stafilkok

Tablo 4. Çeşitli klinik örneklerden elde edilen *S. aureus* ve KNS'deki antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı

S. aureus Antibiyotikler	2018 yılı			2019 yılı			2020 yılı			2021 yılı						
	KNS			S. aureus			KNS			S. aureus						
	Sayı	Dirençli	Dirençli (%)	Sayı	Dirençli	Dirençli (%)	Sayı	Dirençli	Dirençli (%)	Sayı	Dirençli	Dirençli (%)				
Klindamisin	207	92 (%44,44)	1442	1442	1442	1063	682 (%64,15)	147	71 (%48,29)	899	531 (%59,06)	148	27 (%18,24)	1099	581 (%52,86)	
Daptomisin	207	2 (%0,96)	1442	1442	1063	21 (%1,97)	139	0 (%0,00)	1063	23 (%2,55)	899	23 (%2,55)	148	1 (%0,67)	1099	9 (%0,81)
Eritromisin	207	94 (%45,41)	1442	1442	1063	889 (%83,63)	139	47 (%33,81)	1063	75 (%51,02)	899	700 (%77,86)	148	28 (%18,91)	1099	827 (%75,25)
Fusidik asit (stafine)	207	21 (%10,14)	1442	1442	1063	733 (%68,95)	139	4 (%2,87)	1063	9 (%6,12)	899	613 (%68,18)	148	8 (%5,40)	1099	764 (%96,51)
Gentamisin	207	39 (%18,84)	1442	1442	1063	622 (%58,51)	139	12 (%8,63)	1063	21 (%14,28)	899	408 (%45,38)	148	23 (%15,54)	1099	502 (%45,67)
Levofloksasin	207	29 (%14,00)	1442	1442	1063	724 (%68,10)	139	6 (%4,31)	1063	3 (%2,04)	899	541 (%60,17)	148	148 (%100)	1099	1093 (%99,45)
Linezolid	207	2 (%0,96)	1442	1442	1063	41 (%3,85)	139	0 (%0,00)	1063	0 (%0,00)	899	40 (%4,44)	148	1 (%0,67)	1099	47 (%4,27)
Oksasilin	207	129 (%62,31)	1442	1442	1063	938 (%88,24)	139	62 (%44,60)	1063	78 (%53,06)	899	718 (%79,86)	148	49 (%33,10)	1099	825 (%75,06)
Siprofloksasin	207	30 (%14,49)	1442	1442	1063	734 (%69,04)	139	6 (%4,31)	1063	3 (%2,04)	899	547 (%60,84)	148	148 (%100)	1099	1083 (%98,54)
Teikoplanin	207	8 (%3,86)	1442	1442	1063	116 (%10,91)	139	1 (%0,71)	1063	1 (%0,68)	899	89 (%9,89)	148	5 (%3,37)	1099	77 (%7,00)
Tetrasiklin	207	89 (%43,00)	1442	1442	1063	558 (%52,49)	139	45 (%32,37)	1063	54 (%36,73)	899	503 (%55,95)	148	23 (%15,54)	1099	599 (%54,50)

S. aureus: Staphylococcus aureus, KNS: koagülaz negatif stafilocok

%12,46'sını ise *S. aureus* oluşturmuştur. Bu sonuç, yapılan bazı çalışmalarla benzerlik göstermektedir (6-8).

Çalışmamızda dört yıllık süreçte stafilocokların %28,21'i anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'den izole edilmiştir. Anestezi ve reanimasyon YBÜ'sünde üzerine yapılan bir çalışmada da stafilocoklar en fazla üreyen bakteri olmuştur (9).

Daha önce kontaminant olarak kabul edilmesine rağmen, KNS'ler artık klinikle ilgili tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının %20 ile %30'unu ve kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadırlar (10). KNS'ler ve *S. aureus* suşları, kan kültür örneklerinden en sık izole edilen Gram pozitif bakterilerdir ve KNS'lerin hastane enfeksiyonlarının en yaygın üçüncü etkeni olduğu bildirilmektedir (11-13). Çalışmamızda da stafilocoklar oldukça yüksek bir oranda (%88,90) kandan izole edilmiştir. Çalışmamızdaki bu sonuç, benzer şekilde yapılan bazı çalışmalara göre çok yüksek bulunurken (14-16), yapılan başka bir çalışmada da bizim sonucumuza yakın sonuç (%86,33) elde edilmiştir (17).

Antimikrobiyal ilaç direncinin sürekli ortaya çıkması, klinikte stafilocok enfeksiyonu olan hastaların antibiyotik tedavisi için ciddi bir sorundur. Çalışmalar klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının %60-85'inin metisiline dirençli olduğunu bildirmiştir (18). KNS enfeksiyonları, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalar arasında ciddi bir sorun oluşturmaktadır ve KNS suşları genellikle çoklu dirençli olduğundan tedavi edilmesi genellikle zordur. Avrupa'nın farklı bölgelerinden gelen raparlarda, KNS'deki metisilin direnci %70 ile %80 arasında değişmektedir ve Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Latin Amerika'dan da benzer yüksek

Tablo 5. Dört yıllık süreçteki antibiyotiklere göre bakterilerin direnç ve duyarlılık dağılımları

Antibiyotikler	Bakteriler	Duyarlı		Dirençli		p
		n	%	n	%	
Klindamisin	KNS	1809	40,17	2694	59,83	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	404	73,59	145	26,41	
Daptomisin	KNS	4397	97,65	106	2,35	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	638	99,84	1	0,16	
Eritromisin	KNS	926	20,56	3577	79,44	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	397	72,58	150	27,42	
Fusidik asit (Stafine)	KNS	1381	30,67	3122	69,33	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	600	96,62	21	3,38	
Gentamisin	KNS	2257	50,12	2246	49,88	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	547	90,71	56	9,29	
Levofloksasin	KNS	1200	26,65	3303	73,35	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	455	74,35	157	25,65	
Linezolid	KNS	4281	95,07	222	4,93	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	638	99,84	1	0,16	
Oksasilin	KNS	772	17,14	3731	82,86	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	323	63,09	189	36,91	
Siprofloksasin	KNS	1311	29,16	3185	70,84	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	454	74,30	157	25,70	
Teikoplanin	KNS	4067	90,32	436	9,68	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	626	98,89	7	1,11	
Tetrasiklin	KNS	2143	47,59	2360	52,41	<0,001*
	<i>S. aureus</i>	430	77,90	122	22,10	

*p<0,05

direnç oranları bildirilmiştir (19-21). Çalışmamızda da KNS'lerde metisilin direnci 2018 yılında %86,68 iken 2021 yılında %75,06'ya düşmesine rağmen bu oranlar Avrupa'daki oranlardan daha yüksektir. *S. aureus*'ta ise metisilin direnci KNS'lere göre daha düşük tespit edilmiş olup bu dirençte önemli ölçüde azalma da görülmüştür (Şekil 1). Türkiye'de metisilin direncini araştıran çalışmalar incelendiğinde çalışmamızdan çok daha yüksek oranlarda metisilin direnci rapor edilmiştir (22-24). Hastanemizde stafilkoklarda metisilin direnç oranında düşüş görülmesi hastanemiz açısından önem arz etmektedir. Fakat bu direnç oranlarının çok daha azalması için daha ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir.

Bugün KNS'lerde artan antibiyotik direnç oranları, *S. aureus*'a göre daha büyük bir problemdir ve terapötik seçeneklerimizi sınırlamaktadır (25). KNS türlerinin çoğu, şu anda stafilkok enfeksiyonlarına karşı kullanılan

antimikrobiallere yaygın olarak dirençlidir (26). Çalışmamızda hem *S. aureus* hem de KNS'lerde florokinolon direnci yıllar içerisinde çok yükselmiştir. KNS'lerdeki levofloksasin direnci 2018 yılında %65,53 iken 2021 yılında bu oran %99,43'e, *S. aureus*'ta ise 2018 yılında %14,00 olan oran 2019 yılında %4,31'e, 2020 yılında %2,04'e düşerken 2021 yılında direnç %100'e çıkmıştır. KNS'lerde siprofloksasin direnci %56,93 iken 2021 yılında bu oran %98,54'e yükselmiştir. *S. aureus*'ta ise direnç levofloksasinde olduğu gibi 2018 yılında %14,49 olan oran 2021 yılında %100'e yükselmiştir. 1999'dan 2012'ye kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde KNS'lerde antibiyotik direnci ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada bu antibiyotiklere bizdeki oranlardan daha düşük oranda direnç görülmüştür. Siprofloksasindeki direnç oranları yıllar içerisinde 1999'da %58,3'den 2012 yılında %68,4'e yükselmiştir. Levofloksasine karşı direnç 1999'da %57,1'den 2005'te %78,6'ya yükselmiş ve ardından 2012'de %68,1'e düşmüştür (27). Türkiye'de yapılan bir çalışmada KNS'lerde siprofloksasin direnci %83,3, *S. aureus*'ta ise %60 oranında direnç tespit edilirken levofloksasinde KNS'lerde direnç görülmezken *S. aureus*'ta %25 oranında direnç rapor edilmiştir (28). Florokinolonlardaki yüksek direnç bu antibiyotiklerin YBÜ'lerinde aşırı ve uygunsuz kullanımından kaynaklanmış olabilir. Bu da stafilkok türlerinde, bu antibiyotiklere sürekli maruziyetleri nedeni ile direnç gelişimine ve yayılmasına neden olmuş olabilir.

Fusidik asit, *S. aureus*'ların neden olduğu çeşitli enfeksiyonlarda glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilen bir antibiyotiktir (8). Çalışmamızda fusidik asitteki direnç KNS'lerde ilk üç yılda %65'lerin üzerinde seyrederken, 2021 yılında %96,51'e yükselmiştir. *S. aureus*'ta ise 2018 yılında %10,14 olan fusidik asit direnç oranı 2021 yılında %5,40'a düşmüştür. Yapılan bir çalışmada KNS'lerde bizim çalışmamızdan daha düşük oranda fusidik asit direncine rastlanmıştır (*S. aureus*'da %11, KNS'de ise %61) (29).

Çalışmamızda KNS'lerdeki eritromisin direnci *S. aureus*'a göre çok yüksek olarak tespit edilmiştir. KNS'lerde 2019 yılında %83,63 iken 2021 yılında %75,25'e düşmüştür. Suudi Arabistan ve Türkiye'de benzer şekilde yapılan iki çalışmada da KNS'lerde eritromisin direnci bizdeki oranlardan daha yüksek olarak tespit edilmiştir (15,30).

MRSA'nın sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde teikoplanin, daptomisin, tigesiklin, linezolid ve kinupristin/dalfopristin kullanımı önerilen ilaçlardır (31). Çalışmamızda daptomisine KNS'lerde en düşük %0,81, en yüksek %3,68, *S. aureus*'ta en düşük %0,67, en yüksek %0,96 oranında

dirence rastlanmıştır. Linezolidde KNS'lerde en düşük %4,27, en yüksek %6,51, *S. aureus*'ta en düşük %0,67, en yüksek %0,96, oranında dirence rastlanmıştır. Teikoplanin de ise KNS'lerde en düşük %7,00, en yüksek %10,91, *S. aureus*'ta en düşük %0,68, en yüksek %3,68, oranında dirence rastlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlardan çok daha düşük bulunmuştur (8,32). Hemen hemen tüm Gram-pozitif bakterilere etkili antibiyotiklere karşı düşük de olsa direnç gelişimi olduğunu gerek çalışmamızda gerekse yapılan başka çalışmalarda görmekteyiz.

İzole edilen *S. aureus* ile KNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde, araştırılan tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları KNS'lerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (8).

Sonuç

Sonuç olarak, özellikle başta anesteziyoloji ve reanimasyon, sonra dahiliye YBÜ'lerde enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması gerekmektedir. 2018-2021 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole ettiğimiz *S. aureus* ve KNS suşlarında daptomisin, linezolid ve teikoplaninde çok düşük direnç oranları tedavide alternatif bir seçenek şansını artırmaktadır. Fakat her iki bakteri türünde de

florokinolon direncinin, KNS'lerde fusidik asit ve eritromisin direncinin yüksek olması bu ilaçlarla tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır. Her iki bakteri türünde de metisilin direncindeki azalma önem arz etmektedir, fakat direnç oranı hala yüksek olduğu için bu azalma yetersizdir. Bu yüzden tüm merkezlerin etkin sürveyans çalışmalarıyla antimikrobiyal direnç profillerini tespit etmeleri, yıllar içinde ortaya çıkan değişiklikleri izlemeleri ve buna göre antibiyotikleri tercih etmeleri gerekmektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve akılcı antibiyotik kullanımı ile direnç oranlarında düşüş sağlanacağı kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 03, tarih: 18.10.2022).

Yazarlık Katkıları

Veri Toplama veya İşleme: Z.O., A.K., B.K., M.A., Analiz veya Yorumlama: Z.O., A.K., B.K., A.D., M.A., Literatür Arama: Z.O., A.K., Yazan: Z.O., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Duman Y, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. Klinik Örneklerden İzole Edilen Staphylococcus aureus'ların Antimikrobiyallere Direnç Durumu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2014;16:145-8.
- WHO. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. World Health Organization, Geneva Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>. 2014.
- Michalik M, Samet A, Podbielska-Kubera A, Savini V, Mi dzobrodzki J, Kosecka-Strojek M. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) as a significant etiological factor of laryngological infections: A review. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2020;19:1-10.
- Shrestha LB, Bhattarai NR, Khanal B. Antibiotic resistance and biofilm formation among coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples at a tertiary care hospital of eastern Nepal. Antimicrob Resist Infect Control 2017;6:1-7.
- Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, Nakaie K, Takizawa E, Okada Y, et al. Clinical Characteristics of Methicillin-resistant Coagulase- negative Staphylococcal Bacteremia in a Tertiary Hospital. Intern Med 2017;56:781-5.
- Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. Cukurova Med J 2019;44:521-8.
- Yiş R. Evaluation of blood cultures in a children's hospital located in Southeastern Anatolia. Turk Pediatr Ars 2015;50:102-7.
- Sen P, Demirdal T, Özdemir R, Nemli SA, Baran N, Er H, et al. Antimicrobial resistance in Staphylococci : A 6-year-evaluation. Medeni Med J 2017;32:205-11.
- Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Distribution of Clinical Isolates at Species Level and Their Antibiotic Susceptibilities in Intensive Care Units Patients. Türk Yoğun Bakım Derneği Derg 2017;15:21-7.
- Piette A, Verschraegen G. Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. Vet Microbiol 2009;16:134:45-54.
- Agvald-Ohman C, Lund B, Edlund C. Multiresistant coagulase-negative staphylococci disseminate frequently between intubated patients in a multidisciplinary intensive care unit. Crit care 2004;8:42-7.
- Parameswaran R, Sherchan JB, Muralidhar Varma D, Mukhopadhyay C, Vidyasagar S. Intravascular catheter-related infections in an Indian tertiary care hospital. J Infect Dev Ctries 2011;5:452-8.

13. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: Infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis* 2001;7:188-92.
14. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
15. Ergül AB, Işık H, Ay Altıntop Y, Altuner Torun Y. A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: A three year evaluation. *Türk Pediatr Ars* 2017;52:154-61.
16. Singh V, Pandey P, Das A, Sen M, Agarwal J. Transformation of commensal to a pathogen: Blood stream infection due to coagulase negative staphylococci among patients attending tertiary care hospital in North India. *Int J Med Microbiol Trop Dis* 2021;7:71-6.
17. Fahim NAE. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of multidrug-resistant bacteria among intensive care units patients at Ain Shams University Hospitals in Egypt—a retrospective study. *J Egypt Public Health Assoc* 2021;96:1-10.
18. Kuehnert MJ, Kruszon-moran D, Hill HA, Mcquillan G, Mcallister SK, Fosheim G, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization in the United States , 2001 – 2002. *J Infect Dis* 2006;193:172-9.
19. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect* 2001;48:161-76.
20. Vincent JL. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. *European Prevalence of Infection. Intensive Care Med* 2000;26:S3-8.
21. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance. *Clin Infect Dis* 2001;32:114-32.
22. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U, Sünnetçiođlu M, Çıkman A, Bilici A, et al. Hastane Enfeksiyon Etkenlerinin ve Direnç Profillerinin Belirlenmesi. *Van Tıp Derg* 2011;18:27-32.
23. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK, Bilici A, Katı İ, Berktaş M. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Derg* 2010;8:13-7.
24. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksal ZŞ, Özyurt S. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2012;26:1-9.
25. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:870-926.
26. Gilani M, Usman J, Latif M, Munir T, Gill MM, Anjum R, et al. Methicillin resistant coagulase negative staphylococcus: From colonizer to a pathogen. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:1117-21.
27. May L, Klein EY, Rothman RE. Trends in Antibiotic Resistance in Coagulase-Negative Staphylococci in the United States , 1999 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1404-9.
28. Çetin Ş, Çelik İ, Artan C. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Profilinin Değerlendirilmesi Evaluation of Microorganisms and Antibiotic Resistance Profile Isolated in Intensive Care Unit Patients Gereç ve Yöntem. *Turkish J Intensive Care* 2021;19:9-17.
29. Özer TT, Yula E, Alicem T, Devenci O. Fusidic acid resistance among staphylococci strains isolated from clinical specimens in a general hospital. *Dicle Tıp Derg* 2012;39:1-5.
30. Asaad AM, Qureshi MA, Hasan SM. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infect Dis* 2016;48:356-60.
31. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:125-36.
32. Cesur S, İrmak H, Şimşek H, Çöplü N, Kılıç H, Arslan U, et al. Türkiye’de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:352-8.



© Selver Gökdemir,
© Manar Aslan

Main Factors Regarding Pressure Injury in Intensive Care Unit Patients and the Effects of Nursing Interventions

Yoğun Bakım Hastalarında Basınç Yaralanmalarını Etkileyen Temel Faktörler ve Hemşirelik Müdahalelerinin Etkileri

Received/Geliş Tarihi : 08.06.2022
Accepted/Kabul Tarihi : 09.02.2023

Selver Gökdemir
Edirne Sultan Birinci Murat State Hospital, Edirne,
Turkey

Manar Aslan
Trakya University Faculty of Health Sciences,
Department of Nursing, Edirne, Turkey

Manar Aslan Assoc. Prof., (✉),
Trakya University Faculty of Health Sciences,
Department of Nursing, Edirne, Turkey

E-mail : manaraslan@hotmail.com
Phone : +90 552 561 34 16

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0932-5816

ABSTRACT Objective: This study aims to determine the risk factors affecting the development of pressure injuries for inpatients in the intensive care unit, to determine the nursing interventions conducted to prevent pressure injuries, and to detect healing of the pressure injuries.

Materials and Methods: This follow up-longitudinal type study was conducted with 48 patients at an Intensive Care Unit in a public hospital between 01.09.2018 and 30.11.2018. Study data were collected using the Braden scale for predicting pressure injury risk, pressure injury assessment form, and pressure injury healing assessment form.

Results: Patients who had a hospitalization duration of 15 or more days, were supported with mechanical ventilators, were unconscious, were fed enterally, were immobile in bed, had an albumin level of 2.5 g/dL or below, or had a hemoglobin level of 10 g/dL or below had significantly more pressure injuries ($p<0.05$). No significant difference was found with nursing interventions (positioning, massaging, using barrier cream, moisturizing the skin, keeping the bed linen dry and stretched) performed in the clinic and the development of a pressure injury or healing of pressure injuries present during admission to the clinic ($p>0.05$).

Conclusion: The main risk factors for developing pressure injuries in inpatients in the intensive care units were enteral feeding, consciousness or unconsciousness, and level of hemoglobin. More pressure ulcers occurred on patients who were positioned and whose skin was moistened because nurses applied interventions to patients with a high risk of pressure ulcers. Additionally, there was no improvement in the healing of the compression injuries.

Keywords: Pressure injury, intensive care unit, nursing care, pressure injury risk factors

ÖZ Amaç: Bu araştırmada amaç yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda bası yarası gelişimini etkileyen risk faktörleri saptamak, bası yaralarını önlemek için yapılan hemşirelik girişimlerini belirlemek, bası yaralarındaki iyileşme durumu tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma izleme-uzamsal (follow-up longitudinal) tipte, 01.09.2018-30.11.2018 tarihlerinde bir ilde bulunan devlet hastanesindeki, yoğun bakım ünitesinde 48 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Veriler Braden bası yarası değerlendirme ölçeği, bası yarası değerlendirme formu, bası yarası iyileşme değerlendirme formu ile toplanmıştır.

Bulgular: On beş gün ve üzeri yatış süresi olan, mekanik ventilatör ile desteklenen, bilinci kapalı, enteral beslenen, yatakta hareketsiz olan, albumin düzeyi 2,5 g/dL ve altında olan veya hemoglobinin düzeyi 10 g/dL veya altı olan hastalarda bası yaralanmaları anlamlı olarak daha fazla olarak belirlenmiştir ($p<0,05$). Klinikte yapılan hemşirelik girişimleri (pozisyon verme, masaj yapma, bariyer krem kullanma, deriyi nemlendirme, çarşafı kuru ve gergin tutma) ile hastaneye başvuru sırasında mevcut olan bası yaralanması gelişimi veya bası yaralanmalarının iyileşmesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Yoğun bakımda yatan hastalarda bası yarası gelişimi için başlıca risk faktörleri enteral beslenme, bilinç veya bilinç kaybı ve hemoglobinin düzeyidir. Hemşirelerin basınç yarası riski yüksek olan hastalara müdahale etmesi nedeniyle pozisyon verilen ve derisi nemli olan hastalarda daha fazla basınç yarası meydana gelmiştir. Ayrıca oluşan bası yaralanmalarının iyileşmesinde de bir gelişme olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Bası yarası, yoğun bakım ünitesi, hemşirelik bakımı, bası yarası risk faktörleri



Introduction

In healthcare services, pressure ulcers (PUs) acquired in hospitals are not acceptable (1). PUs are common and frequently occur in the healthcare setting. They affect 3-34 percent of inpatients globally (2,3). Hospitalized patients suffer PUs in 3-24% of American cases (2). In Turkey, the frequency varies between 5.9% and 17.5% (4-10). PU prevalence in Sweden was found by Gunningberg et al. (11) to be 47.8% in 2011, 42.3% in 2012, 28.6% in 2013, 45.0% in 2014, 38.6% in 2015, and 15.4% in 2016. The prevalence of PUs was shown to be between 24.2% and 28.2% in this study (11).

Although there is a greater awareness in healthcare services about the prevention of PUs, PUs still arise. Preventive measures are the most efficient way to reduce the incidence of PUs (12). Correct determination of the risk factors for the development of a PU is the first step in prevention. PU treatment activities are costlier than prevention interventions (13).

Patients with limited mobility due to a physical or cognitive disorder have a higher risk of acquiring PUs (14). Ulcers do not develop because of one factor but result from the interaction of several factors. Although pressure is the primary factor, identifying other risk factors for PU development is crucial in identifying people who are at high risk (1). The critical care unit is where most hospital-acquired PUs originate (15). Many risk factors, including sedation, altered consciousness, prolonged bed rest, mechanical ventilation attachment, hemodynamic imbalance changes, urinary catheter use, infrequent repositioning, hypotension, and inotrope support, are associated with inpatients in the intensive care unit (ICU). Additional risk factors include incontinence, age, albumin level, diastolic blood pressure, and length of stay in the ICU (1,15,16). Patients over 65 have a higher risk of developing PUs, and those over 51 have higher risk factors; the risk of developing PUs rises with age (17).

The care and prevention of PUs, as well as the timely execution of scheduled preventive actions, are among the duties assigned to nurses (18). Preventive interventions include skin evaluation and care, nutrition assessment, positioning, and using supportive surface systems to reduce the pressure on the skin (19). If nurses are not able to perform proper skin inspections, it is impossible to detect the early symptoms of PUs (20). In order to prevent and treat PUs, nurses need consider factors including workload, bed occupancy rate, resource utilization, nurse-patient ratio,

and certain personal traits like age, gender, and professional experience (18,20). These days, PUs are one of the most well-known avoidable patient safety issues worldwide. Understanding the causes of PUs and what needs to be done to prevent them is essential. This study was conducted to determine these factors.

Materials and Methods

Study Aim and Type

This follow-up longitudinal study was conducted to determine the risk factors affecting the development of PUs for inpatients in ICUs, to determine the nursing interventions conducted to prevent PUs, and to detect the healing status of the PUs.

Study Place and Time

Study data were collected from the ICU of a public hospital in Turkey between 01.09.2018 and 30.11.2018 after institutional permissions were obtained. A sampling method was not used in the study, how many patients were admitted to the ICU between the specified dates, and were these patients included in the sample? This study sample included 54 inpatients in the anesthesiology and reanimation ICU between 01.09.2018 and 30.11.2018; six patients did not agree to participate, or their relatives did not give permission. Thus, 48 patients were taken and followed up until they were sent to another service or discharged. The follow-up days of the patients are between 2 and 78 days [minimum-maximum: 2-78 days, $\bar{x} \pm$ standard deviation (SD) (median): 14.25 \pm 15.42 (9.08)]. The ICU, where the study was conducted, has 9 beds, 3 nurses work on each shift, and a nurse takes care of 3 patients. In the ICU, the skin is evaluated every day to prevent pressure sores, lying on air beds, positioning every 4-6 hours, and skin moistening applications are performed once a day. There is no grouping of patients. The positioning times of the patients were grouped within themselves (2-8 hours).

Data Collection Tools

The study data were collected using the Braden scale for predicting PU risk-Turkish form, and two assessment forms created by the researchers named PU assessment form and PU healing assessment form (21,22). The Braden scale has six subscales: sensory perception, moisture, activity, mobility, nutrition, and friction and shear. This study found that Cronbach's alpha value of the Braden scale for predicting

PU risk was 0.84. the PU assessment form had two sections with 23 questions in total. The first section included three questions regarding patients' PU evaluation during their admittance to the ICU (PU presence, area, and stage during the admission to service); the second section included 20 questions (patients' characteristics regarding health status, nursing prevention interventions, and evaluation of clinic-acquired PUs) in three subsections. The PU healing assessment form comprised three questions evaluating the depth, frequency of changing the medical dressing, and size of the ulcer.

Data Collection

Study data were collected from the inpatients who verbally agreed to participate in the study or those whose legal guardians permitted participation between September 2018 and November 2018 in a public hospital. The researcher collected data by going to the hospital every day, observing patient care, and reviewing the patient files.

In the first stage, patients who did not have a PU performed a risk evaluation using the Braden scale for predicting PU risk and PU assessment form. Patients' Glasgow coma scale (GCS) points were scored by the researcher and their body mass index and body surface area points were calculated through their height and weight, which were obtained from their files. In the second stage, a patient's ulcer evaluation was performed if an ulcer was present during their admission to intensive care, and the location, stage, size, and depth of the ulcer were recorded. The area and stage of the PUs were recorded by the researcher who personally participated in the patient care. The staging of the PU was evaluated based on the PU classification system developed by National PU Advisory Panel (23,24). The researcher observed which nursing interventions were performed and how frequently, nurses in the ICU were asked about the frequency of practices conducted during the ICU, and evaluations were done accordingly. The interventions of the nurses were observed by the observer at certain times of the day and recorded from the patient files during the rest of the day. The researcher is a 3-year intensive care nurse when the data were collected.

The PU healing status of the patients with a PU was followed up through the PU healing assessment form. Ulcer depth, frequency of medical dressing, and size were recorded by the researcher participating in the care. The size of the PU was measured using a disposable paper ruler.

Ethical Considerations

Ethical committee permission dated 04.06.2018 and numbered 2018/198 was obtained from the Scientific Research Ethical Committee of Trakya University before conducting the study (decision no: 10/21). The research protocol was signed with the institution to collect study data. Participation in the study was voluntary and the informed consent form was obtained from the legal guardians of the unconscious patients. Permissions were obtained from the scale owner of the Braden PU scale via e-mail.

Statistical Analysis

Data were evaluated using numbers and percentages for categorical data in descriptive statistics and mean and SD for numerical data. Pearson chi-square test, Yates corrected chi-square test, and Fisher Exact test was used in the comparison of PU status (rates) based on the descriptive and health status-related characteristics of the patients; when a difference was found in the multi-group variables, the adjusted p-value (Bonferroni method) was used in the further analysis where column rates were compared.

Independent variables that affected the development of PUs were evaluated using multiple logistic regression (Backward: Wald method) analysis in primary analyses. Autocorrelation between the independent variables was examined using Kendall Tau b correlation analysis and multicollinearity [variance inflation factor (VIF) and tolerance] statistics for logistic regression. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Patients' introductory and health-related characteristics are presented in Table 1. Of the patients, 87.5% were 60 years old and older, 68.8% were male, 77.1% had a chronic disease, 43.8% were supported by a mechanical ventilator, and 56.3% were conscious. Of the patients, 39.6% had recoverable brain damage (≥ 13) based on their GCS, 56.3% were high-risk (≤ 12 points) according to their Braden scale for predicting pressure, and 70.8% did not have an infection. The mean hospitalization duration was 16.15 ± 16.19 days and 39.6% of the patients were in the ICU for 1 to 7 days. The patient's laboratory findings indicated that 68.8% of the patients had a level of albumin above 2.5 g/dL and 68.7% had a level of hemoglobin above 10 g/dL. The mean GCS score was 15.23 ± 4.16 , the mean Braden scale for PU risk

score was 12.34 ± 3.31 , mean albumin value was 2.84 ± 0.67 g/dL and the mean hemoglobin value was 11.36 ± 1.95 g/dL (Table 1).

The areas where PUs primarily developed were the sacrum, coccyx, and right and left trochanter in all patients included the study. In the classification of PUs, stage 2 PUs were mostly followed up. Clinic-acquired PUs developed during the 4th to 19th days of the patient's hospitalization. Eighteen of the patients already had PUs during admission to the clinic. The areas where PUs developed most were the sacrum, coccyx, left trochanter, and left scapula. In the classification of PUs, stage 2 PUs were present most frequently at the rate of 66.7%. Of these stage 2 PUs, 75% were in the sacrum area. PU stage, size, and width of the existing ulcers of the patients with a PU during their admission to the unit (ICU) were followed; however, no recovery occurred in their ulcers.

Examining the PU development status of the patients based on their hospitalization process, a highly significant difference was detected between groups ($p < 0.01$, Table 2). Further analysis (according to Bonferroni adjusted p-value) indicated that the inpatients staying in the clinic for 15 days or more had a significantly higher development rate of PUs (81.3%) compared to those inpatients staying in the clinic for 1 to 7 days (26.3%) and 8 to 14 days (30.8%) ($p < 0.05$).

The rate of PU development in the patients attached to a ventilator (81%) was significantly higher than those not attached to a ventilator (22.2%) ($p < 0.001$, Table 2). The development rate of PUs in the unconscious patients (85.7%) was higher than that of the conscious patients (18.5%); the difference between groups was highly significant ($p < 0.001$, Table 2). The rate for the development of PUs in the patients who had edema (87.5%) was significantly higher than those who did not have edema (40%) ($p < 0.05$, Table 2).

Examining the development of PUs based on the nutrition status of the patients, the rate for the development of PUs in the patients who were fed enterally (80%) was higher compared to those fed with total parenteral nutrition (TPN) and those who were not fed (13%); the difference between groups was highly significant ($p < 0.001$, Table 2). Examining the PU development status based on GCS scores, a highly significant difference was detected between groups ($p < 0.001$, Table 2). Further analysis found that patients who had a GCS score between 9 and 12 in addition to a moderate level of brain damage (61.5%) and patients who had a GCS score less than 9, a severe level of brain damage, and were in a deep coma (81.3%) had a significantly higher rate of PU

Table 1. Patients' introductory and health related characteristics		
Characteristic	n	%
Age (years)		
≥60	42	87.5
<60	6	12.5
Gender		
Male	33	68.8
Female	15	31.3
Chronic disease		
Yes	37	77.1
No	11	22.9
Attached to a ventilator		
Yes	21	43.8
No	27	56.3
Consciousness		
Conscious	27	56.3
Unconscious	21	43.8
Nutrition method		
Oral	17	35.4
Enteral	25	52.1
TPN	2	4.2
No nutrition	4	8.3
Level of Glasgow coma scale		
Recoverable brain damage (≥13)	19	39.6
Moderate brain damage (9-12)	13	27.1
Severe brain damage (4-8)	13	27.1
Deep coma (≤3)	3	6.3
Braden scale for predicting pressure sore risk		
High risk (≤12 points)	27	56.3
Risky (13-14 points)	10	20.8
Low risk (15-16 points)	6	12.5
No risk (≥17 points)	5	10.4
Hospitalization duration		
1-7 days	19	39.6
8-14 days	13	27.1
≥15 days	16	33.3
Infection		
Yes (blood)	14	29.2
No	34	70.8
Albumin value (g/dL)		
≤2.5	15	31.3
>2.5	33	68.8

Table 1. Continued		
Characteristic	n	%
Hemoglobin value (g/dL)		
≤10	15	31.3
>10	33	68.7
	Min-max	$\bar{X} \pm SD$ (median)
Age (years)	32-94	72.27±12.86
Glasgow total score	3-15	15.23±4.16
Total Braden scale for predicting pressure sore risk score	8-21	12.34±3.31
Albumin value (g/dL)	1.20-4.05	2.84±0.67
Hemoglobin value (g/dL)	7.85-16.65	11.36±1.95
Hospitalization duration (days)	2-78	16.15±16.19 (9.50)
Follow-up (days)	2-78	14.25±15.42 (9.0)
TPN: Total parenteral nutrition, SD: standard deviation, min-max: minimum-maximum		

development compared to those with 13 or more GCS score (recoverable brain damage) (10.5%); no significant difference was found between other dual groups ($p>0.05$) (Table 2).

Examining the PU development status based on the Braden scale for PU risk scores, a highly significant difference was detected between groups ($p<0.01$, Table 2). The rate of PU development in the high-risk group with 12 or less Braden scale for PU risk scores (74.1%) was higher than those who did not have a PU risk (no PUs were identified in the patients scoring 17 or more), had a low level of PU risk (16.7% in those with 15-16 points), and had a PU risk (20% in those with 13-14 points) ($p<0.05$); no significant difference was found between the other dual groups ($p>0.05$) (Table 2). The rate of PU development in the ICU patients with an infection (78.6%) was significantly higher than those who did not have an infection (35.3%) ($p<0.05$, Table 2).

Patients with 2.5 g/dL or fewer albumin levels had a significantly higher rate of PU development (73.3%) than those with albumin levels above 2.5 g/dL (36.4%) ($p<0.05$, Table 2). In addition, patients with 10 g/dL or fewer hemoglobin levels had a significantly higher rate of PU development (73.3%) than those with hemoglobin levels above 10 g/dL (36.4%) ($p<0.05$, Table 2). The PU development rate in the immobile patients (67.7%) was significantly higher than those who were mobile in bed (11.8%) ($p<0.01$, Table 2).

58.3% of the patients included in the study were positioned, and the most frequent positioning frequency

was between 6-8 hours (45.8%). 64.6% of these patients are inactive in bed, and generally, 83.3% of them are not massaged. Barrier cream is not used in 95.8%, 41.7% of them are moisturized, 97.9% of them are kept stretched and dry, and 91.7% of them lie on air beds. The patient group not provided with repositioning had no PUs because they were mobile. Of the patients provided positioning every 2-4 hours, 53.3% acquired PUs and of the patients provided positioning every 6-8 hours, 68.2% acquired PUs. A highly significant difference was found between groups ($p<0.01$, Table 3). No significant difference was found between the development of PUs in patients who were not given a massage (45%) and those who were given a massage (62.5%) ($p>0.05$, Table 3). The PU development rate of the patients whose skin was regularly moisturized (45%) and that of the patients whose skin was sometimes/irregularly moisturized (75%) were significantly higher than those whose skin was not moisturized (16.7%) ($p<0.05$); the difference between other dual groups was not significant ($p>0.05$) (Table 3).

For logistic regression, whether there is autocorrelation between independent variables was examined by Kendall Tau b correlation analysis and multicollinearity (VIF and tolerance) statistics. Among the independent variables, there was a high level of correlation between being dependent on a ventilator and consciousness status ($r: 0.75$, $p<0.001$) and diet ($r: 0.76$, $p<0.001$) (tolerance for being connected to a ventilator: 0.270, VIF: 3,699), GCS score level and being connected to a ventilator ($r: 0.71$, $p<0.001$), state of consciousness ($r: 0.71$, $p<0.001$), diet ($r: 0.76$, $p<0.001$), Braden PU risk assessment scale score level ($r: 0.76$, $p<0.001$) variables were found to be highly correlated (tolerance for GCS: 0.219, VIF: 4,567), as a result, there was an autocorrelation problem between independent variables. The variables of being connected to a ventilator and GCS level, which have autocorrelation problems with more than one variable, were not included in the logistic regression model, and 11 independent variables were analyzed. Eight independent variables, including positioning, edema, in-bed movement, skin moistening, length of stay, infection development, albumin level, and Braden PU risk assessment scale level, were found to be ineffective in the development of PUs in the ICU patients and were excluded from the model sequentially ($p>0.05$).

The most significant variables (from the most effective to less effective) regarding PU development were the mode of nutrition, consciousness, and level of hemoglobin ($p<0.05$). The effect of these three independent variables on the PU

Table 2. Risk factors affecting pressure sore development and comparison of pressure sore development based on health status						
Factor	Pressure sore development					
	No (n=25)		Yes (n=23)			
	n	%	n	%	χ^2	p
Hospitalization duration						
1-7 days ^a	13	73.7	6	26.3	12,188	0.002*
8-14 days ^a	9	69.2	4	30.8		a<b
≥15 days ^b	3	18.8	13	81.3		
Attached to a ventilator						
Yes	4	19.0	17	81.0	14,057	0.000 ^Y
No	21	77.8	6	22.2		
Consciousness						
Conscious	22	81.5	5	18.5	18,764	0.000 ^Y
Unconscious	3	14.3	18	85.7		
Edema						
Yes	1	12.5	7	87.5		0.020 ^F
No	24	60.0	16	40.0		
Nutrition						
Enteral	5	20.0	20	80.0	18,920	0.000 ^Y
Orally + TPN + not receiving oral*	20	87.0	3	13.0		
Glasgow coma scale						
Recoverable brain damage (≥13 points) ^a	17	89.5	2	10.5	18,734	0.000
Moderate brain damage (9-12 points) ^b	5	38.5	8	61.5	(SD: 2)	a<b
Severe brain damage/deep coma (≤8 points) ^b	3	18.8	13	81.3		
Braden scale for predicting pressure sore risk						
No risk (≥17 points) ^a	5	100.0	-	-	17,473	0.001
Low risk (15-16 points) ^a	5	83.3	1	16.7	(SD: 3)	a<b
Risky (13-14 points) ^a	8	80.0	2	20.0		
High risk (≤12 points) ^b	7	25.9	20	74.1		
Infection						
Yes (blood)	3	21.4	11	78.6	5,809	0.016 ^Y
No	22	64.7	12	35.3		
Level of albumin						
≤2.5 g/dl	4	26.7	11	73.3	7,263	0.039 ^Y
>2.5 g/dL	21	63.6	12	36.4		
Level of hemoglobin						
≤10 g/dL	4	26.7	11	73.3	4,263	0.039 ^Y
>10 g/dL	21	63.6	12	36.4		
Moving in bed						
Mobile	15	88.2	2	11.8	11,633	0.001 ^Y
Immobile	10	32.3	21	67.7		
TPN: Total parenteral nutrition, SD: standard deviation, *Bonferroni adjusted p-value, ^Y chi-square test with Yates correction, SD: 1 (observed value <25), ^F Fisher Exact test (expected value <5).						

development risk of the inpatients in the ICU was 72% (Table 4). The PU development rate in the ICU patients fed enterally was 19.32 times more than other patients (those fed orally, with TPN, and not fed orally). The PU development rate was 14.04 times more in the unconscious patients compared to the conscious ones. The PU development rate in the ICU patients with 10 g/dL or less hemoglobin was 22.89 times more than those with a hemoglobin level above 10 g/dL (Table 4).

Discussion

Table 3. Comparison of pressure sore development based on the nursing interventions performed on the patients in the intensive care unit (n=48)

Characteristic	Pressure score				χ^2	p
	No (n=25)		Yes (n=23)			
	n	%	n	%		
Frequency of repositioning						
Positioning not given ^a	11	100.0	-	-	13,911	0.001
Every 2-4 hours ^b	7	46.7	8	53.3	(SD: 2)	a<b
Every 6-8 hours ^b	7	31.8	15	68.2		
Massage						
No	22	55.0	18	45.0		0.454 ^f
Sometimes/irregularly	3	37.5	5	62.5		
Skin moisturizing						
Yes ^a	11	55.0	9	45.0	9,466	0.009
Sometimes/irregularly ^a	4	25.0	12	75.0	(SD: 2)	a>b
No ^b	10	83.3	2	16.7		

^fFisher Exact test, SD: standard deviation

The areas where PUs were mostly seen were the sacrum and coccyx in this study followed by the trochanters and scapula. Deng et al. (15) stated PUs develop most in the sacrum, calx, and dorsum areas. Cooper (1) detected PU development mostly on the sacrum, gluteal area, calx, and ears. In the classification of PUs, most of the PUs were stage two PUs, and of these ulcers, 75% were sacrum area PUs. González-Mendez et al. (25) found that 59.4% of participants had stage two PUs, primarily in the sacrum. Similarly, Apostolopoulou et al. (26) found that stage two PUs were mostly detected in the sacrum.

Sores of patients with PUs during their admission to the clinic did not recover. Examining the characteristics of these patients, they generally had a bad status, were immobile, and had diabetes. PU healing is less common in immobile individuals than in mobile ones, according to a retrospective research (27). One of the main things holding up painful recovery is a metabolic issue (28). The fact that patients were immobile and that diabetes affected 29.41% of those with PUs when they were admitted to the clinic may have contributed to the delay in their recovery. Also, 41.17% of these patients had become exitus; so, the PU could not be evaluated for a sufficient time. In the ICU where the study was conducted, nurses worked in full capacity with three patients per nurse during night/day shifts. Thus, an excessive workload in the provision of care may indicate some inadequacies.

As the patients' hospitalization duration increases, the rate of PU development increases, as well. Previous research has shown a correlation between the length of hospital stay and the development of PUs, which aligns with the results of this investigation (29-32). PUs were more common in patients receiving ventilator support than in those not receiving it. PUs are more likely to form while a patient is receiving ventilation

Table 4. Independent variables' effect on pressure sore development in the patients in the intensive care unit: multivariate logistic regression analysis (n=48)

Independent variables	B	S. error	Wald	p	Exp (β)	95% confidence interval for EXP (B)	
Invariant	-3.72	1.21	9.45	0.002	0.024		
Nutrition method (0: other, 1: enteral)	2.96	1.22	5.87	0.015	19.32	1.76	212.08
Consciousness (0: conscious, 1: unconscious)	2.64	1.11	5.66	0.017	14.04	1.59	123.87
Level of hemoglobin (0: >10 g/dL, 1: ≤10)	3.13	1.38	5.13	0.024	22.89	1.52	344.07

S. error: Standard error, SD: standard deviation, χ^2 : 36.952, SD: 3, p=0.000, Nagelkerke R²: 0.72, Hosmer and Lemeshow χ^2 : 6.521, p=0.089

support (15,33), according to Cox et al. (30), 81% of patients who received mechanical breathing support for longer than 72 hours had PUs. More PUs developed in unconscious patients than in conscious patients. The study conducted by González-Mendez et al. (25) also supports this result. Edema also affects PU formation. Previous similar studies support this result (25,34,35).

Considering the method of nutrition and PU status, patients who were fed in an enteral way had a higher risk of PUs compared to those who were fed another way. No study in the literature supports this study result. Studies examining the method of nutrition and risk of acquiring PUs used various methods such as lab findings or daily calorie intake to evaluate nutrition (8,30). Several research looking at the relationship between enteral and parenteral nutrition and the occurrence of PUs discovered no relationship between the two feeding techniques and PU development (35,36).

Patients who scored low on the GCS developed PUs more frequently. In a similar vein, earlier research found that patients with lower GCS scores develop PUs (37,38). PUs were more common in patients who scored 12 or lower on the Braden scale for predicting PU risk. Similarly, the incidence of PU development was 28.6% in individuals with a Braden scale score of less than twelve (39). As the Braden scale for PU score decreases, PU formation increases (15,40).

Patients with infections had more PUs. Similar studies reveal the relationship between having an infection and PUs (26,41). Patients with albumin levels under 2.5 g/dL acquired more PUs. Similarly, Deng et al. (15) found that patients with albumin levels below 3.5 g/dL acquire more PUs. Previous studies also indicated that low levels of albumin affect PU development (34,42). Patients with a hemoglobin level below 10 g/dL had more PUs. Similarly, Deng et al. (15) found that a low level of hemoglobin affects PU formation.

Patients who were repositioned and immobile had more PU development. Karayurt et al. (35) also found that patients who were repositioned acquired more PUs. The characteristics of the patients acquiring PUs were high-risk for PU development and had long hospitalization periods. The general status of the patients who did not acquire PUs was low-risk, conscious, and mobile patients who did not need to be repositioned. Patients who were repositioned acquired more PUs suggesting nurses tended to reposition these patients more.

Also, patients' ulcers did not recover even if they were repositioned. The reason for this was that the number of

patients per nurse was above standards; therefore, nurses' workload increased, and risky patients did not receive sufficient care. Immobile patients acquire more PUs, and longer immobilization duration is one of the most significant factors affecting PU development (25,42). Previous studies indicated that patients whose skin is moisturized have fewer PUs (43). Patients whose skin was moisturized in this study had more PUs. Patients' sores did not recover despite skin moisturizing.

Nurses' increased workload due to patient density in the ICU, lack of nurses, and an insufficient level of patient care may be the reason for this situation, causing skin moisturizing administrations to occur after the development of PUs. The excessive workload in the ICU affects the quality of care and mortality rate. As the quality of care decreases, patient falls, the development of PUs, infection, and other adverse events increase (44). Neuraz et al. (45) conducted a study in the ICU and detected that care was provided on an optimal level when nurses work 12 hours shifts and the mean patient number per nurse is 1.8 at night and during the day. They discovered that when the patient-to-nurse ratio is higher than 2.5, the risk of mortality rises by a factor of 3.5 (45). According to Strazzieri-Pulido et al. (46), the development of PUs rises with an increase in a nurse's workload. However, based on structural factors like nursing workload, the majority of PUs were thought to have preventable side consequences (46).

This study conducted logistic regression analysis for the determination of independent variables affecting PUs and found the most effective variable was the method of nutrition. The most important second and third variables were consciousness and level of hemoglobin. Enteral nutrition increased PU development by 19.32 times compared to other types of nutrition. Similarly, inadequate nutrition is the most significant factor in the formation of PUs and increases PU formation by 11.5%. However, the nutrition method was not mentioned in this study (47). Alderden et al. (48) conducted a retrospective study with 89% of participants as ICU patients and found that vasopressor medication infusion, spinal cord injuries, and patients above 40 were the three most effective factors. Unconscious patients' possibility to acquire PUs increased by 14.04 times. Apostolopoulou stated that patients under mechanical ventilation support for more than 20 days and patients receiving 29 points or less from Jackson/Cubbin PU risk scale are high-risk (26). The PU risk of patients with a level of hemoglobin under 10 g/dL increased by 22.89. Similarly, Ayazoglu et al. (42) stated

that patients with a low level of hemoglobin (8.02 ± 0.78) have a higher risk of acquiring PUs.

The patient's laboratory results were recorded for the days in which blood analysis was done based on hospital procedure; therefore, no continuity was obtained in the laboratory results. Nurses in the ICU performed interventions for the patients they considered at risk of PUs; and for the other patients, they performed fewer or no interventions.

Conclusion

Accordingly, patients who had a longer duration of hospitalization, were unconscious, required ventilation support, had edema, were fed enterally, had a lower GCS score, an infection, an albumin level less than 2.5 g/dL, a hemoglobin level less than 10 g/dL, and were immobile acquired more PUs. In addition, PUs did not recover despite repositioning and skin moisturizing, indicating that nurses missed providing care due to the excessive ratio of patients/nurses. This study was conducted to determine the risk factors affecting the development of a PU for inpatients in the ICU and to determine the nursing interventions conducted to prevent PUs. It is possible to reduce pressure sores by increasing the knowledge level of nurses on PU prevention and healing. It is recommended that to carry out regular in-service training to prevent and heal pressure sores and to follow current guidelines and to be repeated studies

with different research designs and with a larger population of patients.

*This article was produced from the master's thesis titled 'Evaluation of pressure sores as a quality indicator in adult intensive care patients'. Thesis authors: Selver Gökdemir, Manar Aslan.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical committee permission dated 04.06.2018 and protocol numbered 2018/198 was obtained from the Trakya University Scientific Research Ethical Committee of a university before conducting the study (decision no: 10/21).

Informed Consent: Participation in the study was voluntary and the informed consent form was obtained from the legal guardians of the unconscious patients.

Authorship Contributions

Concept: M.A., Design: M.A., Data Collection and Process: S.G., Analysis or Interpretation: S.G., M.A., Literature Search: S.G., Writing: S.G., M.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

- Cooper KL. Evidence-based prevention of pressure ulcers in the intensive care unit. *Critical Care Nurse* 2013;33:57-66.
- Alderden J, Rondinelli J, Pepper G, Cummins M, Whitney J. Risk factors for pressure injuries among critical care patients: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2017;71:97-114.
- Gorecki C, Closs J, Nixon J, Briggs M. Patient-reported pressure ulcer pain: a mixed methods systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:443-59.
- Katran BH. Investigation of the frequency of pressure ulcers and risk factors affecting the development of pressure ulcers in a surgical intensive care unit. *Hemşirelik Akademik Araştırma Dergisi* 2015;1:8-14.
- Inan DG, Oztunç G. Pressure ulcer prevalence in Turkey: a sample from a university hospital. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2012;39:409-13.
- Aslan A, Yavuz van Giersbergen M. Nurses' attitudes towards pressure ulcer prevention in Turkey. *J Tissue Viability* 2016;25:66-73.
- Gencer ZE, Özkan Ö. Basiç ülserleri sörveyans raporu. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2015;13:26-30.
- Baykara ZG, Karadag A, Bulut H, Duluklu B, Karabulut H, Aktas D, et al. Pressure Injury Prevalence and Risk Factors: A National Multicenter Analytical Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2023;01;50:289-95.
- Gocmen Baykara Z, Karadag A, Senol Celik S, Gul S, Ay A, Gul S, et al. Impact of tailored training about pressure injuries on nurses' knowledge levels and pressure injury point prevalence: The case of Turkey. *J Tissue Viability* 2021;30:552-8.
- Sengul T, Karadag A. Determination of nurses' level of knowledge on the prevention of pressure ulcers: The case of Turkey. *J Tissue Viability* 2020;29:337-41.
- Gunningberg L, Sedin IM, Andersson S, Pingel R. Pressure mapping to prevent pressure ulcers in a hospital setting: A pragmatic randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2017;72:53-9.
- Barry M, Nugent L. Pressure ulcer prevention in frail older people. *Nurs Stand* 2015;30:50-60.
- Zuo XL, Meng FJ. A care bundle for pressure ulcer treatment in intensive care units. *International Journal of Nursing Sciences* 2015;2:340-7.
- Raetz JG, Wick KH. Common questions about pressure ulcers. *American Family Physician* 2015;92:888-94.
- Deng X, Yu T, Hu A. Predicting the risk for hospital-acquired pressure ulcers

- in critical care patients. *Crit Care Nurse* 2017;37:1-11.
16. Courvoisier DS, Righi L, Béné N, Rae AC, Chopard P. Variation in pressure ulcer prevalence and prevention in nursing homes: A multicenter study. *Appl Nurs Res* 2018;42:45-50.
 17. Kiraner E, Terzi B, Ekinci AU, Tunali B. Yoğun bakım ünitemizdeki basınç yarası insidansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2016;20:78-83.
 18. Saleh MYN, Papanikolaou P, Nassar OS, Shahin A. Nurses' knowledge and practice of pressure ulcer prevention and treatment: An observational study. *J Tissue Viability* 2019;28:210-7.
 19. Clark M, Young T, Fallon M. Systematic review of the use of Statistical Process Control methods to measure the success of pressure ulcer prevention. *Int Wound J* 2018;15:391-401.
 20. Qaddumi J, Khawaldeh A. Pressure ulcer prevention knowledge among Jordanian nurses: a cross-sectional study. *BMC Nurs* 2014;13:6.
 21. Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden Scale for predicting pressure sore risk. *Nurs Res* 1987;36:205-10.
 22. Oğuz S, Olgun N. Determining the risks of patients with the Braden Scale and determining the effectiveness of planned nursing care in preventing pressure sores. *Hemşirelik Forumu* 1998;1:131.
 23. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNicho L, Moore L, Sieggreen M. Revised national pressure ulcer advisory panel pressure injury staging system: revised pressure injury staging system. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016;43:585-97.
 24. Spear M. Pressure ulcer staging-revisited. *Plast Surg Nurs* 2013;33:192-4.
 25. González-Mendez MI, Lima-Serrano M, Martín-Castaño C, Alonso-Araujo I, LimaRodríguez JS. Incidence and risk factors associated with the development of pressure ulcers in an intensive care unit. *J Clin Nurs* 2017;27:1028-37.
 26. Apostolopoulou E, Tselebis A, Terzis K, Kamarinou E, Lambropoulos L, Kalliakmanis A. Pressure ulcer incidence and risk factors in ventilated intensive care patients. *Health Science Journal* 2014;8:333-42.
 27. Karahan A, AAbbasoğlu A, Işık SA, Çevik B, Saltan Ç, Elbaş NÖ, et al. Factors Affecting Wound Healing in Individuals With Pressure Ulcers: A Retrospective Study. *Ostomy Wound Manage* 2018;64:32-9.
 28. Han G, Ceilley G. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther* 2017;34:599-610.
 29. Cremasco MF, Wenzel F, Zanei SSV, Whitaker IY. Pressure ulcers in the intensive care unit: the relationship between nursing workload, illness severity and pressure ulcer risk. *J Clin Nurs* 2013;22:2183-91.
 30. Cox J, Roche S, Murphy V. Pressure injury risk factors in critical care patients: a descriptive analysis. *dv Skin Wound Care* 2018;31:328-34.
 31. Alderden J, Zhao YL, Thomas D, Butcher R, Gulliver B, Cummins M. Outcomes associated with stage 2 pressure injuries among surgical critical care patients: a retrospective cohort study. *Crit Care Nurse* 2019;39:13-9.
 32. Tayyib N, Coyer F, Lewis P. Saudi Arabian adult intensive care unit pressure ulcer incidence and risk factors: a prospective cohort study. *Int Wound J* 2016;13:912-9.
 33. Manzano F, Navarro MJ, Roldán D, Moral MA, Leyva I, Guerrero C, et al. Pressure ulcer incidence and risk factors in ventilated intensive care patients. *J Crit Care* 2010;25:469-76.
 34. Kaşıkçı M, Aksoy M, Ay E. Investigation of the prevalence of pressure ulcers and patient-related risk factors in hospitals in the province of Erzurum: a cross-sectional study. *J Tissue Viability* 2017;27:135-40.
 35. Karayurt Ö, Akyol Ö, Kılıçaslan N, Akgün N, Sargin Ü, Kondakçı M et al. The incidence of pressure ulcer in patients on mechanical ventilation and effects of selected risk factors on pressure ulcer development. *Turk J Med Sci* 2016;46:1314-22.
 36. Theilla M, Schwartz B, Cohen J, Shapiro H, Anbar R, Singer P. Impact of a nutritional formula enriched in fish oil and micronutrients on pressure ulcers in critical care patients. *Am J Crit Care* 2012;21:102-9.
 37. Jaul E, Calderon-Margalit R. Systemic factors and mortality in elderly patients with pressure ulcers. *Int Wound J* 2015;12:254-9.
 38. Ham HW, Schoonhoven LL, Schuurmans MMJ, Leenen LLP. Pressure ulcer development in trauma patients with suspected spinal injury; the influence of risk factors present in the emergency department. *Int Emerg Nurs* 2017;30:13-9.
 39. Efteli EU, Gunes UY. A prospective, descriptive study of risk factors related to pressure ulcer development among patients in intensive care units. *Ostomy Wound Manage* 2013;59:22-7.
 40. Artico M, Dante A, Angelo DD, Lamarca L, Mastroianni C, Petitti T et al. Prevalence, incidence and associated factors of pressure ulcers in home palliative care patients: A retrospective chart review. *Palliat Med* 2018;32:299-307.
 41. Braga I, Pirett CC, Ribas RM, Gontijo Filho PP, Diogo Filho A. Bacterial colonization of pressure ulcers: assessment of risk for bloodstream infection and impact on patient outcomes. *J Hosp Infect* 2013;83:314-20.
 42. Ayazoğlu AT, Karahan A, Gun Y, Onk D. Determination of Risk Factors in the Development and Prevalence of Pressure Sores in Patients Hospitalized in a Cardiovascular and Thoracic Surgery Intensive Care Unit. *Eurasian Journal of Medical Investigation* 2018;2:12-7.
 43. Dealey C. Skin care and pressure ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2009;22:421-8.
 44. Chang LY, Yu HH, Chao YFC. The Relationship Between Nursing Workload, Quality of Care, and Nursing Payment in Intensive Care Units. *J Nurs Res* 2019;27:1-9.
 45. Neuraz A, Polazzi S, Lehot JJ, Rimmelé T. Patient mortality is associated with staff resources and workload in the icu: A multicenter observational study. *Crit Care Med* 2015;43:1587-94.
 46. Strazzieri-Pulido KC, S González CV, Nogueira PC, Padilha KG, G Santos VLC. Pressure injuries in critical patients: Incidence, patient-associated factors, and nursing workload. *J Nurs Manag* 2019;27:301-10.
 47. Bauer K, Rock K, Nazzal M, Jones O, Qu W. Pressure ulcers in the United States' inpatient population from 2008 to 2012: Results of a retrospective nationwide study. *Ostomy Wound Manage* 2016;62:30-8.
 48. Alderden J, Whitney JD, Taylor SM, Zaratkiewicz S. Risk profile characteristics associated with outcomes of hospital-acquired pressure ulcers: a retrospective review. *Crit Care Nurse* 2011;31:30-41.



© Sibel Özcan,
© Handan Birbiçer,
© Pelin Karaaslan,
© Gönül Tezcan Keleş,
© Mahmut Alp Karahan

Yoğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Hekimlerin Resüsitasyon Sonrası Bakım ile İlgili Uygulamalarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Post-resuscitation Care Practices of Physicians Working in Intensive Care Units

Geliş Tarihi/Received : 11.01.2023
Kabul Tarihi/Accepted : 09.02.2023

Sibel Özcan
Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Handan Birbiçer
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Pelin Karaaslan
Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gönül Tezcan Keleş
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Mahmut Alp Karahan
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Doç. Dr. Sibel Özcan (✉),
Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

E-posta : dr.sibelcozcan@gmail.com

Tel. : +90 533 746 06 26

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-7103-8143

ÖZ Amaç: Bu çalışmada ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimlerin, kardiyopulmoner resüsitasyon ile spontan dolaşımı geri dönen hastalarda resüsitasyon sonrası bakım ile ilgili uygulamalarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmada yoğun bakımda çalışan hekimlere 28 soru içeren anket web tabanlı olarak uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 118 uzman hekim katıldı. Resüsitasyon sonrası ortalama arter basıncı hedefi çoğunlukla (%91,5) 65-75 mmHg olup, en sık tercih edilen inotrop noradrenalin (%81,2) olarak belirlendi. Katılımcıların %52,1'inin hedefe yönelik sıcaklık tedavisi uyguladığı ve bunun 24 saat devam ettiği belirlendi. Nöroprognostik değerlendirmenin genellikle 24 saat sonra yapıldığı (%45,6), sıklıkla Glasgow koma skalası (%96,6), pupiller ve korneal refleksler (%92,2) ve bilgisayarlı beyin tomografi (%60,3) kullanıldığı tespit edildi. Bununla birlikte biyobelirteçlerin ve nörofizyolojik yöntemlerin daha nadir kullanıldığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışma ile resüsitasyon sonrası bakımda hastane şartlarına göre uygulamalarda farklılıklar olduğu ama hekimlerin genel olarak uluslararası kılavuza uyduğu belirlendi. Aynı zamanda uluslararası kılavuza ilaveten ülkemiz şartlarına uygun ulusal kılavuzların da gerekli olduğu ve standart uygulamalar için eğitimlere ihtiyaç olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, resüsitasyon sonrası bakım, anket

ABSTRACT Objective: In this study, it was aimed to evaluate the practices of physicians working in intensive care units about post-resuscitation care in patients whose spontaneous circulation returned with cardiopulmonary resuscitation.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, a web-based questionnaire containing 28 questions was applied to physicians working in an intensive care units.

Results: A total of 118 specialist physicians participated in the study. The mean arterial pressure target after resuscitation was mostly (91.5%) 65-75 mmHg, and the most preferred inotropic agent was noradrenaline (81.2%). It was determined that 52.1% of the participants applied targeted temperature management and continued for 24 h. Neuroprognostic evaluation was performed after 24 h, and most commonly Glasgow coma scale (96.6%), pupillary and corneal reflexes (92.2%), and computerized brain tomography (60.3%) were used. However, it was observed that biomarkers and neurophysiological methods were used less frequently.

Conclusion: In this study, it was observed that there were differences in practices according to hospital conditions in post-resuscitation care, but physicians generally followed international guidelines. Simultaneously, it is considered that in addition to the international guidelines, national guidelines are necessary in accordance with the conditions of our country, and training was needed for standard applications.

Keywords: Intensive care, post-resuscitation care, questionnaire



Giriş

Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulaması ile spontan dolaşımı geri dönen (SDGD) hastaların, yaşam beklentisinin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi iyi bir resüsitasyon sonrası bakım (RSB) gerektirmektedir. SDGD hastalarda, hipoksik-iskemik beyin hasarı, miyokardiyal disfonksiyon ve sistemik iskemi/reperfüzyon yanıtını içeren post-kardiyak arrest sendromu gelişebilir. Bu sendromun oluşumu ve şiddeti, arrest süresine ve nedenine göre değişmektedir (1,2). Kardiyak arrest sonrası bakımda temel strateji, altta yatan nedenin belirlenmesi, hemodinamik ve solunum desteğinin sağlanması ve nöroprotektif stratejilerin uygulanması şeklindedir. Bu amaçla literatürde Targeted Temperature Management (TTM) olarak geçen hedefe yönelik sıcaklık yönetimi, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri, hemodinamik ve metabolik parametrelerin optimizasyonu ile birlikte erken perkütan koroner reperfüzyon anjiyografisi gibi yaklaşımlar uygulanmaktadır (3). Resüsitasyon sonrası SDGD hastada en iyi bakım tam olarak bilinmemekle beraber, yayınlanan uluslararası kılavuzlarda belirtilen protokoller uygulandığında prognozun düzeldiği görülmüştür. Resüsitasyon sırasında ve sonrasındaki tüm tedavi protokollerinin temel hedeflerinden biri kabul edilebilir bir nörolojik sağkalım elde etmektir. Bu hedefe ulaşmada kılavuzlar doğrultusunda resüsitasyon eğitimi de kritik bir öneme sahiptir. Uluslararası Resüsitasyon İrtibat Komitesi (International Liaison Committee on Resuscitation) 2000 yılından itibaren 5 yılda bir resüsitasyon kılavuzunu güncellemekte ve eğitimler düzenlemektedir (4). Ülkemizde ise bu eğitimler Avrupa Resüsitasyon Konseyi'nin (European Resuscitation Council) önemli bir çalışma ortağı olan Resüsitasyon Derneği tarafından yapılmaktadır (5).

Günümüzde KPR ve RSB'ye yönelik eğitimlerin yapılabilmesi için öncelikle sağlık çalışanlarının düşünceleri ve bilgi düzeylerinin belirlenmesi önemlidir. Sağlık çalışanlarının KPR uygulaması ve güncel KPR kılavuzlarına yönelik bilgi düzeyleri ve düşüncelerini değerlendiren yayınlar yetersiz olmakla beraber ülkemizde RSB ile ilgili hekimlerin bilgi düzeylerini, düşüncelerini ve uygulamalarını değerlendiren çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma ile ülkemizdeki hekimlerin RSB ile ilgili düşüncelerini ve uygulamalarını değerlendirmek ve nihayetinde eğitimlere ışık tutmak amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul (tarih: 16.12.2021, oturum no: 2021/13-17) onayı alındıktan sonra yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimlere, hekimlerin demografik özelliklerini ve RSB ile ilgili yaklaşımlarını değerlendiren 28 soru içeren web bazlı anket Türk Yoğun Bakım Derneği yoluyla dernek portalına kayıtlı hekimler ile paylaşıldı. Ankete katılmak gönüllülük esasına bağlıydı. Ankette ilk bölümdeki 8 soruda; hekimlerin çalıştığı kurum, uzmanlık alanı ve süresi, KPR kılavuzlarını takip edip etmediği ve KPR eğitimi alıp almadığını belirlemeye yönelik sorular bulunmaktaydı. İkinci bölümdeki 20 soruda ise; SDGD hastalarda erken perkütan koroner reperfüzyon olanakları, ortalama arter basıncı (OAB) ve kan glukozu hedefleri, rutin steroid, anti-ödem, nöbet profilaksisi ve antibiyotik kullanımı, nöroprotektif uygulamaları, prognoz belirlemede kullandıkları testler ve yoğun bakım süreci sonrasındaki takip imkanlarını belirlemeye yönelik sorular bulunmaktaydı (Ek 1). Anket formu katılımcılarla 30.12.2021-01.03.2022 tarihine kadar aralıklı olarak paylaşıldı.

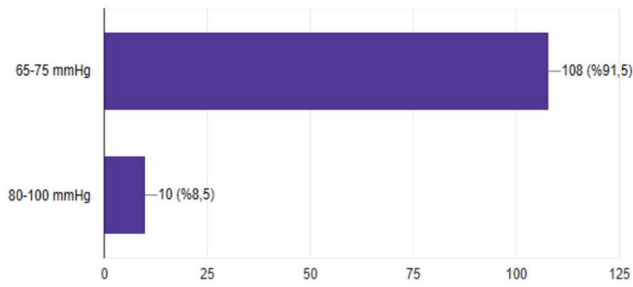
İstatistiksel Analiz

Anketlere verilen cevapların değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı.

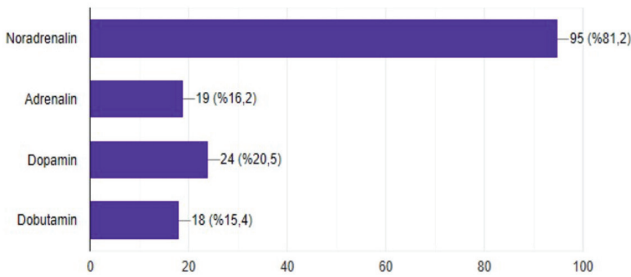
Bulgular

Anketimize yoğun bakım ünitelerinde çalışan 62 kadın, 56 erkek toplam 118 uzman hekim katıldı. Katılımcıların %78,8'i anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı iken, %21,1'inin yoğun bakım yan dal uzmanlığı vardı. Katılımcıların %55'i üniversite, %33,9'u devlet, %11'i özel hastanede çalışmaktaydı ve %45,3'ünün uzman olarak çalışma süresi 10 yıldan fazla idi. Katılımcıların %93,2'si KPR kılavuzunu ve güncellemelerini takip ettiğini, %90,6'sı KPR ile ilgili eğitim aldığını ve KPR eğitimi alanların %34,3'ü 5 yıl önce (2015 kılavuzu doğrultusunda), %32,4'ü ise 1 yıl önce (2021 kılavuzu doğrultusunda) eğitim aldığını belirtti.

Çalışmamızda hekimlerin %42,4'ü bulunduğu hastanede acil perkütan girişim imkanının olduğunu bildirdi. Katılımcıların yoğun bakımdaki takip ve tedavi uygulamaları sorgulandığında; hekimlerin %91,5'inin resüsitasyon sonrası OAB hedefi 65-75 mmHg olup, en sık tercih edilen inotrop %81,2 oranında noradrenalin idi (Şekil 1, 2). Hedef kan glukozu ise %55,0 oranında 140-180 mg/dL idi. Resüsitasyon sonrası dönemde, hastalarda rutin steroid (%83,1), anti-



Şekil 1. Katılımcıların SDGD hastadaki ortalama arter basıncı hedefi
SDGD: Spontan dolaşımı geri dönen



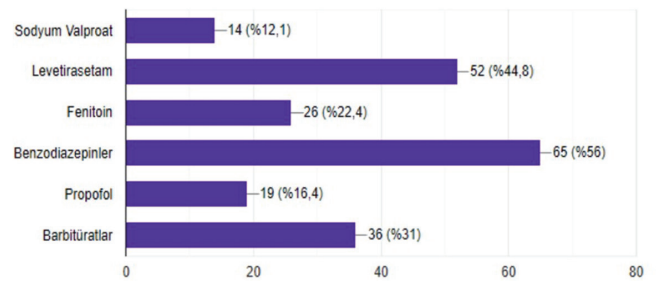
Şekil 2. Katılımcıların SDGD hastada inotrop tercihleri
SDGD: Spontan dolaşımı geri dönen

ödem (%78), nöbet profilaksisi (%78,8) ve antibiyotik tedavisinin (%78,3) sıklıkla tercih edilmediği tespit edildi (Tablo 1). Gelişen nöbetlerin tedavisinde ise çoğunlukla benzodiazepinler (%56) ve levetirasetam (%44,8) kullanıldığı bildirildi (Şekil 3). Katılımcılara resüsitasyon sonrası dönemde hastalara yoğun bakımda TTM tedavisi sorulduğunda, %52,1'inin TTM tedavisi uyguladığı, TTM tedavisi uygulayan hekimlerin ise %53,8'inin tüm arrestlerde, %33'ünün ise hastane içi arrestlerde uyguladığı tespit edildi. Hekimlerin %61,1'i TTM tedavisine hastaneye kabulden sonraki ilk 6 saatte başladığını, %43,2'si hedef sıcaklığının 34 °C olduğunu ve %50,5'i tedaviye 24 saat devam ettiğini belirtti (Tablo 2). Resüsitasyon sonrası dönemde nöroprognostik değerlendirmenin genellikle 24 saat sonra yapıldığı (%45,6), testlerden ise sıklıkla Glasgow koma skalası (GKS) (%96,6), pupiller ve korneal refleksler (%92,2), bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) (%60,3) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (%53,4) kullanıldığı, biyobelirteçler ve nörofizyolojik yöntemlerin daha nadir kullanıldığı tespit edildi (Şekil 4). Katılımcılar yoğun bakım süreci sonrasında hastaları; hastanelerinde palyatif bakım kliniği olanların (%55,1) %58,4'ü palyatif bakım kliniklerine, %37,2'si kardiyoloji kliniklerine devrettiklerini, ama çoğunlukla hastaları yoğun bakım süreci sonrasında takip edemediklerini (%64,4) belirtti.

Tablo 1. Katılımcıların SDGD hastalarda yoğun bakım tedavi stratejileri

Katılımcıların SDGD hastalarda YB'deki tedavi uygulamaları	n	%
SDGD hastada hedef kan glukozunuz kaçtır?		
75-100 mg/dL	18	15,2
100-120 mg/dL	35	29,6
140-180 mg/dL	65	55,0
SDGD hastalara rutin steroid tedavisi uyguluyor musunuz?		
Evet	20	16,9
Hayır	98	83,1
SDGD hastalarda rutin anti-ödem tedavi uyguluyor musunuz?		
Evet	26	22
Hayır	92	78
SDGD hastalarda rutin nöbet profilaksisi uyguluyor musunuz?		
Evet	25	21,2
Hayır	93	78,8
SDGD hastalarda rutin antibiyotik tedavisi uyguluyor musunuz?		
Evet	25	21,7
Hayır	90	78,3

YB: Yoğun bakım, SDGD: spontan dolaşımı geri dönen



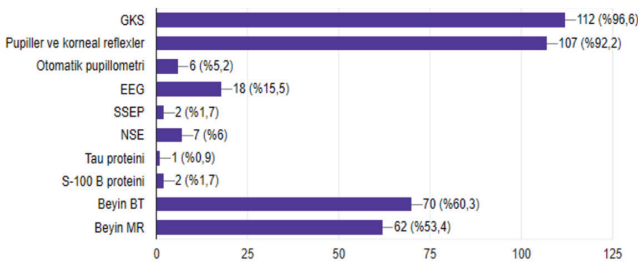
Şekil 3. Katılımcıların SDGD hastada nöbet tedavisindeki ilaç tercihleri
SDGD: Spontan dolaşımı geri dönen

Tartışma

Bu çalışmada katılımcıların büyük bir çoğunluğunun KPR kılavuzunu ve güncellemelerini takip ettiği ve eğitim aldığı tespit edildi. Aynı zamanda SDGD hastalarda genel yoğun bakım tedavisi ile birlikte nöroprotektif tedavide kılavuz önerilerine uygun şekilde davranıldığı belirlendi. Nöroprognostik değerlendirmenin kılavuz önerisine uygun olarak 24 saat sonra yapıldığı, ama bu değerlendirmede kılavuzda önerilen biyobelirteçler ve nörofizyolojik yöntemlerin hastane koşullarına göre çok daha nadir kullanıldığı tespit edildi. Tüm bunların yanı sıra hastaların

Tablo 2. Katılımcıların resüsitasyon sonrası TTM uygulamaları

Katılımcıların TTM uygulaması	n	%
Resüsitasyon sonrası TTM tedavisini hangi hastalarda tercih ediyorsunuz?		
Hastane içi arrestlerde	30	33
Hastane dışı arrestlerde	16	17,6
Arrest ritmi şoklanabilir ritm olanlarda	10	11
Arrest ritmi şoklanamaz olanda	6	6,6
Tüm arrestlerde	49	53,8
Resüsitasyon sonrası TTM tedavisine ne zaman başlıyorsunuz?		
SDGD hemen sonra hastaneye nakil sırasında	18	20
Hastaneye kabulden sonraki ilk 6 saatte	55	61,1
Hastaneye kabulden sonraki ilk 12 saatte	21	23,3
Resüsitasyon sonrası TTM tedavisinde hedef sıcaklığınız kaçtır?		
32 °C	18	18,9
33 °C	12	12,6
34 °C	41	43,2
35 °C	18	18,9
36 °C	26	27,4
Resüsitasyon sonrası TTM tedavisine ne kadar süre devam ediyorsunuz?		
24 saat	48	50,5
48 saat	26	27,4
72 saat	25	26,3
TTM: Targeted Temperature Management, SDGD: spontan dolaşımı geri dönen		



Şekil 4. Katılımcıların SDGD hastada kullandıkları nöroprognostik testler
 GKS: Glasgow koma skalası, SDGD: spontan dolaşımı geri dönen, EEG: elektroensefalografi, SSEP: somatosensoryel uyarlılmış potansiyeller, NSE: nöron spesifik enolaz, BT: bilgisayarlı tomografi, MR: manyetik rezonans

yoğun bakım süreci sonrasında çoğunlukla palyatif bakım veya kardiyoloji kliniklerine devredildiği belirlendi. Ancak son kılavuzda uzun dönem rehabilitasyon önerilmesine rağmen, katılımcı hekimlerin yoğun bakım süreci sonunda hastalarını takip edemediği ortaya konuldu.

Spontan dolaşımın geri dönmesi, kardiyak arrest sonrası tam iyileşmenin ilk adımı olarak kabul edilir. Ancak hastanın

nörolojik defisit olmadan normal serebral fonksiyonlarına dönmesi, stabil kalp ritmine ve normal hemodinamik fonksiyonlarına kavuşması iyi bir RSB gerektirir. Resüsitasyon sonrası süreç, spontan dolaşımın geri döndüğü yerde başlasa da, hasta stabil olur olmaz yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavi gerekmektedir. İngiltere’de kardiyak arrest sonrası yoğun bakım ünitelerine başvuran 22.105 hastadan 9974’ü (%45) yoğun bakımdan, 6353’ü (%30) ise hastaneden sağ olarak taburcu edilmişlerdir (6). Avrupa’da 30 günlük sağkalım/hastaneden taburculuk oranı hastane dışı kardiyak arrestte (HDKA) ortalama %8 (%0-18) iken hastane içi kardiyak arrestte (HİKA) %15-34 arasında değişmektedir (7). Ülkemizde geniş olgu serisi olmamakla birlikte çeşitli yayınlarda resüsitasyon sonrası SDGD oranı %35-41 olarak bildirilmiştir (8-11). Bu oran HDKA’larda %33,6 iken, HİKA %50,4 olarak bulunmuştur (10). Hastaneden taburculuk oranı ise %7,1-11,2 olarak bildirilmiştir (8,11). Resüsitasyonda SDGD sonra gereken en iyi bakım tam olarak bilinmemekle beraber, yayınlanan uluslararası kılavuzlarda belirtilen protokoller uygulandığında ise prognozun düzeldiği görülmüştür. Bu çalışma ile ülkemizdeki hekimlerin KPR ile ilgili eğitim aldığı, KPR kılavuzunu ve güncellemelerini takip ettiği belirlendi. Bu durumun uluslararası merkezlerle benzer ölçüde sonuçlar elde edilmesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Yetişkinlerde ani kardiyak ölümün en yaygın nedeni miyokardiyal iskeminin neden olduğu aritmidir. Bu nedenle sebep olan koroner lezyonun perkütan koroner girişim ile reperfüzyonu uzun süredir kullanılmaktadır. Erken perkütan koroner girişim ile sağkalım ve HDKA sonrası olumlu nörolojik sonuç arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12,13). 2021 KPR kılavuzunda; elektrokardiyogramda (EKG) ST elevasyonu olan şüpheli kardiyak arrestte ve EKG’de ST elevasyonu olmayan ama akut koroner oklüzyon riski yüksek HDKA hastalarında SDGD sonra acil perkütan koroner girişimin değerlendirilmesi ve gerekirse yapılması önerilmektedir (3). Tabii ki bu durum hastane şartlarının uygunluğunu gerektirmektedir. Acil perkütan koroner girişim için hazır bir kateterizasyon laboratuvarı ve ekibinin olması yanında; acil veya yoğun bakım doktorunun kardiyolog onayı olmadan kateterizasyon laboratuvarını harekete geçirmesi, tek bir grubun tüm kateterizasyon takımını aktive etmesi, mesai dışında kateterizasyon personelinin hastaneye ulaşımının kolaylaştırılması, kateterizasyon laboratuvarı takımının mesai dışında 20-30 dk içinde prosedüre başlaması gibi çeşitli stratejiler önerilmiştir (14). Bu çalışmada katılımcıların yarısının altında bir oranla (%42) çalıştıkları hastanelerde acil perkütan koroner girişim imkanının olduğunun belirlenmesi,

Ülkemizde hastane şartlarının bu yönüyle iyileştirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Kardiyak arrest sonrası bakım çoğu yönü ile genel yoğun bakım uygulamalarını içermekle birlikte bazı farklılıklar bulunmaktadır. Kardiyak arrest sonrası hastaların spesifik özellikleri arasında beyin hasarı riski ve nöroyoğun bakım ilkelerini uygulama ihtiyacı, miyokardiyal disfonksiyon, antikoagülan ve anti-platelet ilaç kullanımı ve aspirasyon pnömonisi riski yer almaktadır (3). Kardiyak arrest sonrası sıklıkla gelişen miyokard disfonksiyonu; hipotansiyon, düşük kardiyak indeks ve aritmilerle karakterize hemodinamik instabiliteye neden olur. KPR kılavuzunda SDGD hastada optimal bir OAB önerilmemekle birlikte hipotansiyondan (OAB <65 mmHg) kaçınma ve yeterli idrar çıkışı (>0,5 mL/kg/saat) ve normal/azalan laktat değerlerini sağlayan OAB önerilmektedir, bunu sağlamak ise sıklıkla vazopresör destek gerektirmektedir (3). Hipotansif şokta vazopresörlere ilişkin Cochrane analizinde değerlendirilen altı vazopresörün hiçbirinde mortalite üzerine yararlı bir etki belirtilmemiştir. Akut miyokard enfarktüsü ve kardiyojenik şoklu hastalarda adrenalinle daha fazla dirençli şok gözlenmesine rağmen, kardiyak arrest sonrası SDGD hastalarda yüksek dozlarda noradrenalin kullanımı ile ilgili taşikardi, aritmi veya şok gözlenmemesi kardiyak arrest sonrası hastalarda noradrenalinin iyi tolere edildiğini göstermektedir ve KPR kılavuzunda birinci basamak vazoaaktif ajan olarak noradrenalin kullanılması önerilmektedir (3,15,16). Bu çalışmada katılımcıların büyük bir çoğunluğunun miyokardiyal disfonksiyonu önlemek için resüsitasyon sonrası OAB hedefinin 65-75 mmHg olması ve bunun için inotrop olarak noradrenalin tercih etmesi diğer çalışmalarla uyumludur.

Kardiyak arrest sonrası yoğun bakımdaki hastaların çoğu için problem olan hipo/hiperglisemi için Amerikan Diyabet Derneği'nin 2019 kılavuzu 140-180 mg/dL hedef glikoz aralığı önermektedir. Sıkı glikoz kontrolünün hipoglisemi (<70 mg/dL) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17-19). Yoğun bakımdaki hastaların diğer bir problemi ise aspirasyon ve ventilatörle ilişkili pnömoni geliştirme riskidir. Güncel kılavuzda antibiyotiklerin profilaktik kullanımı ile ventilatör ilişkili pnömonide azalma gözlenirken diğer klinik sonuçlarda başka bir farklılık olmadığı için profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (3). Bu çalışma ile yoğun bakımda sıklıkla görülen hipergliseminin sürekli insülin infüzyonu ile tedavi edildiği ve katılımcıların hedef kan glukozunun 140-180 mg/dL olduğu belirlenmiştir. Ayrıca aspirasyon ve ventilatörle ilişkili pnömoni gelişme riskine rağmen kılavuzda önerdiği

şekilde katılımcıların büyük bir çoğunluğunun (%78,3) rutin antibiyotik kullanmadığı tespit edilmiştir.

Resüsitasyon sonrası SDGD hastada nihai hedef kabul edilebilir bir nörolojik sağkalım elde etmektir. Kanıtlanmış en önemli nöroprotektif tedavi stratejilerinin başında ise TTM gelmektedir. TTM; KPR sonrası SDGD komatöz hastaların vücut sıcaklıklarının 32-36 °C arası bir değere düşürülmesi, bu sıcaklıkta tutulması, kontrollü olarak yeniden ısıtıldıktan sonra, belli bir süre hipertermi oluşmasının önlenmesi aşamalarını içerir (3). Hedeflenmiş sıcaklık yönetiminin SDGD hastalarda reperfüzyon hasarını en aza indirmek için mümkün olan en kısa zamanda, özellikle ilk 6 saat içerisinde başlanması çok önemlidir. Tedavinin 1 saat geç uygulanmasının mortalite riskini %20 artırdığı bildirilmiştir (20). Hedeflenmiş sıcaklık yönetimi için optimal süre bilinmemektedir ancak hipotermi süresi en yaygın olarak 24 saattir. On iki-28 saat, 24-48 saat ve 24-72 saatlik tedaviler karşılaştırılmış ve nörolojik prognoz açısından anlamlı fark tespit edilmemekle beraber uzun süreli tedavide komplikasyonlar daha sık gözlenmiştir (21-23). Bu çalışma ile hekimlerin TTM tedavisine genellikle hastaneye kabulden sonraki ilk 6 saatte başladığının (hedef sıcaklık sıklıkla 34 °C) ortaya konması reperfüzyon hasarını en aza indirmek konusunda yetkinliklerinin yüksek olduğunu ve kılavuzları takip ettiğini göstermektedir.

Resüsitasyon sonrası SDGD hastaların %20-30'unda yoğun bakımda nöbet gözlenmektedir. Klinik konvülsiyonlar (klinik nöbet) ve/veya elektroensefalografide (EEG) tipik aktivite (elektrografik nöbet) olarak gözlemlenebilen nöbetler ciddi hipoksemik-iskemik beyin hasarını göstermektedir (24,25). Kılavuzda nöbetlerin tedavisi için sedatif ilaçlar ve bunlara ilaveten birinci basamak antiepileptik ilaçlar olarak levetirasetam veya sodyum valproat önerilmekte ama rutin nöbet profilaksisi önerilmemektedir (3). Bu çalışmada katılımcıların çoğunun (%78,8) kılavuza uygun şekilde nöbet profilaksisi uygulamadığı, gelişen nöbetlerin tedavisinde ise sedatif ilaçlar (benzodiazepin, barbitürat, propofol) ve antiepileptikler kullanıldığı belirlendi. Çalışma bu yönüyle hekimlerin büyük bir çoğunlukla kılavuzlara uygun hareket ettiğini göstermektedir.

Resüsitasyon tekniklerinin gelişmesine ve başarılı resüsitasyon oranlarının artmasına rağmen; kardiyak arrest hastalarının çoğu kalıcı beyin hasarı ile taburcu edilmektedir. Sekelsiz evine taburcu olma oranları ise %1-16 arasında seyretmektedir (26,27). Resüsitasyon sonrası SDGD hastalarda KPR başarısını takip etmede, sağkalım ve nörolojik prognozu değerlendirmede çeşitli prognostik skorlama

sistemleri kullanılmaktadır. Klinik nörolojik bulgular (GKS, pupil ışık refleksi, vestibulo-oküler refleksi, korneal refleksi), laboratuvar parametreleri (nöron spesifik enolaz, Tau proteini, S-100B protein), bazı görüntüleme teknikleri (BBT, beyin MRG), elektrofizyolojik incelemeler (EEG, duyuşsal uyarılmış potansiyeller) prognoz tahmininde yararlı olan belirteçlerdir (28,29). Prognoz belirlemede hiçbir yöntem tek başına geçerli olmadığından multimodal teknik önerilmektedir. Multimodal nöroprognostik değerlendirmede uygulanabilirliği ve ulaşılabilirliği en kolay olan nörolojik muayene en önemli faktördür. Laboratuvar testleri, görüntüleme ve elektrofizyolojik tekniklerin kullanımı ise hastane koşullarına bağımlıdır. Güncel kılavuzda SDGD hastalarda 72 saat sonra multimodal nörolojik prognostik faktörlerin kullanımı önerilmektedir. İlk 1 saatte sağkalımı gösteren herhangi bir nörolojik belirtinin olmadığı, 3. günde pupil ışık refleksi olmaması ve ağrıya motor yanıt alınmamasının diğerlerinden bağımsız olarak kötü sonuç belirteci olduğu bildirilmiştir (3). Bu çalışmada kılavuzun önerisinden farklı olarak nöroprognostik değerlendirmenin genellikle 24 saat sonra yapıldığı ve multimodal değerlendirmede önerilen biyobelirteçler ve nörofizyolojik yöntemlerden ziyade GKS, pupiller ve korneal refleksler, BBT ve beyin MRG kullanıldığı tespit edildi. Tüm bunların yanı sıra yoğun bakımdaki tedavi süreci tamamlandıktan sonra hastanın hangi klinikte takip edileceği de çok büyük önem arz etmektedir. Hastalar çoğunlukla yoğun bakım süreci tamamlandıktan sonra kardiyoloji ve palyatif bakım kliniklerinde takip edilmektedir. Ancak katılımcılar yoğun bakımdan çıkardıkları hastaları diğer kliniklerde takip edemediklerini belirtti. Bu durumun yoğun

bakım ünitelerindeki hekimlerin aşırı iş yükü nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu hususun iyileştirilmeye açık bir yön olduğu değerlendirilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak; bu çalışma ile RSB'de hastane şartlarına göre uygulamalarda farklılıklar olduğu ama hekimlerin genel olarak uluslararası kılavuza uyduğu tespit edildi. Ayrıca bu çalışmanın sonucu; uluslararası kılavuza ilaveten ülkemiz şartlarına uygun ulusal kılavuzların gerekliliği ve eğitimlerin sayı ve sıklığını artırarak daha fazla hekim katılımı sağlanmasının standart uygulamalar için önemli olduğu, özellikle nöroprognoz ve rehabilitasyon konusundaki eksikliklerin giderilmesi için eğitimlerin gerektiğini düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul (tarih: 16.12.2021, oturum no: 2021/13-17) onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Ankete katılmak gönüllülük esasına bağlıydı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.B., P.K., G.T.K., M.A.K., Dizayn: S.Ö., H.B., P.K., G.T.K., M.A.K., Veri Toplama veya İşleme: S.Ö., P.K., M.A.K., Analiz veya Yorumlama: S.Ö., H.B., G.T.K., Literatür Arama: S.Ö., H.B., Yazan: S.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79.
- Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pene F, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 2011;1:45.
- Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation* 2021;161:220-69.
- Chamberlain D; Founding Members of the International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)-past and present: compiled by the Founding Members of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2005;67:157-61.
- Arıboğan A. Nefesle başlar yolculuk!: Kardiyopulmoner resüsitasyonda tarihsel bir gezinti. *Turkish Journal of Resuscitation* 2022;1:14-6.
- Report of the Intensive Care National Audit and Research Centre (ICNARC), London, December 1995 to October 2005. Available from: URL: <https://www.icnarc.org/our-audit/audits/cmp/reports>
- Grasner J-T, Herlitz J, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2021;161:61-79.
- Tütüncü-Kılıç N, Kuvaki B, Özbilgin Ş, İncesu M. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Mavi Kod Uygulamalarının Değerlendirilmesi. *TJR* 2022;1:19-34.
- Gür A, Tekin E, Özlü İ, Bilgili MA, Kaptan HM. Acil Serviste Resüsitasyon Yapılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi: İki Yıllık Analiz. *Van Tıp Derg* 2021;28:421-7.

10. Sağlam Ö. Acil Serviste Bir Yıllık Sürede Kardiyopulmoner Resüsitasyon Yapılan Kardiyak Arrest Hastalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi;2018.
11. Çiçekci F, Atıcı SS. Mavi Kod çağrısına bağlı kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamaları sonuçlarının değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg 2013;23:70-6.
12. Geri G, Passouant O, Dumas F, Bougouin W, Champigneulle B, Arnaout M, et al. Etiological diagnoses of out-of-hospital cardiac arrest survivors admitted to the intensive care unit: Insights from a French registry. Resuscitation 2017;117:66-72.
13. Vahatalo JH, Huikuri HV, Holmstrom LTA, Kentta TV, Haukilahti MAE, Pakanen L, et al. Association of silent myocardial infarction and sudden cardiac death. JAMA Cardiol 2019;4:796-802.
14. Nestler DM, Noheria A, Haro LH, Stead LG, Decker WW, Scanlan-Hanson LN, et al. Sustaining improvement in door-to-balloon time over 4 years: the Mayo clinic ST-elevation myocardial infarction protocol. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:508-13.
15. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD003709.
16. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2018;72:173-82.
17. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42:173-81.
18. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettila V, Nurmi J, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. Intensive Care Med 2007;33:2093-100.
19. Investigators N-SS, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med 2012;367:1108-18.
20. Awad A, Taccone FS, Jonsson M, Forsberg S, Hollenberg J, Truhlar A, et al. Time to intra-arrest therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients and its association with neurologic outcome: a propensity matched subanalysis of the PRINCESS trial. Intensive Care Med 2020;46:1361-70.
21. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, Tahara Y, Hazui H, Arimoto H, et al. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. Circ J 2011;75:1063-70.
22. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 °C as compared to 24-hour cooling at 33 °C in comatose asphyxial arrest survivors. Am J Emerg Med 2014;32:297-301.
23. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, Pettila V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318:341-50.
24. Lybeck A, Friberg H, Aneman A, Hassager C, Horn J, Kjaergaard J, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. Resuscitation 2017;114:146-51.
25. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, Money M, Stammet P, Riker RR, et al. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. Crit Care Med 2015;43:965-72.
26. Marco CA, Schears RM. Prehospital resuscitation practices: a survey of prehospital providers. J Emerg Med 2003;24:101-6.
27. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. JAMA 2004;291:870-9.
28. Sandroni C, Nolan JP. Neuroprognostication after cardiac arrest in Europe: new timings and standards. Resuscitation 2015;90:A4-5.
29. Sandroni C, D'Arrigo S. Neurologic Prognostication: Neurologic Examination and Current Guidelines. Semin Neurol 2017;37:40-7.

Ek 1.

- 1- *Cinsiyetiniz?*
 Kadın Erkek
- 2- *Yaşınız?*
- 3- *Uzmanlık alanınız?*
 Anesteziyoloji ve Reanimasyon
 Yoğunbakım
 Dahiliye
 Kardiyoloji
 Genel cerrahi
 Nöroloji
- 4- *Uzmanlık süreniz?*
 1-5 yıl
 5-10 yıl
 10 yıldan fazla
- 5- *Hangi kurumda çalışıyorsunuz?*
 Devlet Üniversitesi Hastanesi
 Vakıf Üniversitesi Hastanesi
 Devlet Hastanesi
 Özel Hastane
- 6- *CPR kılavuzunu ve güncellemelerini takip ediyor musunuz?*
 Evet Hayır
- 7- *CPR ile ilgili daha önce eğitim aldınız mı?*
 Evet Hayır
- 8- *Eğer CPR eğitimi aldıysanız en son ne zaman eğitim aldınız?*
 1 yıl 1-5 yıl 5-10 yıl
- *Devam eden sorularda resüsitasyon sonrası bakım ile ilgili yaklaşımlarınız değerlendirilecektir.
- 1- *Spontan dolaşımı geri dönen hastalarda acil anjiyo uygulamanız var mı?*
 Evet Hayır
- 2- *Kardiyak arrest sonrası hastalarda inotrop seçeneğiniz hangisidir?*
 Noradrenalin
 Adrenalin
 Dopamin
 Dobutamin
- 3- *Kardiyak arrest sonrası hastalarda hedef kan basıncınız (ortalama arter basıncı) kaçtır?*
 65-75 mmHg 80-100 mmHg
- 4- *Kardiyak arrest sonrası hastalarda hedef kan glukozunuz kaçtır?*
 75-100 mg/dL
 100-120 mg/dL
 140-180 mg/dL
- 5- *Kardiyak arrest sonrası hastalara rutin steroid veriyor musunuz?*
 Evet Hayır
- 6- *Kardiyak arrest sonrası hastalarda rutin antiödem tedavi uyguluyor musunuz?*
 Evet Hayır
- 7- *Kardiyak arrest sonrası hastalarda rutin nöbet profilaksisi uyguluyor musunuz?*
 Evet Hayır
- 8- *Kardiyak arrest sonrası hastalarda nöbet tedavisinde hangi ilacı/ilaçları tercih ediyorsunuz?*
 Sodyum Valproat
 Levetirasetam
 Fenitoin
 Benzodiazepinler
 Propofol
 Barbitüratlar
- 9- *Kardiyak arrest sonrası hastalarda TTM uyguluyor musunuz?*
 Evet Hayır

- 10- Resüsitasyon sonrası TTM tedavisini hangi hastalarda tercih ediyorsunuz?
 Hastane içi arrestlerde
 Hastane dışı arrestlerde
 Arrest ritmi şoklanabilir hastalarda
 Arrest ritmi şoklanamaz olan hastalarda
 Tüm arrestlerde
- 11- Resüsitasyon sonrası TTM tedavisine ne zaman başlıyorsunuz ?
 Spontan dolaşım geri döndükten hemen sonra hastaneye nakil sırasında
 Hastaneye kabulden sonraki ilk 6 saatte
 Hastaneye kabulden sonraki ilk 12 saatte
- 12- Resüsitasyon sonrası TTM tedavisinde hedef sıcaklığınız kaçtır?
 31 °C
 32 °C
 33 °C
 34 °C
 35 °C
 36 °C
- 13- Resüsitasyon sonrası TTM tedavisini ne kadar süre devam ediyorsunuz ?
 24 saat 48 saat 72 saat
- 14- Kardiyak arrest sonrası hastalarda rutin antibiyotik tedavisi uyguluyor musunuz?
 Evet Hayır
- 15- Kardiyak arrest sonrası hastalarda hangi prognostik testi/testleri kullanıyorsunuz?
 GKS NSE
 pupiller ve korneal reflexler Tau proteini
 kantitatif pupillometri S-100 B proteini
 EEG Beyin BT
 SSEP Beyin MR
- 16- Nöroprognostik muayeneyi spontan dolaşım geri döndükten ne kadar sonra yapıyorsunuz?
 12 saat 24 saat 48 saat 72 saat
- 17- Resüsitasyon sonrası spontan dolaşımı geri dönen hastaları yoğun bakım sürecinden sonra sıklıkla hangi klinik/kliniğe devrediyorsunuz?
 Dahiliye Nöroloji
 Kardiyoloji Palyatif Bakım
- 18- Hastanenizde palyatif bakım üniteniz var mı?
 Evet Hayır
- 19- Resüsitasyon sonrası spontan dolaşımı geri dönen hastalardan palyatif bakım kliniğine gönderdiğiniz hasta/hastalarınız oluyor mu?
 Evet Hayır
- 20- Resüsitasyon sonrası spontan dolaşımı geri dönen hastaları yoğun bakım sürecinden sonra takip edebiliyor musunuz?
 Evet Hayır



İsa Kılıç,
Handan Ankaralı,
Gültekin Adanaş Aydın,
Serhat Ünal,
Hilal Gülsüm Turan Özsoy

A Prediction Model for Severe COVID-19 Infection and Intensive Care Unit Admission in Pregnant Women

Gebe Kadınlarda Ağır COVID-19 Enfeksiyonu ve Yoğun Bakım Ünitesine Kabul için Bir Tahmin Modeli

Received/Geliş Tarihi : 28.07.2022
Accepted/Kabul Tarihi : 09.02.2023

İsa Kılıç
University of Health Sciences Turkey, Bursa City
Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation,
Intensive Care Unit, Bursa, Turkey

Handan Ankaralı
İstanbul Medeniyet University Faculty of Medicine,
Department of Biostatistics and Medical Informatics,
İstanbul, Turkey

Gültekin Adanaş Aydın, Serhat Ünal
University of Health Sciences Turkey, Bursa City
Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Bursa,
Turkey

Hilal Gülsüm Turan Özsoy
University of Health Sciences Turkey, Bursa City
Hospital, Clinic of Radiology, Bursa, Turkey

İsa Kılıç MD, (✉),
University of Health Sciences Turkey, Bursa City
Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation,
Intensive Care Unit, Bursa, Turkey

E-mail : kilicisaicu@gmail.com
Phone : +90 505 351 38 25
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0764-5982

ABSTRACT Objective: This study developed a prediction model that can predict the intensive care admission of coronavirus disease-2019 (COVID-19) pregnant and postpartum women.

Materials and Methods: The study was retrospective and single-center and was conducted with pregnant and postpartum patients 18 years of age and older who had been diagnosed with COVID-19 and were admitted to the obstetrics clinic between April 2020 and December 2021. The clinical and radiological features and laboratory values of the patients were recorded to develop a prediction model. Two different multivariate logistic regression models and the Naive Bayes classification algorithm were used for estimation. The results of the developed prediction models were summarized with the nomogram, and the prediction successes were evaluated with the receiver operating characteristic (ROC) curve.

Results: The study included 436 pregnant and postpartum patients. Twelve of 51 patients admitted to the intensive care unit died. The specificities of the three different classification models that we developed to determine the risk factors for intensive care admission were found to be over 95% and their sensitivities were 70.6%, 86.3%, and 87%, respectively. Additionally, the area under the ROC values were found to be 0.94, 0.941 and 0.978 for the models, respectively. High procalcitonin level, fever, dyspnea, and moderate-to-severe radiological involvement were determined as risk factors for admission to intensive care in pregnant and postpartum women patients.

Conclusion: It is thought that the risk models we have developed will be easy to implement and will help identify pregnant women who are at risk of severe COVID-19 disease in the early period and to take measures.

Keywords: COVID-19, mortality, pregnant women, intensive care units, SARS-CoV-2

ÖZ Amaç: Bu çalışmada koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tanılı gebe ve postpartum kadınların yoğun bakım ihtiyacını öngörebilecek tahmin modeli oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli ve retrospektif olarak planlanan çalışma Nisan 2020 ve Aralık 2021 tarihlerinde COVID-19 tanılı ve kadın doğum kliniğine kabul edilen 18 yaş üzeri gebe ve postpartum hastalar ile yapıldı. Tahmin modeli oluşturulması için hastaların klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve radyolojik özellikleri kaydedildi. Tahmin için iki farklı çok değişkenli lojistik regresyon modeli ve Naive Bayes sınıflandırma algoritması kullanıldı. Geliştirilen tahmin modellerinin sonuçları nomogram ile özetlendi ve tahmin başarıları alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 436 gebe ve postpartum hasta dahil edildi. Yoğun bakıma yatırılan 51 hastadan 12'si eksitus oldu. Yoğun bakıma yatış risk faktörlerini belirlemek için oluşturduğumuz üç farklı sınıflama modelinin spesifitelerinin %95'in üzerinde ve sensitivitelerinin sırasıyla %70,6, %86,3 ve %87 olduğu belirlendi. Ayrıca ROC'un altındaki alan değerlerinin modeller için sırasıyla 0,94, 0,941 ve 0,978 olduğu bulundu. Yüksek prokalsitonin seviyesi, ateş, dispne ve orta-ağır radyolojik tutulum varlığının gebe ve postpartum kadınlarda yoğun bakım yatışı ile ilişkili risk faktörleri olarak belirlendi. **Sonuç:** Geliştirdiğimiz risk modelinin uygulanması kolay ve erken dönemde ağır COVID-19 hastalık riski taşıyan gebeleri belirlemeye ve önlem alınmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, mortalite, gebe kadınlar, yoğun bakım üniteleri, SARS-CoV-2



Introduction

The immunological, physiological, and anatomical changes that occur during pregnancy may cause more severe viral respiratory tract infections in pregnant women (1,2). Previous studies have reported pregnancy itself to be a risk factor for severe disease when other factors associated with severe disease were considered in age-matched symptomatic pregnant and non-pregnant patients (3,4). Some 7-15% of pregnant women develop moderate and severe diseases requiring hospitalization, so the need for intensive care, mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation are high in this patient group (5).

When compared with other diseases, the early symptoms of coronavirus disease-2019 (COVID-19) is insidious and the disease can progress very quickly. One of the greatest challenges to disease management during the pandemic has been the wide spectrum of COVID-19 manifestations, and the resulting need to determine risk factors that can predict the severe course of the disease. Studies of adult patients other than pregnant women have put forward various models for the determination of intensive care unit (ICU) admission and mortality (6-8), while there have been limited studies to date exploring the prediction of severe disease, the need for intensive care and mortality in pregnancy (9-11).

We aimed to develop a model for the determination of the risk factors that could serve as predictors of the need for intensive care based on a retrospective assessment of the pregnant women admitted to our hospital with COVID-19.

Materials and Methods

This single-center retrospective observational study was conducted with pregnant and postpartum women patients over 18 years of age with COVID-19 confirmed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) between 01.04 2020 and 31.12 2021 in the Gynecologic Infectious Diseases Ward of University of Health Sciences Turkey, Bursa City Hospital. The study protocol was approved by University of Health Sciences Turkey, Bursa City Hospital Clinical Research Ethics Committee (decision no: 2022-1/13, date: 09.02.2022) and the study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki. Since our study was retrospective, informed consent was not obtained from the patients.

Patient data were obtained from the electronic archives of the hospital. Included in the study were pregnant and

postpartum women (within 6 weeks postpartum) who tested positive for SARS-CoV-2 with a RT-PCR test. Pregnant and postpartum women with a critical illness at the time of diagnosis, those younger than 18 years of age, those with a negative SARS-CoV-2 test result and those with previous COVID-19 infections were excluded from the study. All patients were managed in line with the Ministry of Health Diagnosis and Treatment Guidelines.

The demographic characteristics at the time of admission to hospital, age, body mass index (BMI), comorbidities [pregestational diabetes mellitus (DM), chronic hypertension, cardiac diseases, bronchial asthma], smoking, history of medication, gestational age at admission, egravidity/parity, symptomatic (cough, nasal congestion, body temperature etc.) or asymptomatic infections at the time of admission, variant of SARS-CoV-2, laboratory values [white blood cells, hemoglobin, platelets, lymphocytes, neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio, ferritin, fibrinogen, D-dimer, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), international normalized ratio, activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time], peripheral oxygen saturation (SpO_2), heart rate and respiratory rate, medical treatments (remdesivir, steroids, favipiravir, low molecular weight heparin), COVID-19 vaccination status, radiological findings [mild, moderate, severe according to the World Health Organization (WHO) classification], length of stay in the ward, time from diagnosis to the ICU admission for patients requiring intensive care, length of stay in the ICU and hospital (days) of those involved in the study were recorded.

Thoracic computed tomography (CT) scans and chest radiographs were evaluated using the Picture Archiving and Communication System. Thoracic CT scans and chest radiographs were reviewed by a radiologist with more than 10 years of experience in thoracic radiology. Pneumonia was classified as mild, moderate and severe based on radiological imaging. The classification of chest radiographs was made using the RALE Scoring System (12). Thoracic CT scans were classified based on the Chest Computed Tomography score (13), for which both lungs were divided into five lobes, and each lobe was assessed individually.

Patients were also classified as mild, moderate and severe based on their clinical presentation COVID-19 Treatment Guidelines Panel (14).

Mild illness: Patients with any of the various signs and symptoms of COVID-19 (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell) but without shortness of breath or abnormal chest imaging.

Moderate illness: Patients with evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging, and with $\geq 94\%$ SpO₂.

Severe illness: Patients with SpO₂ < 94%, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg, a respiratory rate > 30 breaths/min (tachypnea) or lung involvement > 50%.

Patients vaccinated with two doses of mRNA (Pfizer-BNT-162b2, Germany) or two doses of inactivated (SINOVAC, China) COVID-19 vaccine were included in the vaccinated group, while those who had one dose of vaccine or who were not vaccinated at all were included in the unvaccinated group.

Patients were divided into two groups; those who were admitted to the ICU and those who were treated in the Gynecologic Infectious Diseases Ward. Based on the above-mentioned recorded data, the risk factors for admission to the ICU were established and prediction models for intensive care were created.

Statistical Analysis

The categorical variables are summarized as numbers and percentages. The continuous variables are presented as mean, standard deviation, median and interquartile range according to the distribution characteristics. The unadjusted effects of the measured features, whose effects on admission to the ICU will be examined, were evaluated with univariate analyses, for which a Pearson chi-square test and a Mann-Whitney U test were applied.

Candidate risk factors with a p-value of less than 0.10 according to the univariate test results were included in the multivariate models, and the adjusted effects of each variable were examined because this value generally used for variable selection step in the model (15). A total of 24 predictors were included in the multivariate models, and three different classification models were used (Figure 1). Before proceeding to the classification stage, missing data was resolved using a model-based imputer, which constructs a model for the prediction of the missing value based on values of other attributes; a separate model is constructed for each attribute. The model is the 1-nearest neighbour learner, which takes its value from the most similar example for the log-likelihood ratio test.

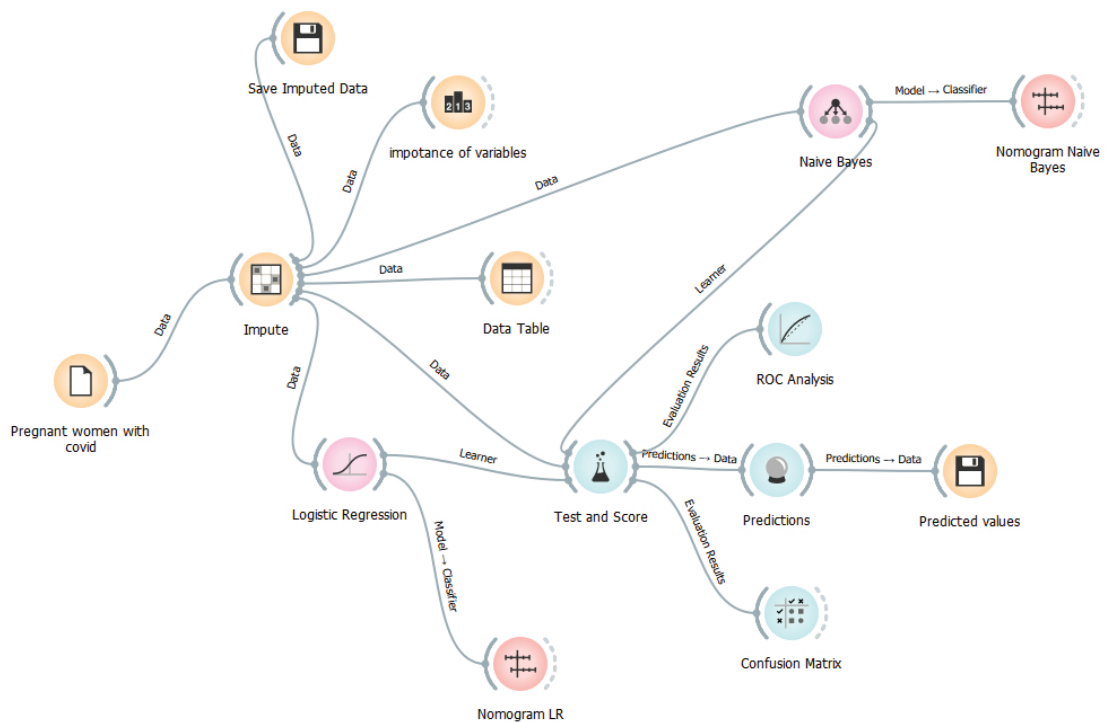


Figure 1. The multivariate model construction process
LR: Logistic regression

The first model used to predict ICU admission is the Lasso (L1) logistic regression (LR) model. L1 regularized LR is often used for feature selection and has demonstrated good generalization performance in the presence of many irrelevant features (16). The second model is the LR model, which is applied together with the backward variable elimination method. In the model development process, backward procedures were used for the selection of the predictors with a p-value <0.10. The Naive Bayes classification algorithm was used as the third model (Figure 2). The 10-fold cross-validation method was used for the interval validation of the models.

The results of the classification models are presented using a nomogram, which is useful for estimating the prevalence of each patient, being based on a scoring system rather than a complex formula. Nomograms provide a graphical depiction of the numerical relationships between the outcome and risk factors. Without regard to statistical significance or signs of estimated regression coefficients, each predictor is assigned a score based on the estimated regression coefficients in a nomogram (17).

Receiver operating characteristic (ROC) curves depicting the classification probabilities of the models were drawn, and the area under the ROC curve (AUC) was calculated. In addition, sensitivity, specificity, false positive, false negative, positive predictive value (PPV) and negative predictive value performance criteria were calculated to compare the examined models.

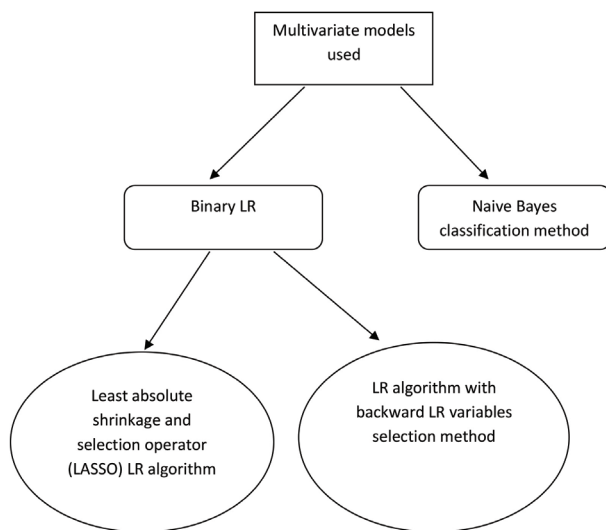


Figure 2. Multivariate models used in the study
LR: Logistic regression

P-value less than 0.05 considered statistically significant. The SPSS (ver. 23), Stata (ver.14.0) and Orange (ver. 3.31.1) programs were used for the statistical calculations.

Results

A total of 436 pregnant women diagnosed with COVID-19 were included in the study. Of these, 51 were hospitalized in the ICU and 12 patients died while in the ICU. In the study sample of 436 patients, the mortality rate was 2.7% and the rate of admission to the ICU was 11.6%.

Tables 1, 2 and 3 present descriptive statistics of the characteristics of the pregnant women who were and who were not admitted to the ICU, as well as the results of a comparison of these two groups. The results show the unadjusted effects of each patient characteristic on ICU admission. Those with a p-value of less than 0.10 for these effects were included in the multivariate model as candidate predictors for the determination of ICU admission, and their unadjusted effects were examined.

A total of 24 predictors and one outcome variable (ICU) were included in the models created to analyze the adjusted effects of the candidate variables. The multivariate LR model using the L1 regularization included 19 predictors with significant effects; the Naive Bayes classification method included 24 predictors; and the multivariate LR model using the backward selection method included 11 predictors. The modelling phase was entered after estimating all the missing data in the data set in the Lasso regression and Naive Bayes methods, while there were only six missing data items in the LR model using the backward selection method. The coefficients of the LR model using the backward selection method are presented in Table 4.

An analysis of the performance measurements of the models revealed that the Naive Bayes method resulted in the highest sensitivity (in terms of the successful prediction of patients admitted to the ICU) (86.3%), although this model had the lowest PPV (52.4%), while the highest PPV was provided by the LR model using the backward selection method (87%). The specificity (successful prediction of patients admitted to the ICU) of all three models was over 95%, and all values were very close to each other. Another performance measure of the models is the AUC, for which the values were 0.941, 0.940 and 0.978, respectively (Figure 3). The performance of the three models in predicting ICU admission is summarized in Table 5. Considering the

performance measures of the model and the number of included predictors in the model together, the most successful classification model was the LR model using the backward selection method.

The nomograms of the models are presented in Figures 4-6, respectively. According to the L1 LR model, the top five predictors contributing to the risk of ICU stay are AST,

ALT, CRP, respiratory rate and radiological assessment, respectively (Figure 4). The nomogram of the Naive Bayes classification algorithm reveals the top five risk factors with the greatest contribution to radiological assessment, CRP, procalcitonin, saturation and ferritin, respectively (Figure 5). The nomogram of the LR model using the backward variable elimination method is presented in Figure 6.

Table 1. Unadjusted effects on ICU admission of categorical patient characteristics

	ICU no	ICU yes	Total	ICU no	ICU yes	Total	p
	Absent (n/%)	Absent (n/%)		Present (n/%)	Present (n/%)		
History of systemic diseases	335/88.9	42/11.1	377	44/86.3	7/13.7	51	0.586
Smoking	341/89.7	39/10.3	380	38/95	2/5.0	40	0.286
Cough	181/94.3	11/5.7	192	204/83.6	40/16.4	244	0.001
Fever	330/90.2	36/9.8	366	55/78.6	15/21.4	70	0.006
Dyspnea	290/96	12/4.0	302	93/70.5	39/29.5	132	0.001
Loss of taste-smell	343/88.2	46/11.8	389	42/89.4	5/10.6	47	0.811
Headache	372/89.2	45/10.8	417	13/68.4	6/31.6	19	0.006
Myalgia	346/89.9	39/10.1	385	39/76.5	12/23.5	51	0.005
GI symptoms	341/88.1	46/11.9	387	44/89.8	5/10.2	49	0.73
Sore throat	318/88.8	40/11.2	358	67/85.9	11/14.1	78	0.466
Nasal congestion	349/88.4	46/11.6	395	35/87.5	5/12.5	40	0.873
Asymtomatic	289/85.3	50/14.7	339	96/99	1/1.0	97	0.001
Gestational diabetes	362/87.9	50/12.1	412	13/100	0/0.0	13	0.181
Antibiotics	167/96	7/4.0	174	210/82.7	44/17.3	254	0.001
Delta variant	264/91.7	24/8.3	288	108/80	27/20	135	0.001

ICU: Intensive care unit

Table 2. Unadjusted effects on ICU admission of categorical patient characteristics

	ICU no	ICU yes	Total (n)	p
	n/%	n/%		
Radiological assesment				
Mild	183/97.9	4/2.1	187	0.001
Moderate	65/91.5	6/8.5	71	
Severe	9/18.8	39/81.3	48	
Vaccination status				
Other	171/77.7	49/22.3	220	0.007
Two doses B or S	18/94.7	1/5.3	19	0.08
Gestational age				
1-12 weeks	24/96	1/4,0	25	0.031
13-28 weeks	114/82.6	24/17.4	138	
≥29 weeks	246/90.4	26/9.6	272	

ICU: Intensive care unit, B: Biontech, S: Sinovac, n: number of patients

Table 3. Unadjusted effects of numerical patient characteristics on ICU admission

	ICU no		ICU yes		p
	n	Mean/SD	n	Mean/SD	
Age (years)	385	29.11/5.43	51	31.39/5.27	0.006
BMI	375	28.72/5.31	49	28.10/4.71	0.484
SpO ₂	374	97.5/1.42	51	94.22/3.67	0.001
Respiratory rate (breaths per minutes)	351	19.58/1.26	51	21.82/4.32	0.001
Pulse steroid	372	89.20/12.23	51	99.04/15.53	0.001
Fever (°C)	377	36.69/0.58	51	36.79/0.70	0.895
WBC (10 ³ µL)	381	7.92/2.72	51	7.96/3.02	0.851
Hb (g/dL)	380	11.34/1.40	51	11.14/1.37	0.353
Plt (10 ³ µL)	380	213.87/66.29	51	222.14/97.78	0.958
Lymphocytes (10 ³ µL)	383	1.38/0.62	51	0.99/0.53	0.001
Neutrophils (10 ³ µL)	381	5.93/2,32	51	6.50/2,65	0.158
N/L ratio	381	5.14/3.30	51	7.69/4.62	0.001
AST (IU/L)	373	29.88/47.29	50	81.19/139.97	0.001
ALT (IU/L)	374	25.67/50.76	50	58.94/99.90	0.001
LDH (IU/L)	222	210.31/80.68	45	346.0/146.37	0.001
CRP (mg/L)	358	25.79/29.42	48	87.86/106.98	0.001
Ferritin (µg/L)	345	64.59/114.48	50	220.72/314.95	0.001
Procalcitonin (µg/L)	250	0.10/0.12	48	0.36/0.46	0.001
D-dimer (µg/mL)	353	1.42/1.26	50	1.48/1.29	0.539
PT (sec)	324	10.47/44.11	50	24.72/118.52	0.269
aPTT (sec)	322	30.56/4.82	50	33.35/6.30	0.001
INR	323	0.90/0.14	50	0.89/0.17	0.608
Fibrinogen (mg/dL)	82	49.70/98.83	40	540.30/149.53	0.123

ICU: Intensive care unit, SD: standard deviation, BMI: body mass index, SpO₂: peripheral oxygen saturation, WBC: white blood count, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, N/L: neutrophils/lymphocytes ratio, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, PT: protrombin time, aPTT: active partial tromboplastin time, INR: international normalized ratio

Table 4. The coefficients of the logistic regression model

	B	S.E.	p	OR	95% CI for OR	
					Lower	Upper
Fever (yes/no)	1,776	0.653	0.006	5,907	1,644	21,227
Dyspnea (yes/no)	2,148	0.682	0.002	8,564	2,248	32,622
Radiological assessment						
Moderate/mild	0.234	0.848	0.782	1,264	0.240	6,660
Severe/mild	4,596	0.826	0.001	99,074	19,638	499,823
SpO ₂	0.226	0.140	0.080	0.797	0.606	1,050
Respiratory rate (breaths per minutes)	0.265	0.133	0.046	1,303	1,004	1,690
Delta variant (yes/no)	1,465	0.635	0.021	4,327	1,247	15,019
Lymphocytes (10 ³ µL)	-1.155	0.641	0.050	0.315	0.090	1,108
AST (IU/L)	0.021	0.009	0.017	1,021	1,004	1,038
ALT (IU/L)	0.016	0.010	0.090	0.984	0.965	1,004
Procalcitonin (µg/L)	3,322	1,091	0.002	27,721	3,269	235,106
aPTT (sec)	0.124	0.061	0.042	0.883	0.784	0.995
Constant	14,939	14,385	0.299	3076574.000	-	-

SpO₂: Peripheral oxygen saturation, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, aPTT: active partial tromboplastin time, CI: confidence interval, OR: odds ratio, S.E.: standard error

Discussion

In the present study, we develop a model for the determination of the risk factors that can predict the need for intensive care among pregnant women followed up for COVID-19. The models created using three different methods recorded quite high predictive values (AUC: 0.941, 0.940 and 0.978), and the specificity of all three models was over 95% and very close to each other. The LR model using

the backward selection method was identified as the most successful method based on model performance measures, with identified moderate-to-severe involvement during the radiological assessment, high procalcitonin levels, fever and dyspnea identified as the main risk factors.

In a previous study, 85-90% of pregnant patients were found to have asymptomatic COVID-19, 7-15% to have moderate or severe disease requiring hospitalization, and 2.5% to require intensive care (5). When compared to age-matched patients, however, the rates of pneumonia, ICU admission and mortality were reported to be quite high in pregnant patients (5,18). The INTERCOVID multinational cohort study reported a rate of intense ICU admission of 5-7%, although the thresholds for ICU admission are likely to be lower for pregnant women given the need for closer monitoring of such patients. When mechanical ventilation was used as an indicator of a more severe disease course, this rate was found to be in the 2-6% range (19). We found the rate of ICU admission to be 11.6% in our patient group, and an intubation rate of 4.8%, which is consistent with the literature.

Due to the more severe course of COVID-19 in pregnant patients, vaccination is very important for the prevention of maternal mortality and morbidity. Despite several studies on the efficacy and safety of vaccines during pregnancy (20,21), the rate of vaccination in the pregnant population is still low when compared to other at-risk patient groups (22). It is very important, therefore, to identify patients at most risk of a severe disease course and who will need intensive care.

Previous studies have sought to develop models for the determination of disease severity or mortality in non-

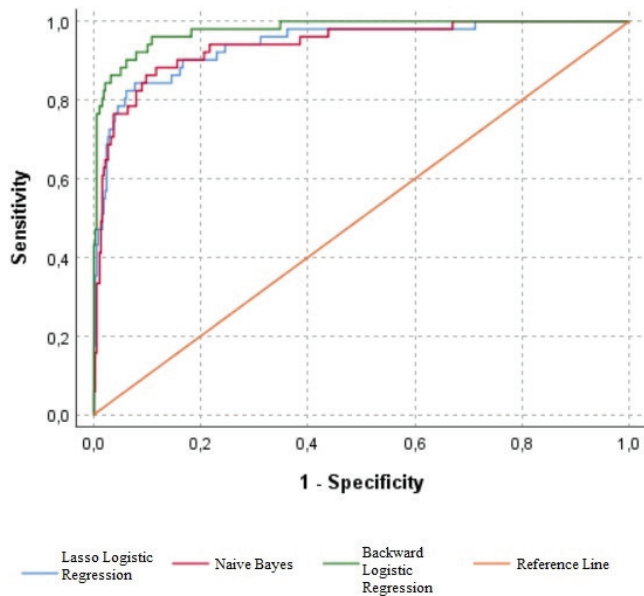


Figure 3. The ROC curve depicting the success of the three analyzed models in predicting ICU admission
ROC: Receiver operating characteristic, ICU: intensive care unit

		Patients not in the ICU			Patients in the ICU		
		n	% in predicted model	% in actual	n	% in predicted model	% in actual
Lasso (L1) LR	No	376	95.7	97.7	17	4.3	33.3
	Yes	9	20.9	2.3	34	79.1	66.7
	Total	385			51		
Naive Bayes	No	345	98.0	89.6	7	2.0	13.7
	Yes	40	47.6	10.4	44	52.4	86.3
	Total	385			51		
LR with backward	No	373	97.1	98.4	11	2.9	21.6
	Yes	6	13.0	1.6	40	87.0	78.4
	Total	379			51		

LR: Logistic regression, ICU: intensive care unit

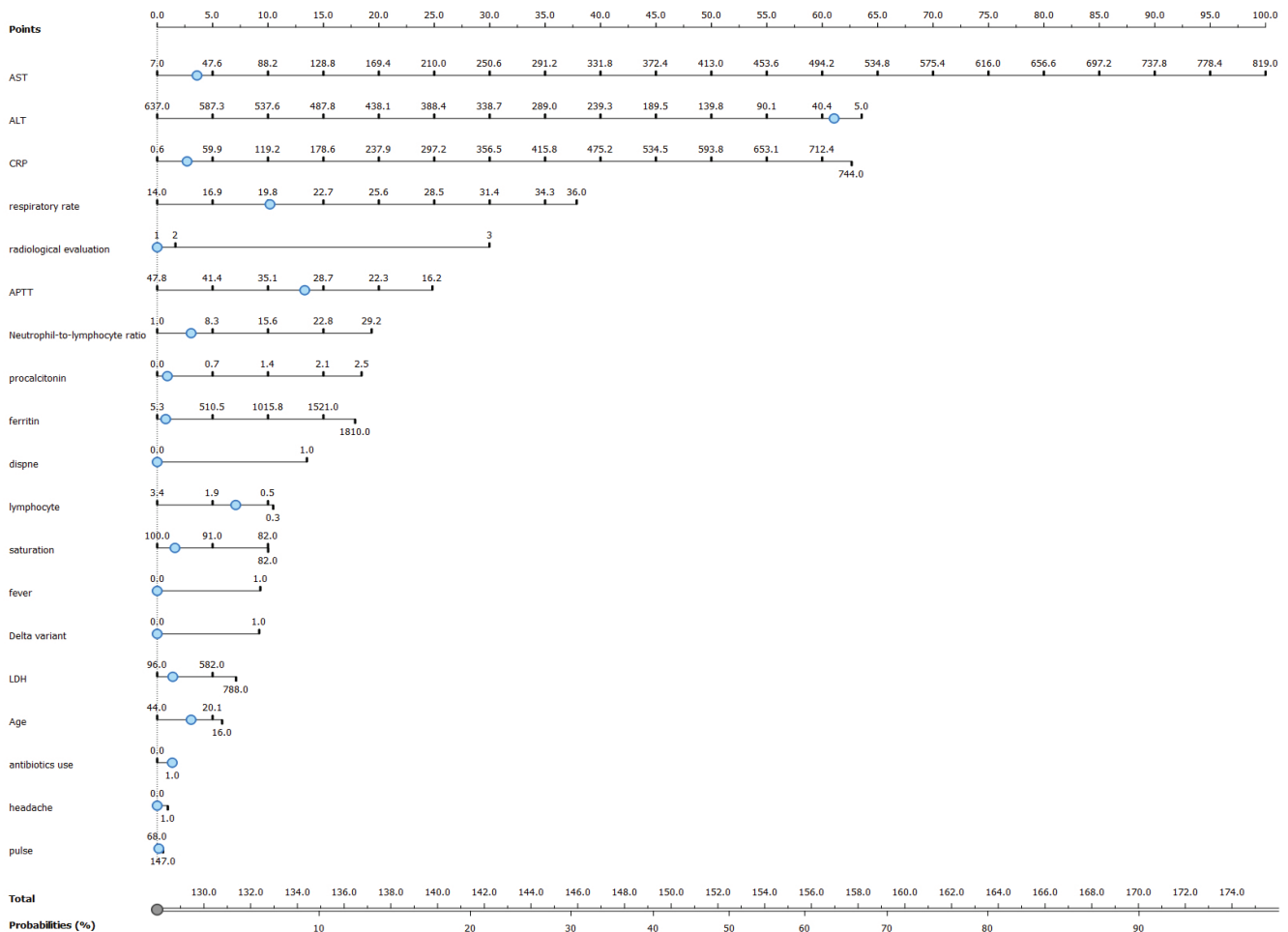


Figure 4. Nomogram of the Lasso (L1) logistic regression model
 AST: Aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, aPTT: active partial tromboplastin time

pregnant adult patients (23,24), while there have been few studies investigating the prediction of severe disease and the need for intensive care in the pregnant patient group. The study by Yao et al. (10) of all pregnant women who presented to the hospital for delivery and who recorded a positive PCR test result sought to identify the patient group in need of advanced respiratory support and requiring mechanical ventilation and high velocity nasal insufflation using their own Loma Linda Obstetric Warning score (OWS) model. Based on the presence of dyspnea, heart rate of >100, respiratory rate of <20 or >24, fever of >99 °F, CRP of >2.0 mg/dL and pneumonia findings on X-ray, the authors established a sensitivity of 100%, a specificity of 64%, and a PPV of 36%. They reported the model to be more effective than the previously developed COVID-19 Early Warning

score (EWS) and National Early Warning score (NEWS) in the identification of clinical deterioration in a non-pregnant population (AUC: 0.97, 0.72 and 0.92 for OWS, EWS, and NEWS, respectively) (10). It should be noted, however, that the study was conducted with only 50 pregnant women. In the study by Tutiya et al. (11), involving 114 pregnant women who presented to the hospital and who recorded a positive PCR test, a model was developed for the identification of severe disease in pregnant women based on the WHO classification. The authors identified a history of asthma, non-white ethnicity, maternal age of >34 years, and gestational age of ≥35 weeks as risk factors in this model, and found the predictive value of the model to be 0.823. They found further that higher gestational age was protective against severe disease (11).

Finally, the multicenter and international study by Kalafat et al. (9) evaluated the need for intensive care and the admission interval in 789 symptomatic pregnant women through the use of two developed models. Among the developed miniCOMIT and fullCOMIT models, the authors found the fullCOMIT model to perform very well and to rule out intensive care admissions (LR; ≤ 0.20) (9). Both models were found to be highly effective in predicting ICU admissions of patients in a risk range of 10-24.9% (AUC: 0.73 and 0.86 for miniCOMIT and fullCOMIT, respectively).

The miniCOMIT model identified age, BMI and being in the third trimester of pregnancy as risk factors, while the fullCOMIT model included the BMI, N/L ratio, CRP values, and lower respiratory tract symptoms as risk factors (9).

A total of 436 pregnant women were included in our study, 51 of whom were admitted to the ICU. Although the number of patients included in our study is lower than in the study by Kalafat et al. (9), it is sufficient for the calculation of a predictive model. All of our three models had predictive values (AUC: 0.941, 0.940 and 0.978) greater than those

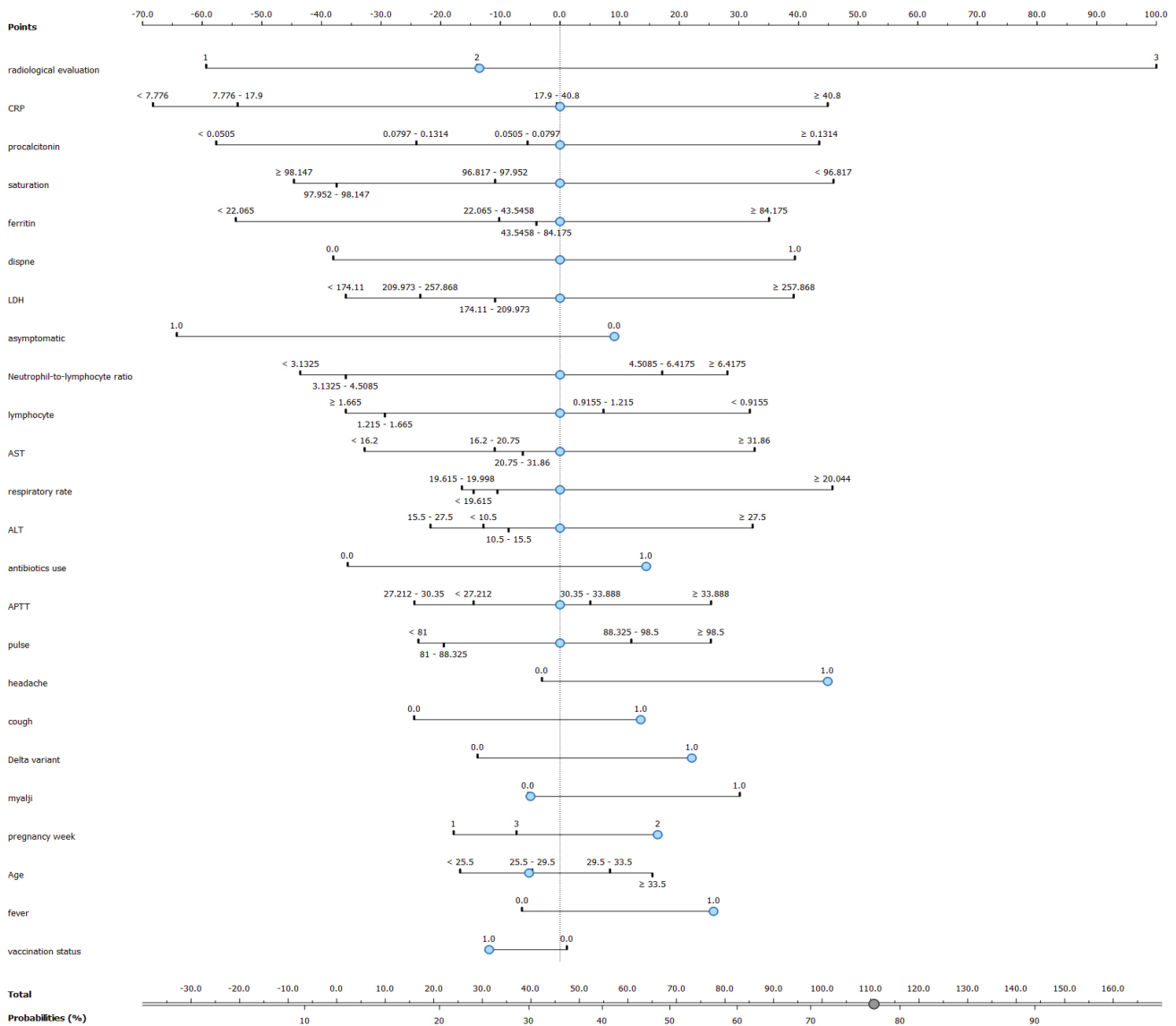


Figure 5. Nomogram of the Naive Bayes model

CRP: C-reactive protein, LDH: lactate dehydrogenase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, aPTT: activated partial thromboplastin time

reported in the three above-mentioned studies. Unlike the studies by Tutiya et al. (11) and Kalafat et al. (9), we also included asymptomatic patients in our study. The multicenter and multinational study by Kalafat et al. (9) included patients of different ethnicities and the treatment protocols applied in different centers. In contrast, the present study group included patients from a single center and who received the same treatment protocol. Our study also assessed radiological imaging findings in the model, unlike the study by Kalafat et al. (9) who presented this as a study limitation.

Kalafat et al. (9) used the BMI of pregnant women as a risk factor in both models, while Tutiya et al. (11) and Yao et al. (10) disregarded BMI as a predictor in their models. In the present study, we recorded similar BMI values in patients with and without the need for intensive care. Kalafat et al. (9) included maternal age in their miniCOMIT model as a risk factor, and there have been other studies identifying advanced maternal age as a risk factor for both severe

disease [odds ratio (OR): 1.83] and ICU admission (OR: 2.11) (25). A study of 978 pregnant patients with acute respiratory distress syndrome from Brazil examining the risk factors associated with maternal mortality, however, identified only a 2-year age difference between the non-surviving and surviving patients (26). Similarly, several studies of adult patients have also failed to identify age as a risk factor for severe disease (5,8).

No comorbidities were identified in 51.6% of the non-surviving patients in the study by Takemoto et al. (26), while the same study detected comorbidities in 20% of patients who died from COVID-19, the most common comorbidities being DM and cardiovascular disease. While our study recorded a statistical age difference between the patients admitted and not admitted to the ICU, the age difference between the groups was only 2 years. In the present study, comorbidities were detected in only 13.7% of the patients admitted to the ICU and in 86.3% of those who were

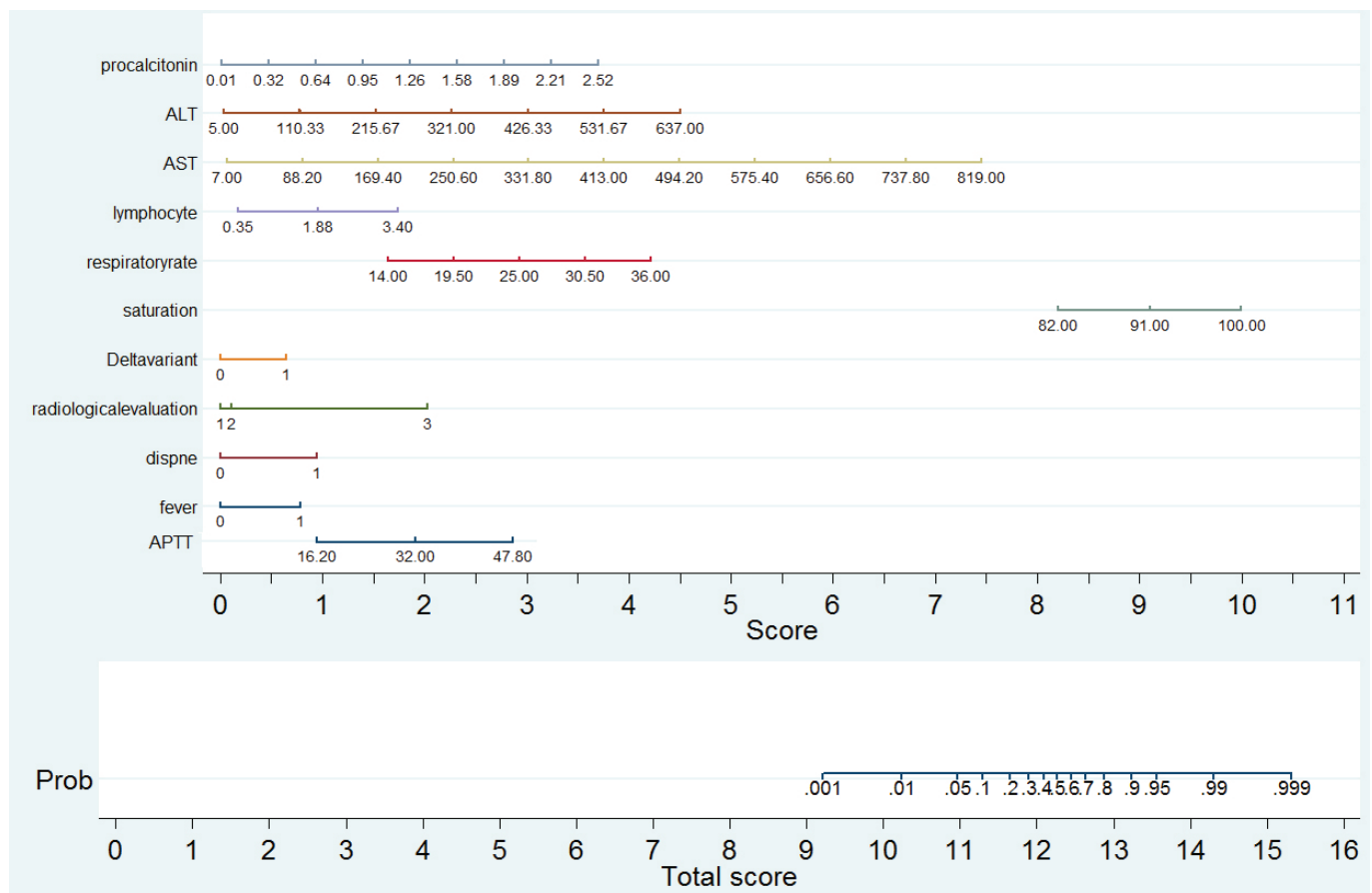


Figure 6. Nomogram of the multivariate binary logistic regression using the backward method
 ALT: Alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, aPTT: activated partial thromboplastin time

not, although the difference between the two groups was statistically insignificant.

In the present study, fever and dyspnea were identified as significant risk factors for ICU admission. A systematic review and meta-analysis of 11,758 pregnant women examining the effect of COVID-19 on maternal mortality in pregnant and postpartum women detected fever alone or with cough in all non-surviving patients (27). The same study reported that the most common symptoms to develop later were dyspnea and myalgia.

The current study also identified the laboratory parameters AST, ALT, procalcitonin, aPTT and lymphocyte count as risk factors in the model. Unlike other models predicting severe disease in pregnant women, we also included laboratory parameters given the importance of laboratory assessments in disease management and the determination of prognosis. A study by Zhao et al. (8) aiming to develop models for the prediction of ICU admission and mortality in adult COVID-19 patients identified LDH, procalcitonin, pulse, oxygen saturation, smoking history and lymphocyte count as the most significant predictive variables, and reported the success of their created risk score model [AUC: 0.74 (95% confidence interval, 0.63-0.85), $p=0.001$]. Procalcitonin is used as a parameter in the identification of severe illness in the presence of an infectious etiology (28). In viral diseases, however, interferon causes a decrease in procalcitonin levels, and so an increase in procalcitonin is considered a sign of immune system insufficiency in viral infections (10). Decreased CD4 and CD8-T cells play an important role in the spread of the virus and are a sign of poor prognosis (29).

One of the main limitations of our study is its retrospective and single-center design, although the parameters used in the model developed in the study can be applied in many different centers, and so can be considered suitable for the assessment of pregnant groups in different areas. The study is important in that it included all pregnant women who had been hospitalized since the onset of the pandemic, including those infected with the different SARS-CoV-2 variants that

emerged in different periods of the pandemic. Although the total number of patients included in the study was high, our findings need to be validated, especially in groups involving more severe patients since the number of severe patients was relatively low.

Conclusion

The risk score model developed in the present study can predict severe illness and the need for intensive care in pregnant patients with COVID-19. Our model is easy to apply, being based on objective parameters and enabling triage for clinicians in pregnant women, as a specific patient group. It is thus recommended that pregnant women who are determined to be at risk should be assessed as early as possible so that the necessary treatments can be administered and close monitoring provided.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by University of Health Sciences Turkey, Bursa City Hospital Clinical Research Ethics Committee (decision no: 2022-1/13, date: 09.02.2022) and the study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: Since our study was retrospective, informed consent was not obtained from the patients.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: İ.K., G.A.A., S.Ü., Concept: İ.K., H.A., G.A.A., H.G.T.Ö., Design: İ.K., G.A.A., Data Collection and Process: İ.K., S.Ü., H.G.T.Ö., Analysis or Interpretation: H.A., G.A.A., Literature Search: İ.K., G.A.A., Writing: İ.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517-25.
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J ObstetGynecol MFM* 2020;2:100107.
- Oakes MC, Kernberg AS, Carter EB, Foeller ME, Palanisamy A, Raghuraman N, et al. Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *Am J ObstetGynecol MFM* 2021;3:100319.
- DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:510.
- McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA* 2022;327:1983-91.
- Zhou Y, He Y, Yang H, Yu H, Wang T, Chen Z, et al. Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: A multi-center study in Sichuan, China. *PLoS One* 2020;15:e0233328.
- Woo SH, Rios-Diaz AJ, Kubey AA, Cheney-Peters DR, Ackermann LL, Chalikonda DM, et al. Development and Validation of a Web-Based Severe COVID-19 Risk Prediction Model. *Am J Med Sci* 2021;362:355-62.
- Zhao Z, Chen A, Hou W, Graham JM, Li H, Richman PS, et al. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One* 2020;15:e0236618.
- Kalafat E, Prasad S, Birol P, Tekin AB, Kunt A, Di Fabrizio C, et al. An internally validated prediction model for critical COVID-19 infection and intensive care unit admission in symptomatic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:403.
- Yao R, Martin CB, Haase VS, Tse BC, Nishino M, Gheorghe C, et al. Initial clinical characteristics of gravid severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-positive patients and the risk of progression to severe coronavirus disease 2019. *Am J ObstetGynecol MFM* 2021;3:100365.
- Tutiya C, Mello F, Chacur G, Almeida C, Galvão E, Barbosa de Souza AC, et al. Risk factors for severe and critical Covid-19 in pregnant women in a single center in Brazil. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:5389-92.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296:72-8.
- Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol* 2020;55:327-31.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Accessed at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data* New York: Wiley;1999.
- AY Ng. Feature selection, l1 vs. l2 regularization, and rotational invariance. In *International Conference on Machine Learning*. 2004.
- Bertens LC, Moons KG, Rutten FH, van Mourik Y, Hoes AW, Reitsma JB. A nomogram was developed to enhance the use of multinomial logistic regression modeling in diagnostic research. *J ClinEpidemiol* 2016;71:51-7.
- Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino Y Sosa S, Sandoval-Mandujano K, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:224-31.
- Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr* 2021;175:817-26.
- Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, Török E, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA* 2022;327:1478-87.
- Centers for Disease Control and Prevention. V-safe COVID-19 vaccine pregnancy registry. CDC February 11, 2020.
- Munshi L, Wright JK, Zipursky J, Jorgensen S, Bogler T, et al. The incidence, severity, and management of COVID-19 across acutely ill pregnant individuals. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table* 2021;2. Doi: 10.47326/ocsat.2021.02.43.1.0
- Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;180:1081-9.
- Leoni MLG, Lombardelli L, Colombi D, Bignami EG, Pergolotti B, Repetti F, et al. Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model. *PLoS One* 2021;16:e0254550.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:3320.
- Takemoto M, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Brazilian Group for Studies of COVID-19 and Pregnancy. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG* 2020;127:1618-26.
- Karimi L, Makvandi S, Vahedian-Azimi A, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pregnancy* 2021;2021:8870129.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Correction: Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:61.



© Sibel Büyükçoban,
© Volkan Hancı,
© Şule Özbilgin,
© Düriye Gül İnal

Yoğun Bakım Alanında SCI/SCI-E'de İndekslenen Dergilerde Türkiye Kaynaklı Yayınlar: Bibliyografik Bir Analiz

Turkish Publications in SCI/SCI-E Indexed Journals in the Field of Intensive Care: A Bibliographic Analysis

Geliş Tarihi/Received : 23.11.2021
Kabul Tarihi/Accepted : 16.02.2023

Sibel Büyükçoban, Volkan Hancı, Şule Özbilgin, Düriye Gül İnal
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Sibel Büyükçoban, (✉),
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta : sbuyukcoban101@gmail.com
Tel. : +90 232 412 28 01
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-5756-980X

ÖZ Amaç: Çalışmamız, Science Citation index (SCI) ve SCI-Expanded (SCI-E) indeksli dergilerde yer alan "yoğun bakım" alanında Türkiye kaynaklı yayınların değerlendirilmesini amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: "Thomson Reuters Web of Science" in SCI-E veri tabanındaki "Yoğun Bakım" ile ilgili dergiler tarandı. Institute for Scientific Information Web of Science arama motoru, dergideki yayınları tanımlamak için "IS = ISSN numarası" yazılarak gelişmiş modda kullanıldı. "IS = ISSN numarası ve CU = Turkey" yazılarak, yoğun bakımla ilgili Türkiye kaynaklı makaleler bulundu. Farklı kriterlere göre gruplandırılmış ve Türkiye kaynaklı dergilerdeki yayınların yüzdelerinin ve yıllık ortalamalarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Dergilerin impact faktörleri ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde ve yıllık yayın ortalaması arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular: Yoğun bakım alanındaki yayınların yüzdesine göre en yüksek Türkiye kaynaklı yayın yapan üç dergi "Burns", "Journal of Burn Care & Research", "Journal of Critical Care" dergileri olarak belirlenmiştir. Türkiye 1975-2021 yılları arasında 22. sırada yer alırken, son on yılda ve son beş yılda 19. sıraya yükselmiştir. Türkiye kaynaklı toplam yayın sayısı, yıllık yayın sayısı ortalaması ve yayın yüzdesi, İngilizce dilinde yayın yapan dergilerde diğer dillerde yayın yapan dergilere göre anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$).

Sonuç: Yoğun bakım alanında Türkiye'den en yüksek oran ile makale "Burns", "Journal of Burn Care & Research", "Journal of Critical Care" dergilerinde yayınlandı. Ülkemiz koronavirüs hastalığı döneminde de görüldüğü gibi yoğun bakım yatak sayısı ve iş gücü olarak diğer ülkelerden daha geride değilken yoğun bakım yayını alanında geri kalmış olması; akademik olarak itici güç olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, Türkiye, bibliyografi

ABSTRACT Objective: Our study aimed to evaluate publications originating from Turkey in the field of "intensive care" in the journals with Science Citation index (SCI) and SCI-Expanded (SCI-E).

Materials and Methods: Journals related to "Intensive Care" in the SCI-E database of "Thomson Reuters Web of Science" were scanned. The Institute for Scientific Information Web of Science search engine was used in advanced mode by typing "IS = ISSN number" to identify publications in the journal. By typing "IS = ISSN number and CU = Turkey", articles related to intensive care originating from Turkey were found. Mann-Whitney U test was used to statistically evaluate the percentages and annual averages of publications in journals originating from Turkey and grouped according to different criteria. The relationship between the impact factors of the journals and the percentage and annual publication average of publications originating from Turkey was analyzed with the Pearson correlation test. A p value of less than 0.05 was considered a significant difference.

Results: According to the percentage of publications in the field of intensive care, the three journals with the highest publications originating from Turkey were determined as "Burns", "Journal of Burn Care & Research", "Journal of Critical Care". While Turkey ranked 22nd between 1975 and 2021, it rose to 19th place in the last decade and the last five years. The total number of publications originating from Turkey, the average number of annual publications and the percentage of publications are significantly higher in journals published in English than in journals published in other languages ($p < 0.05$).

Conclusion: The article with the highest rate from Turkey in the field of intensive care was published in the journals "Burns", "Journal of Burn Care & Research", "Journal of Critical Care". While our country is not behind other countries in terms of the number of intensive care beds and workforce, as seen during the coronavirus disease period, it is lagging behind in the field of intensive care publication; It should be an academic driving force.

Keywords: Critical care, Turkey, bibliography



Giriş

Ülkelerin, kurumların, bölümlerin ve bilim insanlarının bilimsel etkinliklerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan önemli göstergelerden biri uluslararası indekslerdeki bilimsel yayın sayıları ve yayınların aldıkları atıf sayılarıdır (1). Tüm dünyada, bilim insanları tarafından oluşturulan makale sayıları her geçen gün artmaktadır. Bilimsel, sosyal ve teknolojik gelişmeler de artan miktarda makale yazılmasına yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda makalelerdeki verileri birleştirmek, bağlamak ve yeniden kullanabilmek için değişik bakış açıları geliştirmek gereklidir. Bilimsel literatür sayısı artıkça yayınlara farklı açılardan bütüncül bakabilmek için bibliyografik yayınlara ihtiyaç duyulmuştur (2).

Bir araştırma kurumunu, ülkeyi ya da bilim insanını yıllar içinde bilimsel olarak değerlendirmek, bilimsel araştırmaların gelişimini anlamak için çok önemlidir. Aralıklı olarak bilim dünyası, ülke, kurum ya da bilim insanlarının bilimsel üretimini değerlendirmek, vizyon ve performansı artıracak geri bildirimler sağlayabilir. Bu açıdan geçmiş yılların yayınlarını, yayın sayılarını, atıf oranlarını, konularını incelemek için oluşturulmuş bibliyografik yayınlar son yıllarda tıp literatüründe de hızla artmaktadır. Bibliyometri, nicel literatür çalışmasıdır, tekrarlanabilir nesnel veriler elde edebilmek için belirli bir alandaki gelişim eğrilerini belirlemek için kullanılan ölçülebilir bir yöntemdir (3).

Yayınlara sayısı ve kalitesi, ülkelerin bilime ne kadar yeni bilgi sağladığını göstermektedir. Bu durum, bireysel motivasyon, teşvik veya artan gelir ve ekonomik gelişme gibi faktörlerin yanı sıra, araştırmaya ayrılan bütçe, kurumlara bilimsel üretkenlik için verilen destek ve akademik ortam ile ilişkilidir (4).

Yoğun bakım alanında da bibliyografik yayınlar giderek artmaktadır. Goñi-Viguria ve ark. (5) yoğun bakım tedavisi olarak solunum fizyoterapisini 2018'de yayınladıkları makalelerinde bibliyografik olarak incelemişlerdir. Son yıllarda ülkemizde de pek çok branşta bilimsel yayın performansımızı değerlendiren bibliyometrik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (6-10). Onat (11) Web of Science (WoS) verilerine dayanarak 2015 yılında kardiyovasküler tıp alanında Türkiye kaynaklı 40 ve üzeri atıf alan 160 yayını incelemiştir. Türkiye'nin kardiyovasküler tıp alanına katkısının yetersiz olduğunu ve özellikle 2006 yılından sonra bir gerileme olduğunu vurgulamışlardır. Özbilgin ve Hancı (12) 2017 yılında anestezi alanındaki Türkiye kaynaklı yayınları incelemiş, Türkiye'nin anestezi alanında en fazla yayını olan 22 ülke arasında atıf sayısı bakımından en düşük ülke olduğu tespitinde bulunmuşlardır. Bununla birlikte

Science Citation index-Expanded (SCI-E) kapsamında yoğun bakım alanında yer alan dergilerde ülkemiz kaynaklı yayınların kabul oranlarının incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı SCI-E kapsamında ve yoğun bakım alanında yer alan dergilerde ülkemiz kaynaklı yayınların kabul edilme oranları ile bunu etkileyen faktörler ve yoğun bakım yayınlarının ülkemiz ve dünya açısından sayısal olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 27.10.2021 tarihli ve 2021/30-10 karar no'lu onayından sonra yapılmıştır ve çalışma verileri 02.11.2021 tarihinde WoS'da tarama yapıp güncellenmiştir. Araştırmamızda "WoS" veri tabanında "yoğun bakım (critical care medicine)" alanı seçilerek, dergilere ulaşıldı. "IS = ISSN numarası ve CU = Turkey" arama kelimeleri yazılarak, aynı ISSN numarasına sahip dergilerde ülkemiz kaynaklı makaleler belirlendi. Dergilerin bilgileri, yayın süresi, yayın sayıları, yüzde oranları ve Türkiye kaynaklı yıllık yayın ortalaması belirlendi. Impact faktörü (IF) ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde oranları ve Türkiye kaynaklı yıllık yayın ortalaması arasında anlamlı fark var mı istatistiksel analiz edildi (12,13).

Türkiye kaynaklı olarak yayınlanan yayın sayısının 100 ile çarpılması ve sonucun aynı derginin belirlenen toplam yayın sayısına bölünmesiyle hesaplanan oran Türkiye'den kabul edilen yayın yüzdesi olarak belirlenmiştir. Derginin yayınladığı yayınlar arasında Türkiye kaynaklı makale yayınlarının yüzdesini gösterir ve ilgili derginin yayın kabul yüzdesi olarak tanımlanmıştır (12,13).

Türkiye kaynaklı olarak bir dergide yayımlanan yayın sayısının, katalogda yer alan ilk basım yılı dikkate alınarak belirlenen derginin toplam yayın yılına bölünmesi ile hesaplanan sayı ise Türkiye'nin yıllık yayın ortalaması olarak belirlenmiştir. Derginin bir yılda Türkiye'den ortalama kaç makale yayınladığını gösterir ve ilgili dergide Türkiye menşeli yıllık yayın ortalaması olarak tanımlanmıştır (12-15).

Çalışmamızın ikinci aşamasında, anesteziyoloji alanında WoS'ta indekslenen tüm yayınlara Institute for Scientific Information'ın (ISI) WoS arama motorunun gelişmiş modunda "SU = critical care medicine" yazılarak ulaşılmıştır. Daha sonra ISI'nın WoS arama motorunda, gelişmiş modda "SU = critical care medicine ve CU = ülke adı" yazılarak ülkelerin yoğun bakım alanındaki yayın sayıları ve h-indeks

değerleri belirlenmiştir. Ayrıca "SU = critical care medicine ve CU = Türkiye" "Sonuçları Analiz Et" sekmesi ile yıllara ve konulara göre dünyanın ve ülkemizin yayınları belirlenmiş ve listelenmiştir (12,13).

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası SCI-E indeksi dergilerinde yoğun bakım alanında Türkiye'deki yayın oranını ve yıllık yayın ortalamasını belirlemek, ikincil sonlanım noktası ise Türkiye ile diğer ülkelerin yoğun bakım alanında yayın sayılarını karşılaştırmaktır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri Statistical Package for the Social Sciences 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Farklı kriterlere göre gruplandırılmış ve Türkiye kaynaklı dergilerdeki yayınların yüzdelerinin ve yıllık ortalamalarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Dergilerin IF'leri ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde ve yıllık yayın ortalaması arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular

Yoğun bakım alanında "Burns", "Journal of Burn Care & Research" ve "Journal of Critical Care", ülkemizden yayın kabul yüzdesine göre en yüksek oranda yayın kabul eden ilk üç dergi olarak belirlendi. Ülkemizden hiçbir makale yayınlanamayan yoğun bakım dergileri ise; "Critical Care and Resuscitation", "Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine", "Medicina Intensiva", "Critical Care Clinics" isimli dört dergidir. Yoğun bakım alanında SCI-E'de yer alan 35 derginin 14'ünde (%40) ülkemizden toplam yayın sayısı 5 ve 5'in altındadır (Tablo 1). Derginin dili, coğrafi bölge (Avrupa ve Avrupa dışı) ve Q indeksi ile tüm yayınlar ve Türkiye kaynaklı yayınlar oranı arasındaki karşılaştırma Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi İngilizce dilinde yayın yapan dergilerde Türkiye kaynaklı yoğun bakım yayınlarının ortalama sayısı, kabul edilme oranları ve yıllık yayın oranları, diğer dillerde yayın yapan dergilerden anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$). Avrupa kaynaklı dergiler ile Avrupa dışı dergiler arasında Türkiye kaynaklı yayınların kabul edilme oran ve yüzdeleri arasında anlamlı bir farklılık belirlenememiştir ($p > 0,05$). Türkiye kaynaklı yayınların kabul edilme oran ve yüzdeleri ile dergilerin 5 yıllık IF'leri ve yıllık IF'leri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi belirlenememiştir ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Ülkemizde ve dünyada yoğun bakım alanında yapılan yayınların 1975 yılı ile 2021 yılları arasında ve son 10 yıl içerisinde alt konu alanına göre dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur. Türkiye'de yoğun bakım alanında, alt alan olarak ortopedi ve dermatoloji alanında sınıflanan yayınların oranı dünya dağılımına göre farklıdır. Dünya genelinde yoğun bakım alanında yapılan yayınların alt dallara göre dağılımı incelendiğinde hem 1975-2021 yıllarında hem de son 10 yılda solunum sistemi, cerrahi ve acil tıp şeklinde sıralandığı dikkati çekmektedir. Ülkemizde ise 1975-2021 yılları arasında alt dalların dağılımı cerrahi, solunum sistemi, dermatoloji, acil tıp ve ortopedi olarak izlenmektedir. Ülkemizde son 10 yıldaki dağılım ise solunum sistemi, cerrahi, dermatoloji, acil tıp ve ortopedi olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

Yoğun bakım alanında 1975-2021 yılları arasında yayınlanan yayınlar, ülkelere göre sıralanacak olursa, yayın sayısı en yüksek olan ülkeler arasında Türkiye 22. sırada yer almaktadır. Son 10 yılda ve son beş yılda yoğun bakım alanında yapılan yayın sayılarına göre sıralama yapıldığında Türkiye 19. sırada yer almaktadır. Bununla birlikte son beş yıldaki h-indeksi açısından bakıldığında ise Türkiye'nin tabloya alınan 24 ülke arasında en düşük h-indeksine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

Son 10 yılda yoğun bakım alanında yıllara göre Türkiye ve dünyadaki yayın dağılımı Şekil 1'de ve Tablo 6'da izlenmektedir. Dünyada en fazla sayıda yayının 2015-2016 yıllarında yayınlandığı görülmektedir. Ülkemizde yayın sayıları 2012 yılından itibaren artış göstererek 2020 yılında en yüksek seviyeye gelmiştir.

Tartışma

Çalışmamız ön planda yoğun bakım alanında yer alan dergilerde ülkemiz kaynaklı yayınların kabul edilme oranları ile bunu etkileyen faktörlere odaklanmıştır. Bunun dışında çalışmamızda ülkemiz ve diğer ülkeler kaynaklı yoğun bakım yayınlarının sayısal, h-indeks ve konu alanı açısından değerlendirilmesi de amaçlanmıştır. Çalışmamızda yoğun bakım alanında ülkemiz kaynaklı yayınların en yüksek oranlarda "Burns", "Journal of Burn Care & Research" ve "Journal of Critical Care" dergilerinde yayınlandığı belirlendi. Yoğun bakım dergilerin %40'ında ülkemiz kaynaklı yayınların sayısı beş ve beşin altı olduğu, dergilerin IF'leri ile, ülkemizden kabul edilen yayın yüzdesi ve oranı arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi olmadığı bulundu. Çalışmamızda Avrupa ve Avrupa dışı kaynaklı dergiler arasında Türkiye kaynaklı yoğun

Tablo 1. Yoğun bakım alanında SCI/SCI-E indekslenen dergilerde Türkiye kaynaklı yayınlar

Dergi adı	Ülkesi	Yayımcı ülke	Yayın dili	ISSN	Q index	IF (5 yıllık)	İlk yayınlandığı yıl	Toplam yayın sayısı	Türkiye'den yayın sayısı	Türkiye'den yayın kabul oranı, %	Türkiye'den yıllık yayın oranı
1. Burns	BK	BK	İngilizce	0305-4179	Q3	3,240	1989	7155	292	4,08	9,13
2. Journal of Burn Care & Research	ABD	BK	İngilizce	1559-047X	Q4	2,277	2006	2706	90	3,33	6,00
3. Journal of Critical Care	ABD	ABD	İngilizce	0883-9441	Q2	3,759	1986	4121	65	1,58	1,86
4. Injury-International Journal of The Care of Injured	BK	BK	İngilizce	0020-1383	Q3	3,077	1969	12.232	177	1,45	3,40
5. Respiratory Care	ABD	ABD	İngilizce	0020-1324	Q3	2,763	1971	4861	65	1,34	1,30
6. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management	ABD	ABD	İngilizce	2153-7658	Q4	1,474	2011	444	5	1,13	0,50
7. Anesthesia Critical Care & Pain Medicine	Fransa	Fransa	İngilizce	2352-5568	Q2	3,176	2015	940	9	0,96	1,50
8. Australian Critical Care	Avustralya	ABD	İngilizce	1036-7314	Q3	3,096	1992	1078	9	0,83	0,31
9. Minerva Anestesiologica	İtalya	İtalya	İngilizce	0375-9393	Q3	2,813	1953	9751	74	0,77	1,09
10. Anesthesia and Intensive Care	Avustralya	BK	İngilizce	0310-057X	Q4	1,723	1972	6987	49	0,70	1,00
11. Journal of Intensive Care Medicine	ABD	ABD	İngilizce	0885-0666	Q2	3,257	1986	1512	10	0,66	0,29
12. Journal of Trauma and Acute Care Surgery	ABD	ABD	İngilizce	2163-0755 0022-5282	Q3	3,824	1961	19.961	103	0,52	1,72
13. Journal of Trauma Nursing	ABD	ABD	İngilizce	1078-7496	Q4	1,433	1994	987	5	0,51	0,19
14. Shock	ABD	ABD	İngilizce	1073-2322	Q2	3,826	1994	5354	26	0,49	0,96
15. Critical Care	BK	BK	İngilizce	1364-8535	Q1	9,372	1997	8107	28	0,35	1,17
16. Journal of Intensive Care	BK	BK	İngilizce	2052-0492	Q2	4,620	2013	583	2	0,34	0,25
17. Neurocritical Care	ABD	ABD	İngilizce	1541-6933	Q3	3,502	2004	2659	9	0,34	0,53

Tablo 1. devamı												
Dergi adı	Ülkesi	Yayımcı ülke	Yayın dili	ISSN	Q index	IF (5 yıllık)	İlk yayınlandığı yıl	Toplam yayın sayısı	Türkiye'den yayın sayısı	Türkiye'den yayın kabul oranı, %	Türkiye'den yıllık yayın oranı	
18. Pediatric Critical Care Medicine	ABD	ABD	İngilizce	1529-7535	Q2	4,090	2000	4953	17	0,34	0,81	
19. Intensive Care Medicine	ABD	ABD	İngilizce	0342-4642	Q1	19,180	1980	11.694	30	0,26	0,73	
20. Chest	Hollanda	ABD	İngilizce	0012-3692	Q1	10,131	1970	36.141	91	0,25	1,78	
21. Resuscitation	İrlanda	İrlanda	İngilizce	0300-9572	Q1	6,192	1972	8737	16	0,19	0,33	
22. Journal of Neurotrauma	ABD	ABD	İngilizce	0897-7151	Q1	5,452	1988	5185	8	0,15	0,24	
23. Anesthesiologie & Intensivmedizin	Almanya	Almanya	İngilizce	0170-5334	Q4	0,940	1997	3140	4	0,13	0,17	
24. Critical Care Nurse	ABD	ABD	İngilizce	0279-5442	Q4	2,493	1980	3185	4	0,13	0,08	
25. American Journal of Critical Care	ABD	ABD	İngilizce	1062-3264	Q4	3,330	1992	2468	3	0,12	0,10	
26. Critical Care Medicine	ABD	ABD	İngilizce	0090-3493	Q1	8,416	1973	22.513	24	0,11	0,50	
27. Annals of Intensive Care	Almanya	ABD	İngilizce	2110-5820	Q1	6,068	2011	1099	1	0,09	0,10	
28. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	ABD	ABD	İngilizce	1073-449X	Q1	19,393	1994	17.195	15	0,09	0,56	
29. The Lancet Respiratory Medicine	BK	BK	İngilizce	2213-2600	Q1	29,048	2013	2694	2	0,07	0,25	
30. Current Opinion in Critical Care	ABD	ABD	İngilizce	1070-5295	Q2	3,642	1995	2034	1	0,05	0,04	
31. Anesthesiologie & Intensivmedizin Notfallmedizin schmerztherapi	Almanya	Almanya	Almanca	0939-2661	Q4	0,442	1997	3412	1	0,03	0,04	
32. Critical Care and Resuscitation	Avustralya	Avustralya	İngilizce	1441-2772	Q4	2,361	1999	1303	0	0	0	
33. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine	ABD	ABD	İngilizce	1069-3424	Q3	3,534	1994	1567	0	0	0	
34. Medicina Intensiva	İspanya	İspanya	İspanyolca	0210-5691	Q3	2,302	1973	1631	0	0	0	
35. Critical Care Clinics	ABD	ABD	İngilizce	0749-0704	Q2	4,047	1985	1882	0	0	0	

BK: Birleşik Krallık, ABD: Amerika Birleşik Devletleri, SCI/SCI-E: Science Citation Index/SCI-Expanded

Tablo 2. Yoğun bakım alanında SCI/SCI-E indekslenen Türkiye kaynaklı yayınların değerlendirilmesi

	Kategori	Toplam yayınlar	Toplam Türkiye kaynaklı yayınlar	Türkiye'den yayınlanma oranı, %	Türkiye'den yayın hızı
Dergi dili*					
	İngilizce (n=32)	6627,75±7833,83	38,43±61,38	0,66±0,91	1,14±1,87
	İngilizce dışı (n=3)	2727,66±959,42	1,66±2,08	0,05±0,06	0,06±0,08
	p (dil)	0,676	0,045	0,045	0,031
Coğrafik bölge*					
	Avrupa (n=12)	4956,75±4011,05	50,50±91,75	0,70±1,15	1,45±2,60
	Avrupa dışı (n=23)	6990,86±8884,09	27,34±32,82	0,56±0,74	0,84±1,26
	p (coğrafi bölge)	0,932	0,719	0,959	0,878
Yayıncı bölgesi*					
	Avrupa (n=14)	7444,00±9017,62	59,64±84,21	0,90±1,26	1,86±2,65
	Avrupa dışı (n=21)	5526,42±6549,74	19,04±26,93	0,41±0,45	0,51±0,54
	p (yayıncı bölgesi)	0,309	0,222	0,325	0,089
Q index**					
	Q1 (n=9)	12596,11±11151,65	23,88±27,28	0,17±0,09	0,62±0,53
	Q2 (n=8)	2672,37±1860,72	16,25±21,59	0,55±0,51	0,71±0,69
	Q3 (n=9)	6766,11±6317,57	81,00±98,75	1,03±1,25	1,94±2,89
	Q4 (n=9)	2736,88±1914,78	17,88±31,05	0,67±1,06	0,89±1,93
	p (Q index)	0,028	0,337	0,273	0,440

*Mann-Whitney U test, **Kruskal-Wallis test

Tablo 3. Yoğun bakım alanındaki dergilerde Türkiye'den kabul oranı ve yüzdesi ile dergilerin beş yıllık impact faktörleri ve yıllık impact faktörleri arasında korelasyon analizi

		5 yıllık impact faktörü	Yıllık impact faktörü
Türkiye'den yayınlar %	r	-0,221	-0,225
	p	0,203	0,195
Türkiye'den yayın hızı	r	-0,085	-0,111
	p	0,642	0,563

bakım yayınlarını kabul etme oranları açısından bir farklılık belirlenmemiştir. Bununla birlikte İngilizce dilinde yayın yapan dergilerin, Türkiye kaynaklı yoğun bakım yayınlarını kabul etme oranları, İngilizce dışı yayın yapan dergilerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Türkiye, yoğun bakım alanında en fazla yayını olan ülkeler arasında 1975'ten günümüze olan sıralamada 22., son 10 yıllık sıralamada 19. sıradadır. Yoğun bakım alanındaki yayınlara göre ülkemizin son beş yıllık h-indeksi 22 olup en çok yayını bulunan 24 ülke arasında h-indeksi en düşük ülkedir.

Bilimsel üretkenliğin değerlendirildiği çalışmalar literatürde giderek artmaktadır. Bilimsel üretkenliğin değerlendirilmesi çeşitli objektif parametreler ile yapılabilir. Bu tür parametrelerin analiz edildiği bilimsel çalışmalar

bibliyometrik çalışmalar olarak sınıflandırmaktadır. Yayın sayıları, atıf sayısı, h-indeksi gibi ölçümler bibliyografik çalışmalarda kullanılabilen objektif parametreler arasındadır (12-14).

Makalelerin atıf sayısı, belirli bir araştırmanın ya da araştırmacının etkisini tahmin etmek için kullanılabilir (15). H-indeksi, dergi IF, SCImago dergi sıralaması gibi belirli bir araştırma alanında en çok atıf alan makaleleri değerlendiren parametreler, en aktif dergilerin, yazarların, ülkelerin, kurumların ve uzmanlıkların belirlenmesini sağlar (16). Çeşitli tıbbi araştırma alanlarıyla ilgili bibliyometrik analizler bu değişkenleri değerlendirmiştir (17-22). Yoğun bakım alanında uluslararası literatürde bibliyometrik çalışma ise göreceli olarak daha kısıtlıdır. Boet ve ark. (21), 1997-1998 yıllarında

Tablo 4. Yoğun bakım alanında 1975-2021 yılları arasında Türkiye ve dünya yayınlarının karşılaştırılması

	Türkiye				Dünya			
	1975-2021		2011-2021		1975-2021		2011-2021	
	Toplam sayı	%	Toplam sayı	%	Toplam sayı	%	Toplam sayı	%
Solunum sistemi	738	27,66	554	32,47	150.992	42,28	91.139	46,53
Cerrahi	761	28,52	303	17,76	55.101	15,43	22.607	11,54
Acil tıp	219	8,20	124	7,26	21.104	5,91	22.607	11,54
Anesteziyoloji	168	6,29	107	6,27	18.591	5,20	7.383	3,77
Klinik nöroloji	27	1,01	16	0,93	15.225	4,26	9.530	4,86
Hematoloji	40	1,49	16	0,93	12.482	2,49	6.097	3,11
Periferik vasküler hastalıklar	40	1,49	16	0,93	12.434	3,48	6.049	3,08
Nörobilim	16	0,60	12	0,70	12.070	3,38	7.396	3,77
Ortopedi	192	7,19	112	6,56	11.718	3,28	5.424	2,77
Dermatoloji	396	14,84	147	8,61	9.783	2,74	4.815	2,45
Hemşirelik	24	0,90	19	1,11	6.377	1,78	4.603	2,350
Pediyatri	23	0,86	19	1,11	4.463	1,25	3.590	1,83
DeneySEL tıp araştırmaları	1	0,03	1	0,05	240	0,06	240	0,12
Uygulamalı biyoteknoloji	1	0,03	1	0,05	183	0,05	183	0,09

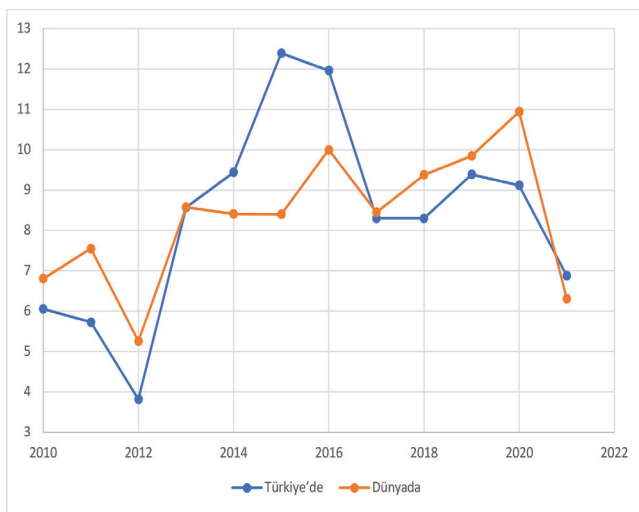
Tablo 5. Yoğun bakım alanında Türkiye ve dünya yayınlarının ülkelere göre dağılımı

Ülke	1975-2021		2011-2021		2016-2021		h-indeks
	Toplam yayın sayısı	Toplam yayın oranı (%)	Toplam yayın sayısı	Toplam yayın oranı (%)	Toplam yayın sayısı	Toplam yayın oranı (%)	
ABD	171.068	47,90	92.514	47,23	58.112	54,53	-
İngiltere	22.660	6,34	11.879	6,06	6.195	5,81	94
Kanada	19.841	5,56	11.148	5,69	6.441	6,04	94
Almanya	18.779	5,25	9.042	4,61	4.292	4,02	80
Fransa	15.098	4,22	8.632	4,40	4.706	4,41	85
Avustralya	14.701	4,11	8.285	4,23	4.451	4,17	75
İtalya	11.673	3,26	6.841	3,49	3.744	3,54	82
Japonya	11.468	3,21	5.927	3,02	3.441	3,22	50
Hollanda	10.070	2,82	5.846	2,98	2.979	2,79	79
İspanya	9.522	2,66	6.172	3,15	2.687	2,52	69
Çin	9.072	2,54	7.118	3,63	4.243	3,98	72
Belçika	6.247	1,74	3.394	1,73	1.885	1,76	70
İsviçre	5.551	1,55	3.065	1,56	1.654	1,55	59
Brezilya	5.125	1,43	3.412	1,74	1.867	1,75	50
Hindistan	4.564	1,27	3.032	1,54	2.317	2,17	40
İsveç	4.519	1,26	2.415	1,23	1.316	1,23	53
Avusturya	3.915	1,09	1.864	0,92	807	0,75	42
Güney Kore	3.549	0,99	2.758	1,40	1.631	1,53	37
Tayvan	3.099	0,86	1.591	0,82	720	0,67	29
İsrail	2.920	0,81	1.110	0,56	578	0,54	31
İskoçya	2.756	0,77	1.346	0,68	723	0,67	41
Türkiye	2.668	0,74	1.706	0,87	899	0,84	22
Yunanistan	2.555	0,71	1.155	0,64	523	0,54	38
Danimarka	2.444	0,68	1.587	0,81	922	0,86	49
İrlanda	1.755	0,49	1.243	0,63	777	0,72	53

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Tablo 6. Yoğun bakım alanında Türkiye ve dünyada son 10 yıllık yayın sayısı ve yüzdelerinin dağılımı

Yıllar	Türkiye		Dünya	
	Toplam sayı	%	Toplam sayı	%
2010	111	6,06	14.240	6,81
2011	105	5,73	15.779	7,55
2012	70	3,82	11.007	5,26
2013	157	8,57	17.931	8,58
2014	173	9,44	17.588	8,41
2015	227	12,39	17.558	8,40
2016	219	11,96	20.903	10,00
2017	152	8,30	17.672	8,45
2018	152	8,30	19.601	9,38
2019	172	9,39	20.579	9,85
2020	167	9,12	22.869	10,94
2021	126	6,88	13.225	6,31

**Şekil 1.** Türkiye’de ve dünyada son 10 yılda yoğun bakım alanındaki yayınların yıllara göre yüzde dağılımı

SCI dergilerinde yayınlanan anestezi ve ağrı çalışmalarının yanında yoğun bakım ile ilgili makaleleri de incelemişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri’nin (ABD) incelenen alanlarda en fazla yayına sahip olduğunu belirtmişlerdir (21). Çalışmamızda da 1975’den günümüze dek yoğun bakım çalışmaları analiz edildiğinde en yüksek oranda ABD kaynaklı yayınlar bulunmaktadır. Çeşitli alanlarda en çok atıf alan çalışmaların bibliyometrik analizlerinin yapıldığı geçmiş yayınlar da (21,23-25) yoğun bakım ile ilişkili farklı alanlarda en çok atıf alan çalışmalar listelerinde, en fazla sayıda yayının ABD kaynaklı olduğunu belirlemiştir. Bu durum sadece yoğun

bakım alanına özel değildir. SCImago Journal & Country rank tarafından gösterildiği gibi ABD kaynaklı makalelerin sayısı, diğer ülkelere yüksektir ve bu makalelere diğer ülkelere çok daha fazla atıf yapılmıştır (26). Bould ve ark. (27) çalışmalarında yüksek gelirli ülkelere gelen makalelerin daha sık yayınlandığını, Türkiye, Çin ve Hindistan gibi düşük gelirli ülkelere az sayıda makalenin yayınlanması ihtimalini bulduğunu belirtmişlerdir. Ramos ve ark. (15) çalışmalarında ortalama atıf sayısının 109,36 (44-540) olduğunu, “Neurocritical Care” ve “Critical Care Medicine” dergilerinin sırasıyla en çok yayın ve atıf alan dergiler olduğunu saptamıştır. Rosenberg ve ark. (18) yoğun bakımda 10 yıllık sürede 1187 çalışmayı analiz etmişler ve en çok atıf alan yazının 4909 atıf aldığını belirtmişlerdir. Baltussen ve Kindler (28) 2004 yılında yoğun bakım alanında en çok atıf alan 74 yayını değerlendirdikleri çalışmalarından çok atıf alan yazıların Critical Care Medicine (37 yayın), Journal of Trauma (21 yayın) ve American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (9 yayın) dergilerinde olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda da ülkemizde ve dünyada yoğun bakım alanında yapılan yayınların 1975 yılı ile 2021 yılları arasında ve son 10 yıl içerisinde alt konu alanına göre dağılımı belirlenmiştir. Dünya genelinde yoğun bakım alanında yapılan yayınların alt dallara göre dağılımı incelendiğinde hem 1975-2021 yıllarında hem de son 10 yılda solunum sistemi, cerrahi ve acil tıp şeklinde sıralandığı dikkati çekmektedir. Ülkemizde ise 1975-2021 yılları arasında alt dalların dağılımı cerrahi, solunum sistemi, dermatoloji, acil tıp ve ortopedi olarak izlenmektedir. Ülkemizde son 10 yıldaki dağılım ise solunum

sistemi, cerrahi, dermatoloji, acil tıp ve ortopedi olarak belirlenmiştir. Bu sıralamayı etkileyen faktörün, Türkiye'deki yanık ve travma oranlarının fazla olmasına bağlı olarak bu konulardaki yayınların fazlalığı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak son 10 yılda olduğu gibi 1975-2021 yıllarında hem dünyada hem Türkiye'de SCI ve SCI-E indekslenen dergilerde en çok yayın yapılan konu solunum sistemi iken ikinci sıra her zaman cerrahinin olmuştur.

Yaptığımız literatür analizinde ülkemizden yoğun bakım ile ilgili olarak sadece Buyukcoban ve ark. (13) toksikoloji alanında yaptıkları ve çalışmamıza benzer şekilde bu alanda ülkemiz kaynaklı yayınların en yüksek oranlarda yayınlandığı dergilerin yanı sıra, dergilerin çeşitli özellikleri ile ülkemiz kaynaklı yayınların oranları arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmanın olduğu belirlenmiştir. Özbilgin ve Hancı (12) ise benzer bir çalışmayı anesteziyoloji alanında yapmışlardır.

Buyukcoban ve ark. (13) toksikoloji alanında yaptıkları çalışmalarında derginin dili, derginin yayınlandığı ülkenin yer aldığı kıta ve derginin SCI, SCI-E'de yer alması ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde oranları ve yıllık yayın ortalaması arasında anlamlı bir ilişki belirlenemediğini vurgulamaktadır. Bununla birlikte toksikoloji dergilerinin IF'nin artması ile ülkemizden kabul edilen yayın yüzdesi arasında negatif yönde bir korelasyon ilişkisi olduğunu belirlediğini vurgulamışlardır. Özbilgin ve Hancı (12) ise anesteziyoloji alanında ülkemiz kaynaklı yayınların SCI/SCI-E indeksinde yayınlanması ile ilişkili faktörler analiz ettikleri çalışmalarında, derginin dili ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde oranları ve yıllık yayın ortalaması arasında anlamlı bir ilişki mevcut olduğu vurgulanmaktadır. Özbilgin ve Hancı (12) SCI dergilerde ve Avrupa kaynaklı dergilerde Türkiye kaynaklı yayınların yüzde oranları ve yıllık yayın ortalaması düşük olmasına rağmen arada anlamlı farklılık bulunmadığını, IF ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde oranları ve Türkiye kaynaklı yıllık yayın ortalaması arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi belirlenemediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da Özbilgin ve Hancı'nın (12) çalışmasına benzer şekilde yoğun bakım alanında yer alan dergilerin dili ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde oranları ve yıllık yayın ortalaması arasında anlamlı bir ilişki mevcut olduğu belirlenmiştir. Yine Özbilgin ve Hancı'nın (12) çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda yoğun bakım alanında Avrupa kaynaklı dergiler ile Avrupa kaynaklı olmayan dergilerin Türkiye kaynaklı yoğun bakım yayınlarını kabul etme oranları arasında anlamlı bir ilişki belirlenememiş, IF ile Türkiye kaynaklı yayınların yüzde oranları ve Türkiye kaynaklı yıllık yayın ortalaması arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi

bulunmamıştır. Bu bulgular bize, farklı alanda yer alan dergilerin yayın kabul etme özelliklerinin de farklı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle benzer şekilde çalışmaların farklı alanlarda da yapılarak (12,13), ilgili alanlarda SCI/SCI-E dergilerin yayın kabul etme karakteristiklerinin ortaya konulmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yoğun bakım alanındaki yayınların sayısı en yüksek olan ülkeler arasında 1975'den günümüze kadar sıralama yapıldığında Türkiye'nin 22. sırada olduğu, son 10 yılda ve son beş yılda bakıldığında ise 19. sırada olduğu görüldü. Ülkemizin yoğun bakım alanında, tüm dünyadaki yayınlar arasında yayın oranı 1975 yılından günümüze dek %0,73 iken son 10 yılda %0,87'ye yükselmiştir. Son beş yılda ise bu oran %0,84 olarak belirlenmiştir.

2012 yılında ülkemizdeki yoğun bakım yayın sayılarının ivmesi Tıpta Uzmanlık Kurulu kararı ile 2012-2013 yıllarında ilk yoğun bakım yan dal belgelerinin verilmesine ve yoğun bakım yan dal eğitimlerinin başlamasına, yoğun bakım yan dalına üst uzmanlık yapmak isteyen hekimlerin yoğun bakım eğitim programlarına alınmasına bağlanabileceğini düşünmekteyiz. Türkiye'de 2013 yılında yoğun bakım yan dalı yayın yapma durumuna göre verilmesi, bölümlere yan dal asistanlık öğrencilerinin başlaması 2016'ya kadar yükselen yayın eğrisini açıklayabilir.

Ancak 2019 Mart ayında koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi, ilk anda tüm dünyanın araştırma ve yayın çalışmalarının hızını düşürmüştür ve ülkemizde de bu konuda iniş görülmektedir.

Bununla birlikte yoğun bakım alanında ülkelerin son beş yıllık h-indeksi değerlendirildiğinde, ülkemiz değerlendirilen ilk 24 ülke arasında en sonda yer almaktadır. Karaca ve Guldogan'ın (29) 2020 yılında yayınlanan çalışmasında, yoğun bakım alanında travma konusunda yapılan yayınlar bibliyometrik olarak 2018'de incelenmiş ve Türkiye'nin 21. sırada olduğu tespit edilmiştir. Buyukcoban ve ark. (13) toksikoloji alanında yaptıkları çalışmalarında en fazla yayını olan ülkeleri hem 1975'ten çalışma tarihine dek hem de son 10 yıllık dönem için incelemiş ve ilk beş sırada, ABD, Japonya, İngiltere, Almanya, Çin'in yer aldığını, Türkiye'nin 1975'ten çalışma tarihine dek olan sıralamada 19. sırada yer aldığını bildirmişlerdir. Buyukcoban ve ark. (13) çalışmalarında özellikle son yıllarda toksikoloji alanında ülkemiz kaynaklı yayın oranları sayısında artış olmasına rağmen yapılan listede son 10 yıl içindeki en düşük atıf ortalamasına sahip ülke olarak ülkemizin yer almasının yayınların yeterli kaliteye ulaşamadığını gösterdiğini vurgulamışlardır. Bu konunun

değerlendirildiği farklı bir çalışmada Özbilgin ve Hancı (12) da anesteziyoloji alanında ülkemiz kaynaklı yayınların atıf oranları ve h- indekslerinin düşük olduğuna dikkat çekmektedir. Özbilgin ve Hancı (12) yaptıkları çalışmalarında anesteziyoloji alanında son yıllarda yayın sayısındaki artışın dikkat çekici olduğunu ancak son 10 yılda ülkemizin değerlendirilen ülkeler arasında en düşük atıf ortalaması ve h- indeksine sahip olmasının, yayınların yeterli kaliteye ulaşmadığının göstergesi olduğunu vurgulamışlardır (12). Çalışmamızda da elde ettiğimiz bulgular Büyükçoban ve ark. (13), Onat (11) ve Özbilgin ve Hancı'nın (12) bu konudaki çalışmaları ile benzerdir. Yoğun bakım alanında yapılan yayın sayısı artmasına karşın, h- indeksin düşüklüğü, yoğun bakım alanında da kaliteli yayın yapılmasında sorunlar olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda Kanmounye ve ark.'nın (30) belirttiği gibi, bilim üretim kapasitesinin geliştirilmesi için ülkeler ve uzmanlık dernekleri profesyonel, geniş katımlı, çok merkezli araştırmalar planlamalı ve çevrim içi profesyonel destekle genç bilim insanları kalitesi yüksek yayınlar için yöreklendirmelidir.

Bilim insanları, yoğun bakım sürecindeki ilerlemenin insanlık tarihini ne kadar yakından etkilediğini COVID-19 pandemisi döneminde net olarak gözlemledi. COVID-19 salgını, sağlık bakım kaynaklarını dünya çapında kriz noktasına getirdi. Dünya savaşından beri en kötü küresel acil durum yaşandı (31). COVID-19 karantinası hayatımızı olduğu gibi Türkiye'de yapılan yoğun bakım yayınlarını da kesintiye uğrattı. Çalışmamız göstermiştir ki 2017'den itibaren artan yoğun bakım yayını sayısı 2019'dan itibaren tüm dünyada duraklamaya girmiştir. Yoğun bakım çalışmaları sayısı Türkiye'de ise düşüşe geçecek kadar kötü etkilenmiştir. Dünyadaki yayın yapma koşulları ile Türkiye koşullarının örtüşmemesi de önemli bir etkidir. Bu dönemde ruh sağlığı sorunları doktorlar arasında da artmıştır. Lai ve ark.'nın (32) 2020 yılında yaptıkları çalışmasında özellikle doğrudan COVID-19 teşhis ve tedavisi ile ilgilenen hekimlerin büyük bir psikolojik yük taşıdığı vurgulanmaktadır (32). Bu, yayın sayılarında duraklama ve azalmanın önemli bir nedeni olabilir.

Çalışmamızın dergilere ait katalog bilgileri, yayın süreleri, toplam yayın sayısı, Türkiye'den yayın oranları yayın yüzdeleri ve IF kullanılarak elde edilen tüm sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde, özellikle bir dergiye makale gönderme aşamasında olan yazarlarımıza yol gösterici olabileceğini düşünürüz.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Çalışmamızda "Yoğun Bakım" alanında yer alan dergilerin

belirleme yöntemi olarak standardize olması açısından, geçmiş çalışmalarda uygulanan yöntem belirlenmiştir (12,13). "Thomson Reuters WoS" "<https://mjl.clarivate.com/search-results>" web adresi kullanılarak, "SCI-E" seçeneği seçilerek, "category" sekmesinde "critical care medicine" seçilerek standart olarak dergi listesi çıkartılmış, çalışmamıza bu dergiler dahil edilmiştir. Çıkan listeden herhangi bir dergi eksiltilmemiş ya da listeye herhangi bir dergi eklenmemiştir (12,13). Liste içerisinde sadece yoğun bakım alanı ile ilgilenen dergiler olduğu gibi, tek olarak yoğun bakım alanı ile ilgilenmeyen dergiler de yer alabilir. Liste içeriği "Thomson Reuters WoS" tarafından belirlenmektedir. Türkiye kaynaklı yayınların yüzdesi ve Türkiye kaynaklı yayınların yıllık ortalaması değerlendirilirken, yayınlar özgün makale, derleme, editöre mektup veya olgu sunumu olarak ayrı ayrı sınıflandırılmamıştır. Geçmiş çalışmalara benzer şekilde elde edilen sonuç toplam sayı olarak verilmiştir (12,13). Türk ve Türk olmayan yazarların birlikte çalıştığı makalelerde, sorumlu yazar Türkiye'den ise makale çalışmaya dahil edilmiştir; diğer yayınlar ise çalışma dışında tutulmuştur (12,13). Çalışmamızda ülkelerin h- indeks değeri de "WoS" sitesi aracılığı ile "citation report" özelliği kullanılarak belirlendi. Bu özellik 10.000 yayın sayısı üzerinde çalışmadığı için, "WoS" kaynaklı nedenlerle ABD'ye ait h- indeks değeri, geçmiş çalışmalarda da olduğu gibi bildirilememiştir (12,13). Bu sınırlamalara rağmen, çalışmamızın mevcut araştırmalara değer kattığına inanıyoruz. Ayrıca yayın yılına göre atıf sayıları değerlendirilirken, daha yeni makaleler genel olarak daha az sayıda atıf almaktadır. Bu durumun tam değerlendirilebilmesi için aralıklı olarak aynı alanda bibliyometrik inceleme yapılmasının çok faydalı olacağı görüşündeyiz.

Sonuç

Yoğun bakım alanında "Burns", "Journal of Burn Care & Research" ve "Journal of Critical Care" dergileri, ülkemiz kaynaklı yayınların en yüksek oranda kabul edildiği ilk üç dergidir. "Critical Care and Resuscitation", "Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine", "Medicina Intensiva", "Critical Care Clinics" isimli dergilerde, çalışmanın yapıldığı tarihe dek ülkemiz kaynaklı hiçbir yayın kabul edilmemiştir. İngilizce dilinde yayın yapan dergilerde ülkemiz kaynaklı yoğun bakım yayınlarının kabul edilme oranları daha yüksektir. Dergilerin kıtası, beş yıllık ve yıllık IF ile ülkemizden yayın kabul oranları arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi belirlenmemiştir. Bu tür bibliyografik makaleler, özellikle

bu alanda yayın yapan veya yapmaya başlayacak olan bilim adamları için dergi seçiminde rehber olma potansiyeline sahiptir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 27.10.2021 tarihli ve 2021/30-10 karar no'lu onayından sonra yapılmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: V.H., Dizayn: V.H., Veri Toplama veya İşleme: S.B., Ş.Ö., Analiz veya Yorumlama: S.B., V.H., Ş.Ö., D.G.İ., Literatür Arama: S.B., D.G.İ., Yazan: S.B., V.H., Ş.Ö., D.G.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Azim Majumder MA, Shaban SF Rahman S, Rahman N, Ahmed M, Bin Abdulrahman KA, et al. PubMed-based quantitative analysis of biomedical publications in the SAARC countries: 1985-2009. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22:560-64.
- Mittelstadt BD, Floridi L. The Ethics of Big Data: Current and Foreseeable Issues in Biomedical Contexts. *Sci Eng Ethics* 2016;22:303-41.
- Guo Y, Hao Z, Zhao S, Gong J, Yang F Artificial Intelligence in Health Care: Bibliometric Analysis. *J Med Internet Res* 2020;22:e18278.
- Mowafi HA. Bibliometric analysis of the volume and visibility of Saudi publications in leading anesthesia journals. *Saudi J Anaesth* 2012;6:393-97.
- Goñi-Viguria R, Yoldi-Arzo E, Casajús-Sola L, Aquerreta-Larraya T, Fernández-Sangil P, Guzmán-Unamuno E, et al. Respiratory physiotherapy in intensive care unit: Bibliographic review. *Enferm Intensiva* 2018;29:168-81.
- Erdag TK, Doğan E, İkiz AÖ. Rinoloji Yayınlarımızın Science Citation Index Kapsamında Dünyadaki Yeri. *KBB-Forum* 2013;12:62-9.
- Bas K, Dayangac M, Yaprak O, Yuzer Y, Tokat Y. International collaboration of Turkey in liver transplantation research: a bibliometric analysis. *Transplant Proc* 2011;43:3796-801.
- Cınar O, Dokur M, Tezel O, Acar YA. Contribution of Turkish Emergency Medicine to the international literature: evaluation of 15 years. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011;17:248-52.
- M, Ayhan A. World gynecologic oncology publications and the Turkish contribution to the literature between 2000 and 2007. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:861-4.
- Bayram B, Limon Ö, Limon G, Hancı V. Bibliometric analysis of top 100 most-cited clinical studies on ultrasound in the Emergency Department. *Am J Emerg Med* 2016;34:1210-6.
- Onat A. Status of Turkey's top publications in cardiovascular medicine, revisited after 4 years. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:320-8.
- Özbilgin Ş, Hancı V. Turkish Publications in Science Citation Index and Citation Index-Expanded Indexed Journals in the field of Anaesthesiology: A Bibliographic Analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017;26:35.
- Buyukcoban S, Hancı V, Özbilgin Ş. Turkish Publications in Science Citation Index and Citation Index Expanded Indexed Journals in the Field of Toxicology: A Bibliographic Analysis. *Haydarpaşa Numune Med J* 2019;59:142-56.
- Buyukcoban S, Öner Ö, Hancı V. A bibliometric Analysis of the most cited articles in geriatric Anesthesia. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2020;22:410-18.
- Ramos MB, Koterba E, Junior JR, Teixeira MJ, Figueriredo EG. A bibliometric Analysis of the most cited articles in neurocritical care research. *Neurocrit Care* 2019;31:365-72.
- Garner RM, Hirsch JA, Albuquerque FC, Fargen KM. Bibliometric indices: defining academic productivity and citation rates of researchers, departments and journals. *J Neurointerv Surg* 2018;10:102-6.
- Bohl MA, Ponce FA. Assessing the relevancy of highly cited works in neurosurgery. Part I: the 100 most relevant papers in neurosurgical journals. *World Neurosurg* 2017;104:927-38.
- Rosenberg AL, Tripathi RS, Blum J. The most influential articles in critical care medicine. *J Crit Care* 2010;25:157-70.
- Tripathi RS, Blum JM, Papadimos TJ, Rosenberg AL. A bibliometric search of citation classics in anesthesiology. *BMC Anesthesiol* 2011;11:24.
- Pagni M, Khan NR, Cohen HL, Choudhri AF. Highly cited works in radiology: the top 100 cited articles in radiologic journals. *Acad Radiol* 2014;21:1056-66.
- Boet S, Riem N, Kasanda C, Sossou A, Bruppacher HR. National representation in the anaesthesia literature: a bibliometric analysis of highly cited anaesthesia journals. *Anaesthesia* 2010;65:799-804.
- Ollerton JE, Sugrue M. Citation classics in trauma. *J Trauma* 2005;58:364-9.
- Alotaibi NM, Nassiri F, Badhiwala JH, Witiw CD, Ibrahim GM, Macdonald RL, et al. The most cited works in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a bibliometric analysis of the 100 most cited articles. *World Neurosurg* 2016;89:587-92.
- Li L, Ma X, Pandey S, Deng X, Chen S, Cui D, et al. The most-cited works in severe traumatic brain injury: a bibliometric analysis of the 100 most-cited articles. *World Neurosurg* 2018;113:e82-7.
- Badhiwala JH, Nassiri F, Witiw CD, Mansouri A, Alotaibi N, Eagles M, et al. Highly cited works in spinal disorders: the top 100 most cited papers published in spine journals. *Spine* 2018;43:1746-55.
- Scimago Journal & Country Rank. Available from: URL: <https://scimagojr.com/countryrank.php>. Accessed 05.11.2021.
- Bould MD, Boet S, Riem N, Kasanda C, Sossou A, Bruppacher HR. National representation in the anaesthesia literature: a bibliometric analysis of highly cited anaesthesia journals. *Anaesthesia* 2010;65:799-804.
- Baltussen A, Kindler CH. Citation classics in critical care medicine. *Intensive Care Med* 2004;30:902-10.
- Karaca O, Guldogan CE. Yoğun bakım alanında travma konusunda 1980-2018 yılları arasında yapılan yayınların bibliyometrik analizi: Bütünsel yaklaşım. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2020;26:287-95.

30. Kanmounye US, Tochie JN, Mbonda A, Wafo CK, Daya L, Atem TH, et al. Systematic review and bibliometric analysis of African anaesthesia and critical care medicine research part I: hierarchy of evidence and scholarly productivity. *BMC Anaesthesiology* 2020;20:247.
31. Della Torre V, Nacul F, Rosseel P, Baid H, Bhowmick K, Szawarski P, et al. Human factors and ergonomics to improve performance in intensive care units during the COVID-19 pandemic. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2021;26:287-95.
32. Lai C, Wang J, Hsueh P. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. *Int J Infect Dis* 2020;314-22.



© Tuğba Yücel,
© Sinan Aşar,
© Canberk Çetinel,
© Aylin Parmaksız,
© Yasemin Tekdöş Şeker,
© Zafer Çukurova

How Long Should the Prone Position be Applied in the Treatment of SARS-CoV-2 ARDS?

SARS-CoV-2 ARDS Tedavisinde Yüzüstü Pozisyon Ne Kadar Süre Uygulanmalıdır?

Received/Geliş Tarihi : 10.01.2023
Accepted/Kabul Tarihi : 13.03.2023

Tuğba Yücel, Sinan Aşar, Canberk Çetinel, Aylin Parmaksız, Yasemin Tekdöş Şeker, Zafer Çukurova
University of Health Sciences Turkey, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Yeşilköy Prof. Dr. Murat Dilmener Emergency Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Intensive Care Unit, İstanbul, Turkey

Tuğba Yücel MD, (✉),
University of Health Sciences Turkey, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

E-mail : tugbayucel09@gmail.com

Phone : +90 534 954 24 45

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0734-9577

ABSTRACT Objective: The importance of prone positioning has increased with the density of coronavirus disease-2019-related acute respiratory distress syndrome (C-ARDS) during the pandemic process. It is aimed to investigate the effect of prolonged duration of prone positioning in C-ARDS patients on the blood gas parameters at the time after supine positioning (post-prone effect), the feasibility, the safety, and the mortality for 28 days.

Materials and Methods: This study was a single-center prospective observational study with 1000 beds, 432 of which were intensive care units. Severe and moderate ARDS; the blood gas parameters (PaO_2/FiO_2 , PaO_2 , SpO_2 etc.) of the patients who were applied the standard prone (16 hours) and the extended prone (36 hours) position were compared.

Results: It was observed that PaO_2/FiO_2 , PaO_2 and SpO_2 values measured at the 8th hour (t4) (post-prone) after the prone was placed in the supine position in the prolonged prone group were higher than before the prone (t1) ($p<0.001$). In the standard prone group, PaO_2/FiO_2 , PaO_2 , and SpO_2 values were not maintained in the post-prone period and were even lower than before the prone. The mortality of patients in the standard prone group was 51.7% ($n=31$); in the prolonged prone group, the mortality was 45% ($n=27$).

Conclusion: With the application of the prolonged prone position, it has been observed that C-ARDS patients have better blood gas exchange with less manpower without harming the patients (pressure ulcer, retinal damage, joint damage, etc.).

Keywords: Prone position, COVID-19, respiratory distress syndrome, PaO_2/FiO_2 , pandemic

ÖZ Amaç: Pandemi sürecinde koronavirus hastalığı-2019'a bağlı akut respiratuvar distres sendromu (C-ARDS) yoğunluğunun artması ile yüzüstü pozisyonun önemi artmıştır. C-ARDS hastalarında uzamış yüzüstü pozisyon sürelerinin hasta sırtüstü pozisyona çevrildikten sonra (post-yüzüstü etki) kan gazı parametreleri üzerine etkisinin, uzamış yüzüstü uygulamasının uygulanabilirliğinin, güvenliğinin ve 28 günlük mortalite üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 432'si yoğun bakım ünitesi olmak üzere toplam 1000 yataklı, tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Şiddetli ve orta ARDS; standart yüzüstü (16 saat) ve uzatılmış yüzüstü (36 saat) pozisyonu uygulanan hastaların kan gazı parametreleri (PaO_2/FiO_2 , PaO_2 , SpO_2 vb.) karşılaştırıldı.

Bulgular: Uzamış yüzüstü grubunda yüzüstü sonrası sırtüstü pozisyona alınarak 8. saatte (t4) (post-yüzüstü) bakılan PaO_2/FiO_2 , PaO_2 ve SpO_2 değerlerinin yüzüstü öncesine (t1) göre yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Standart yüzüstü grubunda ise PaO_2/FiO_2 , PaO_2 ve SpO_2 değerlerinin post-yüzüstü dönemde korunmadığı hatta yüzüstü öncesine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Standart yüzüstü grubundaki hastaların mortalitesi %51,7 ($n=31$); uzamış yüzüstü grubunda ise mortalite %45'dir ($n=27$).

Sonuç: Uzamış yüzüstü pozisyonu uygulaması ile C-ARDS hastalarında daha az iş gücüyle hastalara zarar vermeden (bası yarası, retina hasarı, eklem hasarı vb.) daha iyi kan gazı değişimi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Yüzüstü pozisyon, COVID-19, solunum güçlüğü sendromu, PaO_2/FiO_2 , pandemi



Introduction

Due to the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic in the world, the intensity of coronavirus disease-2019 (COVID-19)-related acute respiratory distress syndrome (C-ARDS) has increased in intensive care units (ICUs) (1). It is observed that ARDS developed in 42% of the patients admitted to the hospital with COVID-19 pneumonia; the mortality rate in patients treated in the ICU and treated with invasive mechanical ventilation (IMV) due to COVID-19 associated ARDS (C-ARDS) ranges from 65.7% to 94% (2,3). The importance of prone positioning has increased during the pandemic process, and it has been applied in 70% of patients followed in the ICU due to C-ARDS, a prone position for 12-16 hours is recommended under IMV (4). In a meta-analysis, neuromuscular blockade and prone positioning and lung protective mechanical ventilation (low tidal volume ventilation) were found to reduce mortality by 23% (5). In another meta-analysis, prone positioning for more than 12 hours was associated with lower mortality in patients (6). Studies have shown that early and extended prone positioning is more effective in ARDS patients (6-8).

In studies with computed tomography (CT) and electrical impedance tomography in patients with C-ARDS, prone position was found to be associated with lung recruit, reduced atelectotrauma, and improved ventilation-perfusion compatibility (9). COVID-19 patients; improvement in continuous oxygenation (post-prone effect) can only be achieved after a longer duration and several pronation cycles (9-11). Those that caused excessive workload, fatigue and viral load for healthcare personnel due to the insufficient number of healthcare personnel in the face of the serious increase in the number of critically ill patients in need of ICU during the pandemic process (3,12).

The primary aim of this study is to investigate the effect of the first 16-hour prone position and 36-hour prone position applications on blood gas exchange (oxygenation) and continuity of this effect at the post-prone period in C-ARDS patients in the ICU. Secondary targets are to determine whether the total number of prone positions, the feasibility and safety of prolonged prone application, and its effect on 28-day mortality.

Materials and Methods

This is a single-center, prospective, observational study. It was approved by the University of Health Sciences Turkey,

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Ethics Committee with the decision number 2021-07-10 (date: 05.04.2021). Informed consent was obtained from the relatives of all patients included in the study.

Patients who were treated in COVID-19 ICU between April 1, 2021 and February 1, 2022, and diagnosed with COVID-19 according to the COVID-19 guideline of the World Health Organization (13) [polymerase chain reaction (PCR) (Bio-Speedy COVID-19 RT-Qper detection Kit-Bioksen, Turkey) (+) and thorax CT is compatible with covid pneumonia], were included in this study. The diagnosis of ARDS was made according to the Berlin criteria (14). Of the 1550 patients admitted to the ICU for C-ARDS, 1240 had Horowitz ratio partial arterial oxygen pressure/fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <150 mmHg (Figure 1). Since 454 of these patients died within 24 hours after being admitted to the ICU, 412 of these patients PCR test is negative, only there is lung involvement in thorax CT and 254 were excluded from the study due to problems in data collection (Figure 1).

Randomization was done with the closed envelope method, the patients were classified into two groups as standard and extended prone position according to the

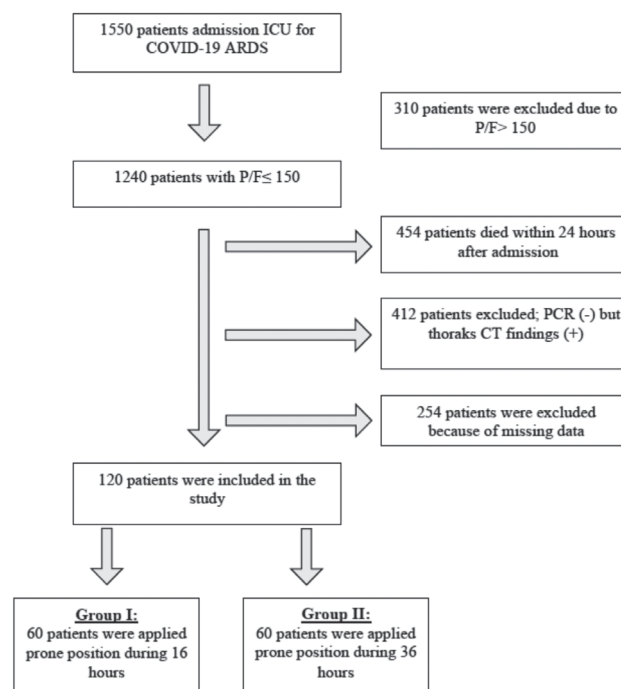


Figure 1. Flow chart showing the patient groups included in the study ICU: Intensive care unit, COVID-19: coronavirus disease-2019, ARDS: acute respiratory distress syndrome, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: partial arterial oxygen pressure/fraction of inspired oxygen,, PCR: polymerase chain reaction, CT: computed tomography

duration of prone position: 16 hours of prone positioning was determined as standard prone, and 36 hours of prone positioning was determined as extended prone (Figure 1). Patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O, $\text{FiO}_2 \geq 0.60$ were placed in the prone position and followed up with control blood gases in every 4 hours. Patients who remained in the standard prone position for 16 hours were evaluated as a group (group 1). If hemodynamic stability continues in the prone position after 16 hours, the duration of the prone position is extended to 36 hours. Patients who remained in the prone position for 36 hours (extended prone) were also considered as a second group (group 2). Patients in both groups were kept in the supine position for 8 hours in order to complete post-prone nursing care and to prevent compression complications.

Prone positioning was performed regardless of the time of day to the orotracheal intubated patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O, $\text{FiO}_2 \geq 0.60$, who were deeply sedated, and invasive artery monitoring, central venous pressure catheter (CVP) and for the enteral feeding nasogastric tube was applied. The prone team consisted of three nurses, two health personnel, an assistant doctor and a general practitioner. The patients were positioned by placing a thoracic pillow under the shoulder and a pelvic pillow at the level of the iliac bones, leaving the neck free. The head pillow was placed to avoid pressure points on the eyes, nose or chin. The arms were placed on the sides of the body with the palms facing up. In every 4 hours, head was repositioned and eye care was performed. Protective mechanical ventilation was applied by allowing a tidal volume of 6-8 mL/kg based on estimated body weight, a positive end expiratory pressure (PEEP) of 8-14 cmH₂O, a plateau pressure equal to or lower than 30 cmH₂O with pressure regulated volume control mod.

All patients who were over the age of 18, whose PCR (+) and thorax CT was compatible with COVID pneumonia, were treated as intubated due to severe and moderate ARDS according to Berlin criteria, with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O and $\text{FiO}_2 \geq 0.60$ were included in this study. Patients under 18 years of age, with mild C-ARDS according to the Berlin criteria, whose prone position were terminated due to hemodynamic instability (systolic blood pressure < 90 mmHg or mean arterial pressure < 60 mmHg), who could not be prone positioned due to the unstable vertebral and pelvic fractures or long bone fractures, who could not be prone positioned due to open abdominal wound and due

to the late period of pregnancy, with increased intracranial pressure (> 30 mmHg) or with decreased cerebral perfusion pressure (< 60 mmHg), who were diagnosed with pulmonary embolism by thoracic CT angiography were excluded from the study.

All patients were ventilated under deep sedation and neuromuscular blockade and in volume control mode with a GE Carescape R860™ (USA) mechanical ventilator. After stabilization of the patients at the admission to ICU, the first pre-prone (t1) Horowitz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratios, SpO_2 , blood gas parameters [PaO_2 , partial arterial carbon dioxide pressure (PaCO_2)], inotropic and/or vasopressor doses has been recorded. The same values were recorded at the 16th hour (t2) of the prone position of both groups, at the 36th hour (t3) in the prolonged prone group (group 2) and after the patients were placed in the supine position of both groups at the 8th hour (t4). The values recorded at t1, t2, t4 periods were compared between the two groups. The t3 parameter was not able to taken from the standard prone group (group 1). For this reason, t3 was not evaluated between groups, the elongated prone group (group 2) was evaluated within itself. In both groups; age, gender, body mass index (BMI), comorbidity; acute physiology and chronic health evaluation-II (APACHE-II) and sequential organ failure assessment (SOFA) scores at the admission to the ICU, length of stay (LOS) in ICU, duration of mechanical ventilation, number of ventilator-free days (VFday) and twenty-eight-day mortality of the patients were recorded. Whether they were tracheostomized, the number of prone positioning, complications (pressure sores, venous stasis-edema, nerve and joint injuries, accidental removal of endotracheal tube and CVP, retinal damage, vomiting, transient arrhythmias) were also recorded.

For edema that may occur in the physical examination after the prone position; it was classified after the compression as 1 mm depression (+), 2 mm depression (++), 3 mm depression (+++) (15). Evaluation of pressure ulcers was made according to the Revised Pressure Sore Staging System (16). Stage 1 pressure injury was defined as intact skin with localized areas of unbleached erythema, Stage 2 as partial-thickness skin loss with exposed dermis, Stage 3 as full-thickness skin loss, and Stage 4 as full-thickness skin and tissue loss.

Statistical Analysis

Sample e-power calculation was calculated using PASS 2008 program. For our two-group and 3-period (common period number in both groups) study, articles on similar

topics were scanned and by reference to these studies; for a 15% difference in the predicted oxygenation changes between the groups, our sample number calculated against $\alpha=0.05$ and 80% Power is 60 for the 1st group and 60 for the 2nd group, and a total of 120 people will be taken.

SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) and PAST 3 (Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Paleontological statistics) programs were used in the analysis of the variables. The conformity of univariate data to normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk test, while homogeneity of variance was evaluated with the Levene test. While the Mardia (Dornik and Hansen omnibus) test was used for the conformity of multivariate data to normal distribution; the Box-M test was used for variance homogeneity. While the Independent-Samples t-test was used together with the Bootstrap results in the comparison of two independent groups according to quantitative data, the Mann-Whitney U test was used together with the Monte Carlo results. Friedman's Two-Way test was used to compare measurements of dependent quantitative variables with more than two repetitions, and Stepwise step-down comparisons were used for post-hoc test. In comparison of categorical variables, Pearson chi-square, Fisher Exact and Fisher-Freeman-Holton tests were tested with Monte Carlo Simulation technique and column ratios were compared with each other and expressed according to Benjamini-Hochberg corrected p value results. The odds ratio was used with 95% confidence intervals to show how many times more people with a risk factor were than those without. While quantitative variables were expressed as mean [standard deviation (SD)] (minimum/maximum) and median (25%/75%) in the tables, categorical variables were shown as n (%). The variables were analyzed at 95% confidence level, and a p-value less than 0.05 was considered significant.

Results

This study was conducted on a total of 120 patients diagnosed with C-ARDS. Forty-three (35.8%) of the patients were female and 77 (64.2%) were male. Between the two groups; no statistically significant difference was found in patients' age ($p=0.781$), BMI ($p=0.236$), APACHE-II score ($p=0.222$), SOFA score ($p=0.609$), number of days without ventilator (VFday) ($p=0.378$), LOS in ICU ($p=0.967$), IMV durations ($p=0.333$), tracheostomy

rates ($p=0.855$) and comorbidities ($p=0.163$). Considering the 28-day mortality, although 28-day mortality was lower in the prolonged prone group, no statistically significant difference was found (Table 1). The number of patients receiving noradrenaline ($p=0.602$) and dopamine ($p=0.444$) and their total daily intake were similar, but no statistically significant difference was found. Adrenaline was found to be statistically significantly higher in the prone position in the standard prone group ($p=0.017$) (Table 1). The median values for the number of prone positions in the standard prone and extended prone groups were calculated as 6 and 4, respectively, and were considered statistically significant ($p=0.001$) (Table 1). The mean/median, SD/interquartile range, number, percentage and p-values of the parameters mentioned above are presented in Table 1.

In the prone position (t2) compared to the pre-prone (t1) values, a statistically significant increase was observed in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0.543$), PaO_2 ($p=0.733$) and SpO_2 ($p=0.398$) values, that were similar in both groups in the pre-prone period (t1) ($p<0.001$). In the standard prone group, the post-prone supine $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and PaO_2 values were not preserved at the 8th hour (t4) and were even lower than the pre-prone (t1) values. In the prolonged prone group, it was observed that $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaO_2 and SpO_2 values measured at the 8th hour (t4) by being placed in the supine position after the prone were higher than before the prone (t1) ($p<0.001$). It was observed that the PCO_2 values before the prone (t1) ($p=0.306$) and prone position (t2) were similar in both groups; and the PCO_2 value measured at the 8th hour (t4) in the supine position after the prone group was statistically significantly lower in the extended prone group ($p=0.001$) (Table 2).

A statistically significant difference was found in the edema rates of the groups ($p<0.001$). The rate of edema (++) in the standard prone (group 1) group was statistically significantly higher than in the prolonged prone (group 2) group ($p=0.001$). No statistically significant differences were found between the two groups in pressure ulcers ($p=0.198$), joint damage ($p=1.000$), nerve damage ($p=1.000$), orotracheal tube (OTT) complications ($p=0.496$) and central venous catheter complications ($p=0.496$). Retinal damage and need for total parenteral nutrition (TPN) were not observed in any of the patients (Table 3).

	Total (n=120)	Prone 16 th hour (n=60)	Prone 36 th hour (n=60)	p-value
Sex (female), n (%)	43 (35.8)	27 (45)	16 (26.7)	0.056 ^c
Age, mean ± SD (min-max)	61.9±11.9 (35-89)	61.6±10.5 (38-84)	62.2±13.1 (35-89)	0.781 ^t
BMI, median (q1/q3)	27 (24.9/29)	26.6 (24.2/29.1)	27.3 (25.5/29)	0.236 ^u
APACHE, median (q1/q3)	21 (15/25)	20 (14/25)	22.5 (15/25.5)	0.222 ^u
SOFA scores, mean ± SD min-max (median)	10.02±3.90 0-21 (10)	10.20±4.48 1-21 (11)	9.83±3.24 0-15 (10)	0.609
VFdays, mean ± SD min-max (median)	5.73±6.08 0-32 (4)	5.05±4.94 0-24 (4)	6.42±7.02 0-32 (5.5)	0.378
Days of intubation, median (q1/q3)	16 (12/20)	17.5 (12.5/20)	16 (12/19)	0.333 ^u
Length of ICU stay, median (q1/q3)	20 (16/28)	22 (16/25.5)	19.5 (16/28)	0.967 ^u
Total prone number, median (q1/q3)	6 (4/6)	6 (6/8)	4 (4/5)	<0.001 ^u
Mortality for 28 days, n (%)				0.831 ^c
Alive	43 (35.8)	20 (33.3)	23 (38.3)	0.234 ^u
Exitus	58 (48.3)	31 (51.7)	27 (45)	0.341 ^u
ICU	19 (15.8)	9 (15)	10 (16.7)	0.224 ^u
Tracheostomy, n (%)	58 (48.3)	30 (50)	28 (46.7)	0.855 ^c
Comorbidity, n (%)	97 (80.8)	45 (75)	52 (86.7)	0.163 ^c
Pre-prone				
Noradrenaline dosage (mcg/kg/min), median (q1/q3)	0.3 (0.2/0.5)	0.4 (0.2/0.6)	0.3 (0.2/0.5)	0.305 ^u
Noradrenaline dosage, (mcg/kg/min), n (%)	87 (72.5)	44 (73.3)	43 (71.7)	0.999 ^c
Adrenaline dosage, (mcg/kg/min), n (%)	8 (6.7)	7 (11.7)	1 (1.7)	0.061 ^f
Dopamine dosage, (mcg/kg/min), n (%)	17 (14.2)	11 (18.3)	6 (10)	0.295 ^c
Prone				
Noradrenaline dosage, (mcg/kg/min), median (q1/q3)	0.3 (0.2/0.6)	0.3 (0.2/0.8)	0.3 (0.2/0.5)	0.551 ^u
Noradrenaline dosage, (mcg/kg/min), n (%)	103 (85.8)	53 (88.3)	50 (83.3)	0.602 ^c
Adrenaline dosage, (mcg/kg/min), n (%)	10 (8.3)	9 (15)	1 (1.7)	0.017 ^c 10.4 (1.3-85) ^{or}
Dopamine dosage, (mcg/kg/min), n (%)	18 (15)	11 (18.3)	7 (11.7)	0.444 ^c

^tIndependent t-test (Bootstrap); ^uMann-Whitney U test (Monte Carlo); ^fFisher's Exact test (Monte Carlo); ^cPearson chi-square test (Monte Carlo); post-hoc test: Benjamini-Hochberg correction; ^{or}odds ratio (95% confidence interval); 1: percentile 25, q3: percentile 75; ^ASignificant for prone 16th h (t1) group, ^BSignificant for prone 36th h (t3) group, SD: standard deviation, min-max: minimum-maximum, SOFA: sequential organ failure assessment, SD: standard deviation, VFdays: ventilator-free days, ICU: intensive care unit

		Group 1 (n=60)	Group 2 (n=60)	p-value
		Median (q1/q3)	Median (q1/q3)	
PaO₂/FiO₂				
t1	A	95 (79/110)	92 (79/102) ^{All}	0.534 ^u
t2	B	103 (87/122.5) ^{A,D}	139 (116.3/170) ^{All}	<0.001 ^u
t3	C	-	167 (137/201) ^{All}	-
t4	D	81.5 (69.5/100)	114 (100/138) ^{All}	<0.001 ^u

Table 2. Continued				
		Group 1 (n=60)	Group 2 (n=60)	p-value
		Median (q1/q3)	Median (q1/q3)	
p-value for intra prone groups		<0.001^f	<0.001^f	
Changes				
(t1-t2)		10 (5/15)	40 (28.5/80)	<0.001^u
(t1-t3)		-	86 (45/122)	-
(t1-t4)		-7 (-21/2)	20.5 (0.5/60)	<0.001^u
(t2-t4)		21.5 (6.5/28)	23.5 (-6.5/55.5)	0.368 ^u
(t3-t4)		-	54 (15.5/102)	-
SpO₂				
t1	A	92 (87/95)	91 (89.5/93) ^{All}	0.398 ^u
t2	B	94 (93/96) ^A	96 (94/97) ^{All}	0.884 ^u
t3	C	-	97 (96/98) ^{A,B}	-
t4	D	92 (86/95.5)	96 (95/97) ^{A,B}	<0.001^u
p-value for intra prone groups		0.019^f	<0.001^f	
Changes				
(t1-t2)		1 (-1/5)	4 (1/8)	0.074 ^u
(t1-t3)		-	5.5 (3.5/8)	-
(t1-t4)		0.5 (-4/4)	5 (3/8)	<0.001^u
(t2-t4)		2 (-1/6)	-1.5 (-4.5/1)	<0.001^u
(t3-t4)		-	0 (-1/1.5)	-
PO₂				
t1	A	71 (59.5/80.5)	69 (64/75) ^{B,C,D}	0.733 ^u
t2	B	74 (64.5/87) ^{A,D}	89.5 (76/109)	<0.001^u
t3	C	-	100.5 (80/120)	-
t4	D	65.5 (59.5/78.5)	83 (77/99)	<0.001^u
p-value for intra prone groups		<0.001^f	<0.001^f	
Changes				
(t1-t2)		6 (-0.5/15.3)	20 (8/34)	<0.001^u
(t1-t3)		-	30 (12.5/57)	-
(t1-t4)		1 (-17/9)	16 (3.5/29.5)	<0.001^u
(t2-t4)		9 (-0.5/20)	1 (-12/24.5)	0.349 ^u
(t3-t4)		-	20.5 (-9/39)	-
PCO₂				
t1	A	50 (42/58)	47.5 (41/56.5)	0.306 ^u
t2	B	49.5 (43/58)	48 (41/54) ^D	0.397 ^u
t3	C	-	44 (41/51.5)	-
t4	D	48.5 (43/56)	41 (37.5/48)	0.001^u
p-value for intra prone groups		0.641 ^f	0.008^f	
C				
(t1-t2)		1.5 (-5.5/6.5)	1 (-5.5/8)	0.918 ^u
(t1-t3)		-	-0.5 (-13.5/6.5)	-
(t1-t4)		-1 (-12/10)	-6 (-13.5/2)	0.229 ^u
(t2-t4)		1 (-7.5/11)	6.5 (-5/15)	0.076 ^u
(t3-t4)		-	3 (-6/13)	-

^uMann-Whitney U test (Monte Carlo); ^fFriedman test (Monte Carlo); post-hoc test: Stepwise step-down comparisons; q1: percentile 25, q3: percentile 75; ^{All}Expresses significance for all periods, ^AExpresses significance compared to before prone (t1), ^BExpresses significance according to the 16th hour (t2), ^CExpress the significance according to the 36th hour (t3), ^DExpresses significance according to the 8th hour supine (t4) position, PaO₂/FiO₂: partial arterial oxygen pressure/fraction of inspired oxygen

Table 3. Complications of prone position

		Total	Group 1 (n=60)	Group 2 (n=60)	p-value
Edema, n (%)		104 (86.7%)	60 (100%)	44 (73.3%)	<0.001
	(+)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	(++)	13 (10.8%)	12 (20.0%)	1 (1.7%)	0.001
	(+++)	91 (75.8%)	48 (80.0%)	43 (71.7%)	0.286
Pressure ulcers, n (%)		67 (55.8%)	30 (50.0%)	37 (61.7%)	0.198
	Grade I	21 (17.5%)	8 (13.3%)	13 (21.7%)	0.230
	Grade II	23 (19.2%)	12 (20.0%)	11 (18.3%)	0.817
	Grade III	18 (15.0%)	8 (13.3%)	10 (16.7%)	0.799
	Grade IV	5 (4.2%)	2 (3.3%)	3 (5.0%)	1.000
In need of TPN, n (%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Retinal damage, n (%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Joint damage, n (%)		1 (0.8%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1.000
Nerve damage n (%)		1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1.000
Complications due to OTT, n (%)		2 (1.7%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	0.496
Complications due to CVP, n (%)		2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0.496

TPN: Total parenteral nutrition, OTT: orotracheal tube, CVP: central venous pressure catheter

Discussion

In this study; pre-prone, prone and post-prone (post-prone effect) values of blood gas parameters of C-ARDS patients who were applied standard prone position (16 hours) and prolonged prone position (36 hours) were compared (Figure 2). Significant improvement was observed in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaO_2 and SpO_2 values with prone positioning in both groups compared to pre-prone values, which was found to be compatible with the literature (4,7,17-21). It was calculated that the post-prone $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratios of the patients who were applied the prolonged prone position were significantly higher when compared to the patients who were applied the standard prone position (19). This improvement in the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio after the prone position has been shown in many studies and is defined as the post prone effect (19). It has been shown that the prolonged prone position during the epidemic is more beneficial than the standard prone position, in the early period in C-ARDS patients (7-11). In another study, standard prone (16 hours) and prolonged prone (36 hours) applied in C-ARDS patients were compared and it was observed that oxygenation improved significantly during the prone position (7).

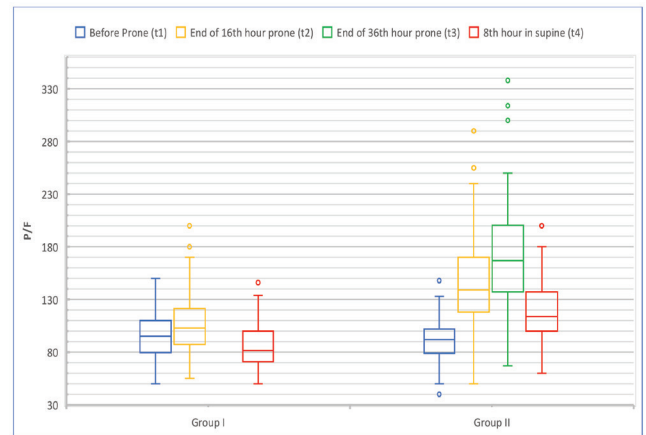


Figure 2. Change of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ values according to time zones
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: partial arterial oxygen pressure/fraction of inspired oxygen

Although there was no difference between the pre-prone and prone PaCO_2 values of the patients in the prolonged prone position and the patients in which the standard prone position was applied; the post-prone PaCO_2 values of the prolonged prone group were calculated as significantly lower. It is known that the prone position significantly reduces PaCO_2 in C-ARDS patients (22). However, this effect has been shown to be better with lengthening the prone position (17).

Although the patients in the prolonged prone group had better blood gas values, there was no significant difference between the two groups in terms of 28-day mortality when compared with the patients in the standard prone position ($p=0.831$). In similar studies, mortality was found to be lower in patients treated with prolonged prone compared to other patients (21,23,24). In some studies, as in this study, no difference in mortality was found between the patients who were applied the prolonged prone and the patients who were treated with the standard prone (25,26).

A significant difference was found between the median value of the prone positioning numbers of the standard prone position group and the prolonged prone position groups (6 vs. 4, respectively). It is thought that the application of prolonged prone position in this way can reduce the number of prone positioning, the workload of the hospital staff and the complications that may occur during the procedure (3,7).

There was no statistically significant difference in the incidence of pressure ulcers between the two groups ($p=0.198$), and 55.8% of the patients had pressure ulcers. It has been reported that pressure ulcers, the most common complication of prone positioning, are 56.9% in the standard prone position application and this rate is much higher than in the supine position (27,28). In patients with C-ARDS, the risk of pressure injury increases due to the application of prone positioning for long periods (>16 hours) (24,28). In a study, it was observed that there was no increase in the incidence of pressure ulcers in patients who applied the prolonged prone position (36 hours), and other complications of the prone position were not reported (7).

Edema (++) was observed in 12 (20%) patients in the standard prone group and in 1 (1.7%) patient in the prolonged prone group, which was statistically significant ($p=0.001$). Similarly, 9 patients (15%) who needed adrenaline in the standard prone group and 1 patient (1.7%) in the prolonged prone group were found to be statistically significant ($p=0.017$).

In this study, the need for TPN and retinal damage were not observed in the patients. Joint damage developed in one patient in the standard prone group and nerve damage in one patient in the prolonged prone group ($p=1.000$). It was observed that the OTT of 2 patients in the standard prone group was displaced, and the central catheter of 2 patients in the prolonged prone group was displaced ($p=0.496$). Complications such as temporary desaturations, dislocation of catheters and endotracheal tubes, accidental disconnection of the oxygen support system, retinal damage,

transient arrhythmias, ischemic neuropathy, gastric bloating, gastroesophageal reflux and vomiting with the application of the prone position have been reported in the literature (24).

There was no difference between the two groups in terms of patient demographic data. The patient characteristics of this study are similar to other studies (29,30).

With prolonged prone positioning, better blood gas exchange was observed in C-ARDS patients without harming the patients (pressure sore, retinal damage, joint damage, etc.).

Since there was no electronic recording system in the pandemic hospital where the study was conducted and the researchers were at high risk of contagiousness, mechanical ventilation parameters (PEEP, peak, plateau, respiratory frequency, delta pressure etc.) could not be recorded at the bedside. Therefore, mechanical ventilation support could not be evaluated.

Conclusion

It was observed that the improvement in blood gas parameters was better with the prolonged prone position in C-ARDS, and this effect lasted longer in the post-prone period. It has also been shown to be feasible and reasonably safe. It can be applied as a good option to reduce the risks that arises in every position change and to reduce the workload of healthcare workers, especially during the peak periods of the pandemic.

Ethics

Ethics Committee Approval: It was approved by the University of Health Sciences Turkey, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Ethics Committee with the decision number 2021-07-10 (date: 05.04.2021).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the relatives of all patients included in the study.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: T.Y., C.Ç., A.P., Concept: S.A., Z.Ç., Design: S.A., Y.T.Ş., Z.Ç., Data Collection and Process: T.Y., C.Ç., A.P., Analysis or Interpretation: S.A., Y.T.Ş., Z.Ç., Literature Search: T.Y., Y.T.Ş., Z.Ç., Writing: T.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

- Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0246318.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:934-43. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2020;180:1031.
- Walter T, Zucman N, Mullaert J, Thiry I, Gernez C, Roux D, et al. Extended prone positioning duration for COVID-19-related ARDS: benefits and detriments. *Crit Care* 2022;26:208.
- Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD008095.
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020;48:e440-69.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. (2017) Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:S280-8.
- Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, et al. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care* 2020;24:225.
- Petrone P, Brathwaite CEM, Joseph DK. Prone ventilation as treatment of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021;47:1017-22.
- Spinelli E, Kircher M, Stender B, Ottaviani I, Basile MC, Marongiu I, et al. Unmatched ventilation and perfusion measured by electrical impedance tomography predicts the outcome of ARDS. *Crit Care* 2021;25:192.
- Rasch S, Schmidle P, Sancak S, Herner A, Huberle C, Schulz D, et al. Increased extravascular lung water index (EVLWI) reflects rapid non-cardiogenic oedema and mortality in COVID-19 associated ARDS. *Sci Rep* 2021;11:11524.
- Shi R, Lai C, Teboul JL, Dres M, Moretto F, De Vita N, et al. COVID-19 ARDS is characterized by higher extravascular lung water than non-COVID-19 ARDS: the PiCCOVID study. *Crit Care* 2021;25:186.
- Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramírez OJ, Rodríguez SJ. The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva* 2015;39:359-72.
- ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
- Trayes KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS. Edema: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2013;88:102-10.
- Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016;43:585-97.
- Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care* 2021;25:128.
- Fossali T, Pavlovsky B, Ottolina D, Colombo R, Basile MC, Castelli A, et al. Effects of Prone Position on Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Matching in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Combined CT Scan/Electrical Impedance Tomography Study. *Crit Care Med* 2022;50:723-32.
- Oczenski W, Hörmann C, Keller C, Lorenz N, Kepka A, Schwarz S, et al. Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:54-61.
- Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1286-93.
- Behesht Aeen F, Pakzad R, Goudarzi Rad M, Abdi F, Zaheri F, Mirzadeh N. Effect of prone position on respiratory parameters, intubation and death rate in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:14407.
- Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, Taccone P, Conte V, Chiumello D, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:2727-33.
- Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, Hiller T, Oakes J, Bach J, et al. Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2021;49:490-502.
- Concha P, Treso-Geira M, Esteve-Sala C, Prades-Berengué C, Domingo-Marco J, Roche-Campo F. Invasive mechanical ventilation and prolonged prone position during the COVID-19 pandemic. *Med Intensiva* 2021;46:161-3.
- Page DB, Vijaykumar K, Russell DW, Gandotra S, Chiles JW, Whitson MR, et al. Prolonged Prone Positioning for COVID-19-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Pilot Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:685-7.
- Rezoagli E, Mariani I, Rona R, Foti G, Bellani G. Difference between prolonged versus standard duration of prone position in COVID-19 patients: a retrospective study. *Minerva Anestesiol* 2021;87:1383-5.
- Lucchini A, Bambi S, Mattiussi E, Elli S, Villa L, Bondi H, et al. Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients: A Retrospective Analysis of Complications. *Dimens Crit Care Nurs* 2020;39:39-46.
- Girard R, Baboi L, Ayzac L, Richard JC, Guérin C, Proseva trial group. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. *Intensive Care Med* 2014;40:397-403.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;28;395:1054-62.
- Tu Y, Yang P, Zhou Y, Wen X, Li Q, Zhou J, et al. Risk factors for mortality of critically ill patients with COVID-19 receiving invasive ventilation. *Int J Med Sci* 2021;18:1198-206.



© Sinem Çalışkan,
© Esra Akın,
© Mehmet Uyar

Effect of Music Therapy and Sound Isolation on the Comfort of Mechanically Ventilated Patients

Mekanik Ventilasyon Desteğinde Olan Hastalarda Müzik Terapi ve Ses İzolasyonunun Konfora Etkisi

Received/Geliş Tarihi : 14.12.2021
Accepted/Kabul Tarihi : 15.05.2023

Sinem Çalışkan
İzmir Katip Çelebi University Institute of Health Sciences, Department of Fundamentals of Nursing, İzmir, Turkey

Esra Akın
İzmir Katip Çelebi University Faculty of Health Sciences, Department of Fundamentals of Nursing, İzmir, Turkey

Mehmet Uyar
Ege University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Turkey

Sinem Çalışkan PhD Student, (✉),
İzmir Katip Çelebi University Institute of Health Sciences, Department of Fundamentals of Nursing, İzmir, Turkey

E-mail : caliskansnm@gmail.com

Phone : +90 542 277 12 58

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3912-6503

ABSTRACT Objective: This study was conducted experimentally to examine the effect of music therapy and sound isolation on the comfort of mechanically ventilated patients.

Materials and Methods: The study was conducted in the anesthesiology and reanimation intensive care unit of a university hospital between November 2019 and January 2020. Three different interventions were applied to n=24 patients who constituted the research sample. Each patient listened to Western Classical Music and Nihavend makam Turkish Classical Music separately for 60 minutes (min) and received an intervention of sound isolation for 60 min through a special headset. **Results:** The mean age of the patients participating in the study was 64.88±14.05. Of the patients, 66.7% were male, 79.2% were married, and 45.8% were illiterate. Patients' systolic and diastolic blood pressures, pulse rate, respiratory rate, Critical-Care Pain Observation Tool score, and scores on agitation and anxiety sub-dimensions of the American Association of Critical Care Nurses Sedation Assessment scale were influenced by Western Classical Music, Nihavend makam Turkish Classical Music, and sound isolation. No difference was found among the three different implementation interventions.

Conclusion: Music therapy and sound isolation interventions administered to mechanically ventilated patients positively affected the hemodynamic parameters of the patients and reduced the severity of pain perceived by the patients and the need for sedation. In this context, the most important finding of the study was that an intervention that eliminates noise in the intensive care environment for mechanically ventilated patients increases the comfort level of the patients. Another important and critical result of this research was that music therapy also acts as an intervention without noise stimuli.

Keywords: Mechanical ventilation, music therapy, sound isolation, patient comfort

ÖZ Amaç: Mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastalarda müzik terapi ve ses izolasyonunun konfora olan etkisini incelemek amacıyla deneysel olarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, Kasım 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini oluşturan n=24 hastaya üç farklı girişim uygulanmıştır. Her bir hastaya Klasik Batı Müziği ve Nihavent makamında olan Klasik Türk Müziği hastalara ayrı ayrı 60 dakika (dk) boyunca dinletirilmiş ve özel bir kulaklık aracılığıyla 60 dk boyunca hastalara ses izolasyonu uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 64,88±14,05, %66,7'sinin erkek, %79,2'sinin evli, %45,8'inin okur-yazar olmadığı saptanmıştır. Hastaların sistolik, diyastolik kan basıncı, nabız hızı, solunum hızı, Yoğun Bakım Ağrı Gözlem Aracı puanları ve Amerikan Yoğun Bakım Hemşireleri Birliği Sedasyon Değerlendirme ölçeği ajitasyon ve anksiyete alt boyutu puanları Klasik Batı Müziği, nihavent makamında olan Klasik Türk Müziği ve ses izolasyonu doğrultusunda etkilemiştir. Araştırmada uygulanan Klasik Batı müziği, nihavent makamında Klasik Türk müziği ve ses izolasyonu uygulamaları arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç: Mekanik ventilasyon desteğinde olan hastalara uygulanan müzik terapi ve ses izolasyonunun hastaların hemodinamik parametrelerini olumlu yönde etkilediği, hastaların algıladığı ağrı şiddetini ve sedasyon ihtiyacını azalttığı saptanmıştır. Bu bağlamda; çalışmanın en önemli bulgusu mekanik ventilasyon desteğinde olan hastalarda yoğun bakım ortamına ilişkin seslerin arındırıldığı bir girişimin hastaların konfor düzeyini artırdığıdır. Dolayısıyla müzik terapinin de sese bağlı uyarılardan arındırılmış bir girişim olarak belki de etki ettiği de diğer araştırmanın önemli ve kritik bir sonucudur.

Anahtar Kelimeler: Mekanik ventilasyon, müzik terapi, ses izolasyonu, hasta konforu



Introduction

Comprehensive medical treatments and nursing care are provided by supporting life-threatened individuals, complex medical devices are included, and the care-treatment process of patients is carried out with a team approach in intensive care units (1). Mechanical ventilation is an intervention to support patients in intensive care units to maintain breathing, ensure lung expansion, and facilitate anesthesia and sedation (2-4). However, in mechanically ventilated patients, many physiological and psychological problems that disrupt comfort, such as insomnia, agitation, pain, sensory overload, physical inactivity, noise, loneliness, weakness, and sensory deprivation emerge (5,6). Previous studies showed that pain, insomnia, endotracheal intubation and mechanical ventilation interventions, medication applications, medical device alarms, noises during care activities, phone sounds, and noise due to alarms reduce the comfort level and pain tolerance of the patients and increase anxiety (7-14).

Today, besides modern medicine, the use of complementary and integrative care therapies has increased considerably all over the world (15-19). The National Center for Complementary and Integrative Health has defined complementary and integrative treatment methods in four large groups. The most important and most frequently used application of mind-body medicine is music (20). The World Federation of Music Therapy defines music therapy as the design and use of music and/or musical elements by a trained music therapist to improve and increase a person's quality of life or maintain it at a good level (21). Music therapy, one of the complementary and integrative treatment methods used for years, is used in intensive care, surgery, psychiatry, obstetrics, pediatrics, oncology, and radiotherapy/chemotherapy process (22-28). It is also frequently used for the treatment of pain, anxiety, and insomnia which are among the symptoms that occur in other interventional diagnosis-treatment processes such as mechanical ventilation (29-33). Moreover, studies revealed that it has positive effects such as activating the immune system, increasing comfort, and decreasing the length of hospital stay (34,35).

All relevant studies revealed that the noise that negatively affects the comfort level of mechanically ventilated patients should be eliminated. Since music therapy, which is one of the complementary and integrative treatment methods, can be used in the management of many symptoms such as anxiety, pain, and sedation, it can be used as an active multi-perspective nursing intervention by nurses. There are many

international and national research results on the effect of different types of music on hemodynamic values, anxiety, pain, agitation stress, and comfort levels of mechanically ventilated patients and these results showed the positive effects of music. However, there is only one international study on sound isolation (2). This study will elucidate whether the music therapy administered to mechanically ventilated patients is effective as a result of the elimination of the noise arising from various sounds in the intensive care environment or due to its mechanism of action by applying the intervention of effective sound isolation. This research was carried out experimentally to examine the effect of music therapy and sound isolation on the comfort of mechanically ventilated patients.

Materials and Methods

An experimental research design with repeated measures was used. The study was conducted in the intensive care unit of a university hospital in İzmir. The sample size of the research was $n=24$ patients. Those who met the inclusion criteria between November 2019 and January 2020 constituted the sample. The inclusion criteria were as follows: being in the adult age group (18-85), no history of psychiatric or neurological disease diagnosis, having hemodynamic stability, no known hearing problems, having the same mechanical ventilator mode (spontaneous breathing is preserved during mechanical ventilation), having a Glasgow coma scale score of 9 and above, hospitalization at the anesthesiology and reanimation unit, having pain according to the "Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)", and being in need of sedation treatment according to the "American Association of Critical Care Nurses Sedation Assessment scale (AACNSAS)". The data were collected using the Patient Information Form consisting of 8 questions on descriptive and clinical characteristics, the Glasgow coma scale, the patient follow-up form in which patients' hemodynamic parameters at the 0th, 30th, and 60th minutes after the application and CPOT and AACNSAS scores were recorded, the CPOT, and AACNSAS. In the study, the patients were selected in accordance with the sampling criteria and each patient was included in the experimental and control groups. Each intervention group includes 24 patients. Then, written consent was obtained from the patients' relatives. Pain and anxiety experienced by the patients were evaluated and the relevant scale scores were determined. Research interventions were administered to the patients who met

the criteria of the study for one day. Through an MP4 player and earphones, each patient listened to the music of which the characteristics were determined by a music and rhythm specialist: Western Classical Music composed by Johann Sebastian Bach who is one of the pioneers of Baroque music, and Nihavend maqam Turkish Classical Music at 17-18 sound level. Sound isolation was applied through a special headphone. The order of the interventions to be applied to the patients was determined by randomization and each intervention was administered for 60 minutes in the determined order. The Patient Information Form was filled before the interventions. The patient follow-up form, CPOT, and AACNSAS were completed before starting each intervention (0th minute). Then, the patients received music and sound isolation interventions in the determined order. Hemodynamic values and scale scores of the patients were recorded at the 0th minute before the music therapy and sound isolation interventions, at the 30th minute of the intervention, and at the 60th minute after the interventions were completed.

Statistical Analysis

The research data were analyzed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 25.0 program. Descriptive statistical methods (number, percentage, mean, standard deviation) were used for the evaluation of the data.

For the analysis, the mean systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, respiratory rate, oxygen saturation, expiratory minute volume values, and CPOT and AACNSAS scores obtained as a result of music therapy and sound isolation interventions were calculated. Parametric tests were used in the statistical evaluations of the data. Analysis of variance was used in repeated measures for comparing more than two dependent groups and One-Way analysis of variance was used for comparing more than two independent groups. The Bonferroni pairwise comparison test was used to find the group creating the difference and was performed between 0th and 30th minutes, 0th and 60th minutes, and 30th and 60th minutes. Correlation analysis was used to test the correlation between continuous variables. The statistical significance was taken $p < 0.05$ in the confidence interval of 95%.

As a result of the analysis, $\alpha = 0.05$, the effect size was found to be 1,226 after the study, and after the study applied to 24 people, it was concluded that the power of the study was 0.999 with the post-hoc study.

Ethical and Research Approvals

The ethics approval of the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine (decision no: 49, date: 07.10.2019). The research was carried out after written permission was obtained from the clinic where the study was conducted. After the first interview held with the researchers, the patients' relatives were informed and their verbal and written consent was taken.

Results

Sample Characteristics

The mean age of the 24 patients participating in the study was 64.88 ± 14.05 . Of the patients, 66.7% were male, 79.2% were married and 45.8% were illiterate. The disease history of the patients participating in the study was examined. Accordingly, the most common disease was chronic obstructive pulmonary disease by 12.5%. The mean duration of mechanical ventilation support was 18.79 ± 20.64 days; the mean length of stay in the intensive care unit was 18.87 ± 20.57 days; the mean Glasgow coma scale score was 10.20 ± 1.38 (Table 1).

Effect of Music Therapy and Sound Isolation

As a result of the comparison of systolic blood pressure of the 24 patients participating in the study according to the intervention types and time, there was a statistically significant difference in the systolic blood pressure in terms of all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 19.709$ $p = 0.000^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 34.945$ $p = 0.000^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 49.979$ $p = 0.000^*$) ($p < 0.05$) but no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0^{\text{th}} \text{ min}} = 0.297$ $p = 0.744$, $F_{30^{\text{th}} \text{ min}} = 0.138$ $p = 0.871$, $F_{60^{\text{th}} \text{ min}} = 0.502$ $p = 0.607$) ($p > 0.05$) (Table 2).

As a result of the comparison of diastolic blood pressure of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was a statistically significant difference in the diastolic blood pressure in terms of all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 11.289$ $p = 0.000^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 13.194$ $p = 0.000^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 19.448$ $p = 0.000^*$) ($p < 0.05$) but no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0^{\text{th}} \text{ min}} = 0.091$ $p = 0.914$, $F_{30^{\text{th}} \text{ min}} = 0.043$ $p = 0.958$, $F_{60^{\text{th}} \text{ min}} = 0.914$ $p = 0.859$) ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 1. Distribution of patients according to descriptive and clinical characteristics

		n=24	%
Age ($\bar{x} \pm SD, 64.88 \pm 14.05$)	69 years and below	13	54.2
	70 years and above	11	45.8
Gender	Female	8	33.3
	Male	16	66.7
Educational status	Illiterate	11	45.8
	Primary school	8	33.3
	Secondary school and above	5	20.9
Marital status	Married	19	79.2
	Single/widowed	5	20.8
Duration of mechanical ventilation support ($\bar{x} \pm SD, 18.79 \pm 20.64$)	1-10 days	9	37.5
	11-20 days	7	29.2
	21 days and above	8	33.3
Length of stay in the intensive care unit ($\bar{x} \pm SD, 18.87 \pm 20.57$)	1-10 days	9	37.5
	11-20 days	7	29.2
	21 days and above	8	33.3
Glasgow coma scale score ($\bar{x} \pm SD, 10.20 \pm 1.38$)			
Total		24	100.0
SD: Standard deviation			

As a result of the comparison of pulse rate of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was a statistically significant difference in pulse rate in terms of all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 19.785$ $p=0.000^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 31.722$ $p=0.000^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 41.979$ $p=0.000^*$) ($p<0.05$) but no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.005$ $p=0.995$, $F_{30\text{th min}} = 0.016$ $p=0.984$, $F_{60\text{th min}} = 0.044$ $p=0.957$) ($p>0.05$) (Table 2).

As a result of the comparison of respiratory rate of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was a statistically significant difference in respiratory rate in terms of all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 24.863$ $p=0.000^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 14.134$ $p=0.000^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 14.511$ $p=0.000^*$) ($p<0.05$) but no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.317$ $p=0.729$, $F_{30\text{th min}} = 0.508$ $p=0.604$, $F_{60\text{th min}} = 0.203$ $p=0.817$) ($p>0.05$) (Table 2).

As a result of the comparison of oxygen saturation values of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was no statistically significant difference between the Western Classical Music and sound isolation interventions in terms of oxygen saturation values by time ($F_{\text{Western Classical Music}} = 1.302$ $p=0.282^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 0.418$ $p=0.661^*$) ($p<0.05$). A statistically significant difference was found in respiratory rates depending on time in the Turkish Classical Music intervention ($F_{\text{Western Classical Music}} = 3.671$ $p=0.033^*$) ($p<0.05$) but there was no statistically significant difference between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.044$ $p=0.957$, $F_{30\text{th min}} = 0.049$ $p=0.952$, $F_{60\text{th min}} = 0.256$ $p=0.775$) ($p>0.05$) (Table 2).

As a result of the comparison of expiratory minute volume of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was no statistically significant difference expiratory minute volume by time in the Turkish Classical Music intervention ($F_{\text{Turkish Classical Music}} = 3.642$ $p=0.056$) ($p>0.05$). A statistically significant difference was found in expiratory minute volume depending on time in the Western Classical Music and sound isolation interventions ($F_{\text{Western Classical Music}} = 7.903$ $p=0.006^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 4.549$ $p=0.026^*$) ($p<0.05$) but there was no statistically significant difference between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.129$ $p=0.880$, $F_{30\text{th min}} = 0.055$ $p=0.947$, $F_{60\text{th min}} = 0.053$ $p=0.949$) ($p>0.05$) (Table 2).

As a result of the comparison of CPOT scores of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was a statistically significant difference in CPOT scores in terms of all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 9.471$ $p=0.000^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 19.993$ $p=0.000^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 11.635$ $p=0.000^*$) ($p<0.05$) but no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.090$ $p=0.914$, $F_{30\text{th min}} = 0.464$ $p=0.631$, $F_{60\text{th min}} = 0.357$ $p=0.701$) ($p>0.05$) (Table 3).

As a result of the comparison of AACNSAS consciousness subdimension scores of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was no statistically significant difference in all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 1.000$ $p=0.376^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 1.000$ $p=0.376^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 1.000$ $p=0.376^*$) ($p>0.05$) and also no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.015$ $p=0.985$, $F_{30\text{th min}} = 0.000$ $p=1.000$, $F_{60\text{th min}} = 0.000$ $p=1.000$) ($p>0.05$) (Table 4).

Table 2. Change in patients' hemodynamic values according to intervention types and time

		Baseline (1)		30 th minute during the intervention (2)		60 th minute after the intervention (3)		F	p	Effect size	Bonferroni	
		\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD					
Systolic blood pressure	Western Classical Music	129.58	16.34	122.20	16.05	116.50	15.59	19.796	0.000*	0.463	1>2, 1>3, 2>3	
	Turkish Classical Music	126.37	17.36	121.87	15.66	115.25	14.35	34.945	0.000*	0.603	1>2, 1>3, 2>3	
	Sound isolation	129.83	18.24	124.12	16.28	119.54	15.78	49.979	0.000*	0.685	1>2, 1>3, 2>3	
	F	0.297		0.138		0.502						
	p	0.744		0.871		0.607						
Diastolic blood pressure	Western Classical Music	66.37	12.88	64.45	12.67	61.58	11.66	11.289	0.001*	0.329	1>2, 1>3, 2>3	
	Turkish Classical Music	64.87	12.11	63.66	12.15	61.87	11.84	13.194	0.000*	0.365	1>3, 2>3	
	Sound isolation	65.75	11.76	64.62	11.38	63.29	10.83	19.448	0.000*	0.458	1>2, 1>3, 2>3	
	F	0.091		0.043		0.914						
	p	0.914		0.958		0.859						
Pulse rate	Western Classical Music	94.20	13.47	91.66	14.68	90.62	13.62	19.785	0.000*	0.462	1>2, 1>3	
	Turkish Classical Music	94.54	14.00	90.95	13.78	89.50	13.04	31.722	0.000*	0.580	1>2, 1>3, 2>3	
	Sound isolation	94.16	13.85	91.29	12.51	90.00	12.90	41.979	0.000*	0.646	1>2, 1>3, 2>3	
	F	0.005		0.016		0.044						
	p	0.995		0.984		0.957						
Respiratory rate	Western Classical Music	20.79	3.98	19.37	4.20	18.87	3.89	24.863	0.000*	0.519	1>2, 1>3	
	Turkish Classical Music	19.91	3.46	18.37	3.13	18.25	2.99	14.134	0.000*	0.381	1>2, 1>3	
	Sound isolation	20.41	3.97	19.16	3.44	18.45	3.42	14.511	0.000*	0.387	1>2, 1>3	
	F	0.317		0.508		0.203						
	p	0.729		0.604		0.817						
Oxygen saturation	Western Classical Music	98.45	1.64	98.58	1.38	98.70	1.39	1.302	0.282	0.054	-	
	Turkish Classical Music	98.41	1.34	98.70	1.33	98.91	1.17	3.671	0.033*	0.138	3>1	
	Sound isolation	98.54	1.44	98.66	1.49	98.66	1.30	0.418	0.661	0.018	-	
	F	0.044		0.049		0.256						
	p	0.957		0.952		0.775						
Expiratory minute volume	Western Classical Music	9.10	2.35	8.72	2.25	8.40	2.16	7.903	0.006*	0.256	1>2, 1>3	
	Turkish Classical Music	8.75	2.36	8.61	2.23	8.45	2.21	3.642	0.056	0.137	-	
	Sound isolation	8.95	2.42	8.82	2.16	8.59	1.91	4.549	0.026*	0.165	2>3	
	F	0.129		0.055		0.053						
	p	0.880		0.947		0.949						

*p<0.05. SD: Standard deviation

Table 3. Change in patients' CPOT scores according to intervention types and time

		Baseline (1)		30 th Minute during the intervention (2)		60 th minute after the intervention (3)		F	p	Effect size	Bonferroni	
		\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD					
CPOT score	Western Classical Music	3.33	0.63	3.08	0.58	2.87	0.74	9.471	0.002*	0.292	1>2, 1>3	
	Turkish Classical Music	3.29	0.55	2.87	0.53	2.70	0.55	19.993	0.000*	0.464	1>2, 1>3	
	Sound isolation	3.37	0.82	3.04	1.12	2.83	0.81	11.635	0.000*	0.336	1>2, 1>3	
	F	0.090		0.464		0.357						
	p	0.914		0.631		0.701						

*p<0.05. CPOT: Critical-Care Pain Observation Tool, SD: standard deviation

Table 4. Change in patients' AACNSAS subdimension scores according to intervention types and time

		Baseline (1)		30 th minute during the intervention (2)		60 th minute after the intervention (3)		F	p	Effect size	Bonferroni	
		\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD					
Consciousness	Western Classical Music	2.13	0.81	2.08	0.79	2.08	0.79	1.000	0.376	0.043	-	
	Turkish Classical Music	2.16	0.81	2.12	0.79	2.12	0.79	1.000	0.376	0.042	-	
	Sound isolation	2.16	0.81	2.12	0.79	2.12	0.79	1.000	0.376	0.042	-	
	F	0.015		0.000		0.000						
	p	0.985		1.000		1.000						
Agitation	Western Classical Music	4.62	1.37	4.20	1.21	4.04	1.08	10.310	0.001*	0.310	1>2, 1>3	
	Turkish Classical Music	4.50	1.25	4.25	1.18	3.91	1.21	11.986	0.000*	0.343	1>3, 2>3	
	Sound isolation	4.41	1.47	4.25	1.45	4.04	1.26	5.590	0.017*	0.196	1>3	
	F	0.141		0.008		0.088						
	p	0.869		0.992		0.916						
Anxiety	Western Classical Music	2.08	0.58	2.08	0.58	1.95	0.46	3.286	0.046*	0.125	1>2, 1>3	
	Turkish Classical Music	2.04	0.55	1.87	0.61	1.75	0.53	6.496	0.003*	0.220	1>3	
	Sound isolation	2.20	0.65	2.04	0.69	1.91	0.58	6.496	0.003*	0.220	1>3	
	F	0.503		0.734		1.043						
	p	0.607		0.484		0.358						
Sleep	Western Classical Music	4.58	1.76	4.58	1.76	4.54	1.81	1.000	0.376	0.042	-	
	Turkish Classical Music	4.54	1.81	4.54	1.81	4.54	1.81	-	-	-	-	
	Sound isolation	4.54	1.81	4.54	1.81	4.54	1.81	-	-	-	-	
	F	0.004		0.026		0.000						
	p	0.996		0.974		1.000						
Patient-ventilator synchrony	Western Classical Music	1.79	0.83	1.70	0.69	1.70	0.68	2.091	0.135	0.083	-	
	Turkish Classical Music	1.79	0.77	1.70	0.69	1.70	0.69	2.091	0.135	0.083	-	
	Sound isolation	1.75	0.79	1.75	0.79	1.75	0.79	-	-	-	-	
	F	0.022		0.033		0.026						
	p	0.979		0.967		0.974						

*p<0.05. AACNSAS: American Association of Critical Care Nurses Sedation Assessment scale, SD: standard deviation

As a result of the comparison of AACNSAS agitation subdimension scores of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was a statistically significant difference in all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 10.310$ $p=0.001^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 11.986$ $p=0.000^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 5.590$ $p=0.017^*$) ($p<0.05$) but no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.141$ $p=0.869$, $F_{30\text{th min}} = 0.008$ $p=0.992$, $F_{60\text{th min}} = 0.088$ $p=0.916$) ($p>0.05$) (Table 4).

As a result of the comparison of AACNSAS anxiety subdimension scores of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was a statistically significant difference in all three intervention types ($F_{\text{Western Classical Music}} = 3.286$ $p=0.046^*$, $F_{\text{Turkish Classical Music}} = 6.496$ $p=0.003^*$, $F_{\text{Sound Isolation}} = 6.496$ $p=0.003^*$) ($p<0.05$) but no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.503$ $p=0.607$, $F_{30\text{th min}} = 0.734$ $p=0.484$, $F_{60\text{th min}} = 1.043$ $p=0.358$) ($p>0.05$) (Table 4).

As a result of the comparison of AACNSAS sleep subdimension scores of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was no statistically significant difference in all three intervention types ($F=1.000$ $p=0.376$) ($p>0.05$) and also no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.004$ $p=0.996$, $F_{30\text{th min}} = 0.026$ $p=0.974$, $F_{60\text{th min}} = 0.000$ $p=1.000$) ($p>0.05$) (Table 4).

As a result of the comparison of AACNSAS patient-ventilator subdimension scores of the patients participating in the study according to the intervention types and time, there was no statistically significant difference in all three intervention types ($F=2.091$ $p=0.135$) ($p>0.05$) and also no statistically significant difference was found between the intervention types ($F_{0\text{th min}} = 0.022$ $p=0.979$, $F_{30\text{th min}} = 0.033$ $p=0.967$, $F_{60\text{th min}} = 0.026$ $p=0.974$) ($p>0.05$) (Table 4).

Discussion

This research reveals the effect of music therapy and sound isolation in improving the comfort of mechanically ventilated patients.

Music therapy has been used as a therapeutic intervention since the middle of the 20th century and its clinical use has gradually increased in recent years. Noises at different levels arising from the nature of the intensive care environment reveal the necessity of sound isolation to improve the comfort area of patients. In this context, in

our study, music therapy and sound isolation were used as a nursing intervention to ensure relaxation, reduce anxiety, facilitate relaxation, reduce the need for sedation therapy, and improve comfort in patients.

In our study, it was seen that music therapy administered with both Turkish and Western Classical Music reduced the systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse rate, and respiratory rate values of the patients. On the other hand, the oxygen saturation value increased only with the Turkish Classical Music intervention and this increase demonstrated the relaxation of patients and stabilization of respiratory functions. When the literature was examined, it was seen that music therapy administered to mechanically ventilated patients provides a significant decrease in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse rate, and respiratory rate and increases the oxygen saturation value (29,36-40).

In our study, it was observed that the mean AACNSAS subdimension scores of patients who received music therapy and sound isolation tended to decrease with music therapy. In the evaluations of these subdimensions, the best state is expressed with 1 point and the worst state is expressed with 5 points. If the score obtained from each subdimension is less than 2, the patient's need for sedation decreases. Accordingly, in our study, it was seen that music therapy reduced the need for sedation in patients and positively affected the sedation levels. Yaman Aktaş and Karabulut (41) determined the effect of music therapy on sedation levels of mechanically ventilated patients using the Ramsay Sedation scale and found that music therapy reduced patients' sedation scores. Again, in a similar study conducted by Dijkstra et al. (42), it was determined that music therapy reduced the sedation levels of patients. Mateu-Capell et al. (2) observed in their study that there was no statistically significant difference in sedation levels (42).

In our study, it was observed that the mean CPOT scores of the patients who received music therapy and sound isolation interventions tended to decrease with music therapy and sound isolation interventions. In the study conducted by Aktaş and Karabulut (43) using the Behavioral Pain scale and CPOT, it was found that the pain scores of the individuals were high before the music application and that both pain scores in the intervention group decreased significantly at the end of 20-minute music therapy. Tan et al. (44) conducted a study to investigate the effectiveness of music therapy on pain, anxiety, and muscle tension levels of patients receiving burn treatment during dressing changes.

Patients received music therapy on two successive days and at the end of the study, it was found that there was a significant decrease in the pain level experienced during dressing change in patients who received music therapy (44). In a randomized controlled study by Gutgsell et al. (45), the intervention group listened to music for 20 minutes and the control group received no intervention. It was stated that there was a decrease in the perceived pain severity in the intervention group patients after the intervention (45). In a randomized controlled study conducted by Liu and Petrini (39), it was found that there was a significant decrease in the pain level as a result of a 30-minute music therapy applied to patients.

Implications and Recommendations for Practice

Music therapy and sound isolation methods should be used for mechanically ventilated patients as part of the complementary and integrative care applications and be included in nursing care since these interventions reduce anxiety, stress, tension, increase relaxation and blood circulation, provide hemostasis, improve the quality of life, increase the comfort level, and also have no side effect. These methods should be included in curricula of nursing education and in-service training of working nurses. Further studies should be conducted to demonstrate the effectiveness of sound isolation in a larger sample group and contribute to the literature.

Conclusion

In conclusion, music therapy and sound isolation interventions administered to mechanically ventilated patients positively affected the hemodynamic parameters of the patients and reduced the severity of pain perceived by the patients and the need for sedation. In this context, the most important finding of the study was that an intervention that eliminates the noise in the intensive care environment for mechanically ventilated patients increases the comfort level of the patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: The ethics approval of the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine (decision no: 49, date: 07.10.2019).

Informed Consent: After the first interview held with the researchers, the patients' relatives were informed and their verbal and written consent was taken.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.Ç., Concept: S.Ç., E.A., M.U., Design: S.Ç., E.A., M.U., Data Collection and Process: S.Ç., Analysis or Interpretation: S.Ç., E.A., M.U., Literature Search: S.Ç., E.A., M.U., Writing: S.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

- Olsen BF, Rustøen T, Valeberg BT. Nurse's Evaluation of a Pain Management Algorithm in Intensive Care Units. *Pain Manag Nurs* 2020;21:543-8.
- Mateu-Capell M, Arnau A, Juvinyà D, Montesinos J, Fernandez R. Sound isolation and music on the comfort of mechanically ventilated critical patients. *Nurs Crit Care* 2019;24:290-8.
- Saadatmand V, Rejeh N, Heravi-Karimooi M, Tadrissi SD, Zayeri F, Vaismoradi M, et al. Effect of nature-based sounds' intervention on agitation, anxiety, and stress in patients under mechanical ventilator support: a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2013;50:895-904.
- Kim T, Kim JS, Choi EY, Chang Y, Choi W II, Hwang JJ, et al. Utilization of pain and sedation therapy on noninvasive mechanical ventilation in Korean intensive care units: A multi-center prospective observational study. *Acute Crit Care* 2020;35:255-62.
- Uyar M, Korhan EA. Yoğun bakım hastalarında müzik terapinin ağrı ve anksiyete üzerine etkisi. *Agri* 2011;23:139-46.
- Efstathiou N, Vanderspank-Wright B, Vandyk A, Al-Janabi M, Daham Z, Sarti A, et al. Terminal withdrawal of mechanical ventilation in adult intensive care units: A systematic review and narrative synthesis of perceptions, experiences and practices. *Palliat Med* 2020;34:1140-64.
- Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. *Am J Crit Care* 2000;9:20-7.
- Adamson H, Murgu M, Boyle M, Kerr S, Crawford M, Elliott D. Memories of intensive care and experiences of survivors of a critical illness: an interview study. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:257-63.
- Hofhuis JGM, Spronk PE, van Stel HF, Schrijvers AJP, Rommes JH, Bakker J. Experiences of critically ill patients in the ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 2008;24:300-13.
- Kolcaba K, Dimarco MA. Comfort Theory and its application to pediatric nursing "The Relationship between Comfort and Adherence in Hemodialysis Patients" View project. *Pediatr Nurs* 2005;187-94.

11. Kolcaba K, Tilton C, Drouin C. Comfort theory: A unifying framework to enhance the practice environment. *J Nurs Adm* 2006;36:538-44.
12. Juang DF, Lee CH, Yang T, Chang MC. Noise pollution and its effects on medical care workers and patients in hospitals. *Int J Environ Sci Technol* 2010;7:705-16.
13. Pugh RJ, Jones C, Griffiths RD. The impact of noise in the intensive care unit. In: *Intensive Care Medicine: Annual Update 2007*. Springer New York 2007:942-9.
14. Topf M. Hospital noise pollution: an environmental stress model to guide research and clinical interventions. *J Adv Nurs* 2000;31:520-8.
15. Xue CCL, Zhang AL, Lin V, Da Costa C, Story DF. Complementary and alternative medicine use in Australia: A national population-based survey. *J Altern Complement Med* 2007;13:643-50.
16. Bodeker G, Kronenberg F. A public health agenda for traditional, complementary, and alternative medicine. *Am J Public Health* 2002;92:1582-91.
17. Yom YH, Lee KE. A comparison of the knowledge of, experience with and attitudes towards complementary and alternative medicine between nurses and patients in Korea. *J Clin Nurs* 2008;17:2565-72.
18. Quinn F, Hughes CM, Baxter GD. Reflexology in the management of low back pain: A pilot randomised controlled trial. *Complement Ther Med* 2008;16:3-8.
19. Morey JH. Integrative Reflexology: A Therapy Within a Naturopathic Nursing Practice. *Explor J Sci Heal* 2005;1:400-1.
20. National Center for Complementary and Integrative Health. Available from: URL: <https://www.nccih.nih.gov/>. Accessed: 2021, Feb 18.
21. World Federation of Music Therapy (WFMT). Available from: URL: <https://wfmt.info/>. Accessed: 2021, Feb 18.
22. Almerud S, Petersson K. Music therapy - A complementary treatment for mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2003;19:21-30.
23. Jacq G, Melot K, Bezou M, Foucault L, Courau-Courtois J, Cavelot S, et al. Music for pain relief during bed bathing of mechanically ventilated patients: A pilot study. *PLoS One* 2018;14:13:e0207174.
24. Chen YY. Single-session improvisational group music therapy in adult inpatient psychiatry: a pilot study of the therapist's experience. *Nordic Journal of Music Therapy* 2019:151-68.
25. Nussberger R. Short-term music therapy with in-patient high-risk pregnant women and their unborn child in the obstetric unit. *Nord J Music Ther* 2016;25:142.
26. Giordano F, Zanchi B, De Leonadis F, Rutigliano C, Esposito F, Brienza N, et al. The influence of music therapy on preoperative anxiety in pediatric oncology patients undergoing invasive procedures. *Arts Psychother* 2020:68.
27. Reimnitz L, Silverman MJ. A randomized pilot study of music therapy in the form of patient-preferred live music on fatigue, energy and pain in hospitalized adult oncology patients on a blood and marrow transplant unit. *Arts Heal* 2020;12:154-68.
28. Alcântara-Silva TR, de Freitas-Junior R, Freitas NMA, de Paula Junior W, da Silva DJ, Machado GDP, et al. Music Therapy Reduces Radiotherapy-Induced Fatigue in Patients With Breast or Gynecological Cancer: A Randomized Trial. *Integr Cancer Ther* 2018;17:628-35.
29. Wong HLC, Lopez-Nahas V, Molassiotis A. Effects of music therapy on anxiety in ventilator-dependent patients. *Hear Lung J Acute Crit Care* 2001;30:376-87.
30. Clark M, Isaacks-Downton G, Wells N, Redlin-Frazier S, Eck C, Hepworth JT, et al. Use of preferred music to reduce emotional distress and symptom activity during radiation therapy. *J Music Ther* 2006;43:247-65.
31. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Teno J, Connors AF, Desbiens N, et al. Outcomes and cost-effectiveness of ventilator support and aggressive care for patients with acute respiratory failure due to pneumonia or acute respiratory distress syndrome. *Am J Med* 2000;109:614-20.
32. Chlan L. Effectiveness of a music therapy intervention on relaxation and anxiety for patients receiving ventilatory assistance. *Hear Lung J Acute Crit Care* 1998;27:169-76.
33. McCaffrey RG, Good M. The Lived Experience of Listening to Music While Recovering from Surgery. *J Holist Nurs* 2000;18:378-90.
34. Marfil AH, Castro MM, Moline LG, Jaime SC, Guardado JL. 61 The Use of Music Therapy to Control Anxiety and Increase the Comfort of the Patient During the Treatment of Chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16:S22-3.
35. Lu Y, Liu M, Shi S, Jiang H, Yang L, Liu X, et al. Effects of stress in early life on immune functions in rats with asthma and the effects of music therapy. *J Asthma* 2010;47:526-31.
36. Korhan EA, Khorshid L, Uyar M. The effect of music therapy on physiological signs of anxiety in patients receiving mechanical ventilatory support. *J Clin Nurs* 2011;20:1026-34.
37. Loomba RS, Shah PH, Chandrasekar S, Arora R, Molnar J. Effects of music on systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate: A meta-analysis. *Indian Heart J* 2012;64:309-13.
38. Han L, Li JP, Sit JWH, Chung L, Jiao ZY, Ma WG. Effects of music intervention on physiological stress response and anxiety level of mechanically ventilated patients in China: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs* 2010;19:978-87.
39. Liu Y, Petrini MA. Effects of music therapy on pain, anxiety, and vital signs in patients after thoracic surgery. *Complement Ther Med* 2015;23:714-8.
40. Lee CH, Liu JT, Lin SC, Hsu TY, Lin CY, Lin LY. Effects of Educational Intervention on State Anxiety and Pain in People Undergoing Spinal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Pain Manag Nurs* 2018;19:163-71.
41. Yaman Aktaş Y, Karabulut N. The effects of music therapy in endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients. *Nurs Crit Care* 2016;21:44-52.
42. Dijkstra BM, Gamel C, van der Bijl JJ, Bots ML, Kesecioglu J. The effects of music on physiological responses and sedation scores in sedated, mechanically ventilated patients. *J Clin Nurs* 2010;19:1030-9.
43. Aktaş YY, Karabulut N. Relief of Procedural Pain in Critically Ill Patients by Music Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Complement Med Res* 2019;26:156-64.
44. Tan X, Yowler CJ, Super DM, Fratianne RB. The efficacy of music therapy protocols for decreasing pain, anxiety, and muscle tension levels during burn dressing changes: A prospective randomized crossover trial. *J Burn Care Res* 2010;31:590-7.
45. Gutsell KJ, Schluchter M, Margevicius S, Degolia PA, McLaughlin B, Harris M, et al. Music therapy reduces pain in palliative care patients: A randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:822-31.



© Erhan Özyurt,
© Hakan Parlak,
© Kerem İnanoğlu,
© Nilgün Kavrut Öztürk,
© Sadık Özmen

A Life-threatening Adverse Effect of Taurine-containing Energy Drink: Thrombocytopenia

Taurin İçeren Enerji İçeceğinin Hayatı Tehdit Eden Yan Etkisi: Trombositopeni

Received/Geliş Tarihi : 09.05.2023
Accepted/Kabul Tarihi : 30.11.2023

Erhan Özyurt, Kerem İnanoğlu, Nilgün Kavrut Öztürk,
Sadık Özmen
University of Health Sciences Turkey, Antalya Training
and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and
Reanimation, Antalya, Turkey

Hakan Parlak
İstinye University Bahçeşehir Liv Hospital,
Department of Anesthesiology and Reanimation,
Istanbul, Turkey

Erhan Özyurt Assoc. Prof, MD (✉),
University of Health Sciences Turkey, Antalya Training
and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and
Reanimation, Antalya, Turkey

E-mail : eozyurt@hotmail.com

Phone : +90 505 317 17 09

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1139-2313

ABSTRACT Due to the significantly increased consumption of energy drinks worldwide, reports of toxicity and adverse events related to these beverages are emerging in the literature. We report a 40-year-old male patient who consumed eight to ten cans (2000 to 2500 mL) of taurine-containing energy drinks per day during the two weeks prior to hospitalization. The patient applied at the hospital with loss of consciousness and in the physical examination, petechia is detected in whole body. Laboratory values except platelet count were normal. We applied the plasmapheresis with a platelet count of 1300 mm³. On the fourth day, we extubated the patient whose clinical findings improved. On the sixth day, we measured the platelet count was 136,000 mm³, and transferred the patient to the hematology service. In conclusion, clinicians need to be aware of any potential side effects from using energy drinks.

Keywords: Thrombocytopenia, taurine, energy drink

ÖZ Dünya çapında enerji içeceklerinin önemli ölçüde artan tüketimi nedeniyle, literatürde bu içeceklerle ilgili toksisite ve yan etki raporları ortaya çıkmaktadır. Hastaneye yatmadan önceki iki hafta boyunca günde sekiz ile on kutu (2000 ile 2500 mL) taurin içeren enerji içeceği tüketen 40 yaşında bir erkek hastayı sunuyoruz. Hastaneye bilinç kaybı ile başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde tüm vücutta peteşi saptandı. Trombosit sayısı dışındaki laboratuvar değerleri normaldi. 1300 mm³ trombosit sayısı ile plazmaferez uyguladık. Dördüncü gün klinik bulguları düzelen hastayı ekstübe ettik. Altıncı gün trombosit sayımızı 136.000 mm³ olarak ölçtük ve hastayı hematoloji servisine sevk ettik. Sonuç olarak, klinisyenlerin enerji içeceklerini kullanmanın olası yan etkilerinin farkında olmaları gerekir.

Anahtar Kelimeler: Trombositopeni, taurin, enerji içeceği

Presented in: This case report was presented as a poster at the 1st international and 24th National Multidisciplinary Clinical Toxicology Congress on May 25-27, 2019.

Introduction

In recent years, there has been a significant increase in the consumption of energy drinks that usually contain caffeine, taurine, vitamins, and sometimes other ingredients such as guarana, ginseng, etc. (1). As this increase is worldwide, there have been reports published of adverse events such as central nervous system (CNS) toxicity, hemodynamic instability, and acute kidney failure (1,2). However, reports

of thrombocytopenia induced by taurine-containing energy drinks are rare (3).

Thrombocytopenia, a pathological state with potentially fatal results, may be caused by various mechanisms, some of which are decreased production in the bone marrow, increased peripheral degradation, and deposition in the spleen (3). Several medications including non-steroid anti-inflammatory drugs, and antibiotics such as sulfonamides can cause thrombocytopenia via these mechanisms.



Taurine, an antioxidant and energizing substance that is commonly present in energy drinks, has a chemical structure similar to that of sulfonamides and has been related to thrombocytopenia (3). Thus, the case is here reported of a patient with thrombocytopenia who consumed eight to ten cans (2000-2500 mL) of energy drinks per day in the two weeks prior to administration.

Case Report

A 40-year-old male with no underlying diseases was admitted to the emergency department with a sudden loss of consciousness. Physical examination showed petechiae in whole body. On neurological examination, the Glasgow coma scale score was 10, and the patient was agitated, uncooperative, and disoriented. Laboratory analyses showed severe thrombocytopenia with a platelet count of 1300 mm^3 , while other values were normal. The cranial computed tomography scan revealed nothing abnormal. The patient was admitted to the intensive care unit (ICU).

In ICU, respiratory and hemodynamic parameters were observed to be stable. The dexmedetomidine infusion was initiated for sedation. Following a detailed investigation, it was learned that the patient had consumed eight to ten cans of energy drinks per day in the two weeks preceding hospitalization.

On the second day in ICU, electroencephalogram (EEG) and cranial magnetic resonance imaging (MRI) examinations were applied. The EEG showed a slightly diffuse cerebral dysfunction, and the MRI showed hyperintense signal abnormalities in the putamen, lentiform, and left caudate nuclei. These findings were thought to be due to toxic involvement or metabolic disorders. Diffuse schistocytes were observed in the peripheral blood smear test. Therefore, plasmapheresis was applied for an initial diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). The patient was then endotracheally intubated and mechanically ventilated due to worsening symptoms and loss of consciousness. The hemodynamic parameters remained stable following intubation.

On the third day, plasmapheresis was continued and the platelet count increased to $49,000 \text{ mm}^3$. No bacteria were detected in the blood, urine, and tracheal culture tests. The patient was weaned off mechanical ventilation and was subsequently extubated as he regained consciousness and the clinical manifestations regressed on the 4th day in ICU. On

the sixth day, the patient was transferred to the hematology ward with a platelet count of $136,000 \text{ mm}^3$.

Discussion

Together with the increasing consumption of energy drinks worldwide, there has been an increase in reports in the literature of adverse events. These adverse events associated with energy drink consumption are mostly related to caffeine content (4). A bottle/can of energy drink may contain up to 300 mg of caffeine, whereas even 50 mg of caffeine can induce tachycardia and agitation (2). Furthermore, caffeine overdose can cause palpitations, hypertension, diarrhea, CNS stimulation, nausea-vomiting, marked hypocalcemia, metabolic acidosis, convulsion, and even death (4,5).

Energy drinks also contain several substances including guarana, taurine, glucuronolactone, and B vitamins other than caffeine. The acute and long-term effects of these substances are not well known, and reports regarding adverse health effects related to these ingredients are few (3).

Impairment in endothelial function plays an important role in the pathogenesis of TTP. Worthley et al. (6), in their study on 50 volunteers, detected endothelial dysfunction and platelet aggregation in subjects after energy drink intake. In addition, in the study by Khayyat et al. (7), they found a decrease in thrombocytopenia, platelet aggregation, and endothelial function in mice given energy drinks for more than two weeks.

Moreover, sulfonamide-type antibiotics causing thrombocytopenia and taurine have similar chemical structures. For this reason, it is claimed that the development of thrombocytopenia after a high intake of an energy drink is due to the taurine substance in its content (3). But, studies investigating taurine on platelets and the plasma coagulation system, have produced conflicting results. Miglis et al. (8) showed that high concentrations of taurine prolonged thrombin time by 9%, and inhibited platelet aggregation by 10%. Santhakumar et al. (9) showed that taurine inhibits platelet hyperactivity in platelet-rich plasma. In contrast, Spohr et al. (10) failed to show any effect of taurine on platelet aggregation in overweight pre-diabetic males.

In the current case, the patient with thrombocytopenia and CNS toxicity had consumed eight to ten cans (2000-2500 mL) of energy drinks per day in the two weeks prior to

hospital admission. The neurological signs of the patient were thought to be caused by caffeine, whereas thrombocytopenia was attributed to taurine consumption. Both the absence of another cause to explain the thrombocytopenia in the patient and the regression of thrombocytopenia with the discontinuation of energy drinks containing taurine support our opinion.

The time to reach peak concentration after oral intake of taurine is 1.5 hours. The plasma elimination half-life is one hour. However, as the amount of taurine taken orally increases, the time to reach maximum concentration becomes longer (11). Therefore, it would be more appropriate to monitor patients in the ICU when taking substances containing high doses of taurine.

In the literature, there is no specific antidote or treatment for energy drinks, and particularly for the substances they contain (such as caffeine, taurine, etc.). When confronted with such intoxications, symptomatic treatment and standard ICU practices can be effective. Therefore, we administered symptomatic treatment to our patient and additionally applied plasmapheresis therapy for TTP. With these treatments, we observed an improvement in the patient's symptoms starting from the fourth day. On the sixth day, our patient was transferred from the ICU to the hematology ward.

As the consumption of energy drinks increases, so there is a growing number of reports regarding the potential adverse effects of their ingredients. Clinicians need to be aware of any potential side effects from using energy drinks. We reported the case of thrombocytopenia that occurred as a result of abuse of taurine-containing energy drinks. Studies on volunteers related to energy drinks may be a guide to enlighten the side effects.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent required for the case report as obtained from the patient.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Ö., H.P, K.I., Concept: E.Ö., Design: E.Ö., Data Collection and/or Processing: E.Ö., H.P, K.I., N.K.Ö., S.Ö., Analysis and/or Interpretation: E.Ö., H.P, K.I., N.K.Ö., S.Ö., Literature Search: E.Ö., H.P, K.I., N.K.Ö., S.Ö., Writing: E.Ö., H.P, K.I., N.K.Ö., S.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

- Mora-Rodriguez R, Pallares JG. Performance outcomes and unwanted side effects associated with energy drinks. *Nutr Rev* 2014;72:108-20.
- Gunja N, Brown JA. Energy drinks: health risks and toxicity. *Med J Aust* 2012;196:46-9.
- Pasin F, Porro E, Frattini F, Vescovi P, Franchini M, Sansoni P. Thrombocytopenia induced by a taurine-containing energy drink: an adverse reaction to herbal medicine. *Ital J Med* 2014;8:259-61.
- Breda JJ, Whiting SH, Encarnação R, Norberg S, Jones R, Reinap M, et al. Energy drink consumption in europe: a review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. *Front Public Health* 2014;14:2:134.
- Kerrigan S, Lindsey T. Fatal caffeine overdose: two case reports. *Forensic Sci Int* 2005;153:67-9.
- Worthley MI, Prabhu A, De Sciscio P, Schultz, C, Sanders P, Willoughby SR. Detrimental effects of energy drink consumption on platelet and endothelial function. *Am J Med* 2010;123:184-7.
- Khayyat LI, Essawy AE, Al Rawy MM, Sorour JM. Comparative study on the effect of energy drinks on haematopoietic system in Wistar albino rats. *J Environ Biol* 2014;35:883-91.
- Miglis M, Wilder D, Reid T, Bakaltcheva I. Effect of taurine on platelets and the plasma coagulation system. *Platelets* 2002;13:5-10.
- Santhakumar AB, Linden MD, Singh I. Taurine in lower concentration attenuates platelet activity. *Food Public Health* 2012;2:58-64.
- Spoehr C, Brøns C, Winther K, Dyerberg J, Vaag A. No effect of taurine on platelet aggregation in men with a predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2005;16:301-5.
- Surai PF, Earle-Payne K, Kidd MT. Taurine as a Natural Antioxidant: From Direct Antioxidant Effects to Protective Action in Various Toxicological Models. *Antioxidants* 2021;10:1876.