

2021 Uluslararası Sağlık Çalışanları Yılı...

Ceyhan MOLLA



**Kurucu, İmtiyaz Sahibi ve Baş Editör /  
Founder, Franchise Owner and Editor in Chief**

Doç. Dr. Mehmet Yekta Öncel  
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları - Neonatoloji  
E-mail: dryekta@gmail.com  
Orcid: 0000-0003-0760-0773

**Editörler / Editors**

Prof. Dr. Servet Akar  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
İç Hastalıkları - Romatoloji  
E-mail: servet.akar@gmail.com  
Orcid: 0000-0002-3734-1242

Prof. Dr. Berna Dirim Mete  
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Radyoloji  
E-mail: berna.dirim@idu.edu.tr  
Orcid: 0000-0002-2380-4197

Doç. Dr. Banu İşbilen Başok  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /  
Tıbbi Biyokimya  
E-mail: drisbilen@yahoo.com  
Orcid: 0000-0002-1483-997X

Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /  
Kadın Hastalıkları ve Doğum - Perinatoloji  
E-mail: gursoypala@yahoo.com  
Orcid: 0000-0003-1569-4474

**Yönetim Yeri / Administrative Office**

İzmir Buca Seyfi Demirsoy EAH,  
Başhekimlik, Buca/İzmir  
Tel: +90-232-452 66 66  
E-mail: forbestipdergisi@gmail.com

**Grafik tasarım / Graphic design**

Selma Arslan  
s.arslan@logos.com.tr

**Yayın Koordinatörü / Publication Coordinator**

Hira Gizem Fidan  
h.fidan@logos.com.tr

**Yayın sekreteri / Publication assistant**

Hilal Karakaya  
h.karakaya@logos.com.tr

**Yayın Türü:** Yaygın Süreli

**Yayınevi / Publisher**

LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.  
Yıldız Posta Cad. Sınan Apt. No. 36 D. 63/64 34349  
Gayrettepe-İstanbul

**Tel** : (0212) 288 05 41  
**Faks** : (0212) 211 61 85  
**E-mail** : logos@logos.com.tr  
**web** : www.logosyayincilik.com

**2021**

**Cilt / Volume: 2**

**Sayı / Issue: 1**

Forbes Tıp Dergisi, İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin yaygın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayımlanan açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

**Yayın politikaları ve yazım rehberine [www.forbestip.org](http://www.forbestip.org) adreslerinden ulaşılabilir.**

Forbes Journal of Medicine is the publication of İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital.

It is published three times a year (April, August, December)  
FJM is an open access, free and pre-reviewed Journal

It is indexed by the Turkey Citation Index.

**You can reach publication policies and writing guide from [www.forbestip.org](http://www.forbestip.org)**

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Forbes Dergisine 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 Forbes. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

### Editör Yardımcıları / Editorial Assistants

Doç. Dr. Hakan Gülmez  
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
/ Aile Hekimliği  
E-mail: hakan.gulmez@idu.edu.tr  
Orcid: 0000-0001-5467-3743

Dr. Öğr. Üyesi Esra Duğral  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Göğüs Hastalıkları - Fizyoloji  
E-mail: esra.dugral@deu.edu.tr  
Orcid: 0000-0001-9783-7752

Dr. Öğr. Üyesi M. Burak Öztop  
Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Genel Cerrahi  
E-mail: burakoztop@yahoo.com  
Orcid: 0000-0003-2713-6381

Dr. Öğr. Üyesi Oktay Ulusoy  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Çocuk Cerrahisi  
E-mail: oktay.ulusoy@deu.edu.tr  
Orcid: 0000-0002-0992-8724

Uzm. Dr. Mustafa Küçük (Yazı İşleri Müdürü)  
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Acil Tıp  
E-mail: mustafa.kucuk8@saglik.gov.tr  
Orcid: 0000-0002-2699-1231

### Dil Editörleri / Language Editors

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Gülhane Tıp Fakültesi / Fizyoloji  
E-mail: ahu@pakdemirli.com

Dr. Gürkan Kazancı  
Ümit Özkan

### Biyostatistik Danışmanı / Biostatistics Consultant

Doç. Dr. Ferhan Elmalı  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Biyoistatistik  
E-mail: elmaliferhan@yahoo.com

### Yayın Sekreteri / Publication Secretary

Gül Aslan  
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Eğitim Birimi  
E-mail: gul.aslan2@saglik.gov.tr

**Uzm. Dr. Hüseyin Acar**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Acil Tıp

**Prof. Dr. Murat Aksun**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon

**Doç. Dr. Saliha Aksun**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

**Prof. Dr. Ayşe Berna Anıl**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Yoğun Bakım

**Prof. Dr. Murat Anıl**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

**Doç. Dr. Melda Apaydın**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Radyoloji

**Uzm. Dr. Cenk Sinan Atalay**  
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi /  
Kalp Damar Cerrahisi

**Doç. Dr. Yeliz Çağan Appak**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

**Doç. Dr. Arzu Latife Aral**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / İmmünoloji

**Dr. Öğr. Üyesi Pınar Ayvat**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon

**Prof. Dr. Maşallah Baran**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

**Dr. Öğr. Üyesi Aysel Başer**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Tıp Eğitimi

**Prof. Dr. Erem Kaan Başok**  
İzmir Ekonomi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Üroloji

**Doç. Dr. Merve Gürsoy Bulut**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Radyoloji

**Dr. Öğr. Üyesi Başak Büyük**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Histoloji-Embriyoloji

**Doç. Dr. Hafize Öztürk Can**  
Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi / Ebelik Bölümü

**Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat**  
Ankara Şehir Hastanesi /  
Neonatoloji

**Doç. Dr. Gönül Çatlı**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

**Doç. Dr. Mehmet Nevzat Çizmeçi**  
Toronto Üniversitesi Çocuk  
Hastanesi, Kanada / Neonatoloji

**Öğretim Görevlisi İstemihan Çoban**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Anatomi

**Prof. Dr. Belde Kasap Demir**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Nefroloji -  
Çocuk Romatoloji

**Prof. Dr. Can Duman**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

**Prof. Dr. Bumin Nuri Dündar**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

**Prof. Dr. Nihal Olgaç Dündar**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

**Uzm. Dr. Rahmi Gökhan Ekin**  
Foça Devlet Hastanesi / Üroloji

**Doç. Dr. Umud Elboğa**  
Gaziantep Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Nükleer Tıp

**Doç. Dr. Kayı Eliaçık**  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları

**Doç. Dr. Mustafa Emiroğlu**  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Genel Cerrahi

**Prof. Dr. Ömer Erdeve**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Neonatoloji

**Prof. Dr. Kıvanç Ergen**  
İzmir Demokrasi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Biyofizik

**Doç. Dr. Pınar Gençpınar**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

**Dr. Öğr. Üyesi Gamze Gökcalp**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

**Doç. Dr. Salih Gözmen**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi / Çocuk Hematoloji

**Doç. Dr. Serhat Gür**

*Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Genel Cerrahi*

**Uzm. Dr. Erkan Güvenç**

*İzmir İl Sağlık Müdürlüğü /  
Acil Tıp*

**Dr. Öğr. Üyesi Güven Güvendi**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Tıbbi Fizyoloji*

**Doç. Dr. Fatma Aslı Hapa**

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Dermatoloji*

**Doç. Dr. Muhammet Ali Kanık**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*

**Doç. Dr. Cem Karadeniz**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Çocuk Kardiyoloji*

**Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları*

**Dr. Öğr. Üyesi Müge Karakayalı**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Mikrobiyoloji*

**Hm. Özden Karakoç**

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Eğitim Hemşireliği*

**Doç. Dr. Ömer Kartı**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Göz Hastalıkları*

**Prof. Dr. Derya Özer Kaya**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi / Fizyoterapi*

**Dr. Selahattin Keskindemirci**

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi*

**Dr. Öğr. Üyesi Osman Hasan Tahsin Kılıç**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*

**Dr. Öğr. Üyesi Melis Köse**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Çocuk Metabolizma Hastalıkları*

**Dr. Osman Nuri Kurt**

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi*

**Doç. Dr. Esra Meltem Koç**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Aile Hekimliği*

**Prof. Dr. Barış Önder Pamuk**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
İç Hastalıkları - Endokrinoloji*

**Doç. Dr. Zeynep Sofuoğlu**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Halk Sağlığı*

**Prof. Dr. Esra Arun Özer**

*Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji*

**Hm. Merdiye Öztürk**

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Sağlık Bakım Hizmetleri*

**Doç. Dr. Burak Cem Soner**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Tıbbi Farmakoloji*

**Doç. Dr. Melih Kaan Sözmen**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Halk Sağlığı*

**Doç. Dr. Nimet Şenoğlu**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /  
Yoğun Bakım*

**Prof. Dr. Mehmet Şenoğlu**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /  
Nöroşirürji*

**Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Tıbbi Mikrobiyoloji*

**Dr. İbrahim Tuğlu**

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi*

**Prof. Dr. Tuba Tuncel**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Çocuk Alerji ve İmmünoloji*

**Doç. Dr. Turgay Turan**

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi / Üroloji*

**Prof. Dr. Murat Ulukuş**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Kadın Hastalıkları ve Doğum*

**Prof. Dr. Ayşe Gülden Diniz Ünlü**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Tıbbi Patoloji*

**Doç. Dr. Umut Varol**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
İç Hastalıkları - Onkoloji*

**Doç. Dr. Sadık Yurttutan**

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi /  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji*

**Doç. Dr. Şefik Kaan Yücel**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /  
Anatomi*

Forbes Tıp Dergisi'nde daha önce başka bir yerde yayınlanmamış, hakem değerlendirmesinde olmayan ve Dergi Yayın Kurulu ve Danışma Kurulu tarafından değerlendirilerek uygun bulunan yazılar basılır. Yayınlanan yazı ve resimlerin tüm hakları dergiye aittir. Dergiden alıntı yapıldığı takdirde dergi kaynak olarak belirtilmelidir. Dergimiz Türkiye Atıf Dizininde indekslendiğinden makaleler hazırlanırken, dizinde yer alan diğer ulusal dergilerden atıf yapılması önerilmektedir ([www.atifdizini.com](http://www.atifdizini.com)).

Buna bağlı olarak makalelerinizde yer alan anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (Türkiye Bilim Terimleri: MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelimeler dizinidir) seçilmesi gerekmektedir.

**Araştırma makaleleri;** Bu bölümde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanında yapılan temel veya klinik araştırmalara ilişkin çalışmalar yer almaktadır. Bu makaleler randomize kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanımlayıcı çalışmalar, tanısıl doğruluk çalışmaları, sistematik incelemeler ve meta-analizler, randomize olmayan davranışsal ve halk sağlığı müdahale denemeleri, deneysel hayvan denemeleri veya diğer herhangi bir klinik veya deneysel çalışmayı içerebilir. Bu tür yazılar 3500 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Araştırma makaleleri yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimededen oluşmalı), Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar

**Derleme;** Güncel ve gereksinime yönelik konularda, ulusal ve uluslararası literatür kullanılarak konu ile ilgili tartışmaların ve yazar/yazarların görüşlerinin ortaya konduğu çalışmalardır. Bu tür yazılar 5000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Derleme yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimededen oluşmalı), Giriş, Konu ile ilgili başlıklar ve Kaynaklar

**Olgu Sunumu;** Nadir görülen, tanı, tedavi ve bakımda farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla desteklenmiş olmalıdır. Bu tür yazılar 2000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Olgu sunumu yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 150 kelimededen oluşmalı), Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar

**Editöre Mektup;** Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazılar 1000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

Dergiye gönderilen yazılar Microsoft Word programında, her sayfa yanında 2,5 cm boşluk bırakılarak, Times New Roman 12 punto yazı karakterinde ve 2 satır aralığında yazılmalıdır. Sayfa numaraları metnin başladığı sayfadan başlayarak sağ alt köşede belirtilmelidir. Araştırma makaleleri ve derleme 30, olgu sunumları 15 sayfayı geçmemelidir.

Yazılar; <http://www.journalagent.com/forbes> internet adresinden online olarak sisteme yüklenebilir. Sorumlu yazarın "Telif Hakkı Onay Formu"nu doldurup, imzalayarak yazı ile göndermesi gerekmektedir.

## Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

- Başlık sayfası:** Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların ad-soyadları, unvanları, çalıştıkları kurum ve adresleri, iletişimden sorumlu yazarın adı, telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir. Başka yerde yayınlanmamış olduğu, bildiri olarak sunulmuş ise bilgisi, çalışmayı destekleyen herhangi bir birim varsa bu sayfaya yazılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Bu bilgiler ana metin dosyasının içine koyulmaz.
- Özet ve anahtar kelimeler:** Türkçe makaleler İngilizce özet, İngilizce makaleler Türkçe özet içermelidir. Özette kısaltma kullanılmamalıdır. Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'e ve Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Yüklenen ana metin dosyasının içine koyulmaz.
- Ana metin:** Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma ve kaynaklar bölümleri olmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular, tartışma ve kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Bu bölümde yazar ve kurum adı belirten ifade bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek bu bölümün sonunda ayrıca yazılmalıdır.
- Kaynaklar:** Kaynaklar Vancouver stiline uygun yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Kaynak yazımında aşağıda belirtilen kurallara dikkat edilmelidir. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra üst simge olarak belirtilmelidir. Örnek.<sup>1</sup>, Örnek.<sup>1,2</sup>, Örnek.<sup>2-5</sup> Dergilerin adları Index Medicus'da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır. Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir. Yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç isimden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

## ÖRNEKLER

### Dergi:

Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir.

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015;35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

Eğer yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk üç yazar belirtilir.

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

Makalenin DOI numarası yok ise internet ulaşım adresi verilir.

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full>.

pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0

*Dergi eki (Supplement):*

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

*Kitaplar:*

- Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

*Editör bilgisi var ise:*

- Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2<sup>nd</sup> ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

*Kitap içi bölüm:*

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

*Çeviri kitap:*

- Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

*Çeviri kitap bölümü:*

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Öğüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

*Elektronik kitap:*

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

*Elektronik rapor/doküman:*

- World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1<sup>st</sup> ed. France; 2008. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO\\_IER\\_PSP\\_2008.04\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf)
- İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: [http://www.ihsm.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G\\_13082007\\_1.pdf](http://www.ihsm.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf)

*Tezler:*

- Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.
- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

- Tablolar:** Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, makale içindeki geçiş sırasına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı, metinde parantez içinde gösterilmeli, kısa-öz bir başlık taşımalıdır. Tablo numarası ve başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.
- Resimler ve şekiller:** Metin içinde kullanım sıralarına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Dijital kamera ile çekilmiş fotoğraflar en az 300 dpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır. Her resim ve şekil ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, gönderme formuna uygun olarak yazının ekleri olarak gönderilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları: Alt yazılar ana metinde kaynaklardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boyu/yöntem ve orijinal büyütme bildirilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve harfler tanımlanmalıdır.
- Etik Kurul Onayı, Çıkar Çatışması, Finansal Destek, Hasta Onamı ve Yazar Katkısı:** Bu bölümler yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.
- Teşekkür Bölümü:** Bu bölüm yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

**Kaynakça, Gönderme ve Atıf Kontrolü**

Bilimsel araştırmalar daha önce yapılmış olan çalışmaların üzerine geliştirilir. Yapılan çalışmalarda daha önce yapılmış çalışmalara belirli kurallar çerçevesinde gönderme ve atıf yapılarak kaynak gösterilir. Bilimsel çalışmalarda bilerek ya da bilmeyerek yapılan hatalar çalışmanın ve yayının güvenilirliğini zedelemektedir.

Forbes Tıp Dergisi yayın etiği kapsamında değerlendirme sonucu kabul edilen çalışmaların gönderme ve atıflarının doğru ve eksiksiz verilmesini zorunluluk olarak görmektedir. Bu kapsamda her çalışma kabul edildikten sonra yayın kurulunun uygun bulduğu bir firma tarafından kaynakça, gönderme ve atıf kontrolünden geçirilir. Gerçekleştirilen kontrolün maddi sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

Kabul edilen çalışmaların kaynakça, gönderme ve atıf kontrolü Türkçe ve İngilizce tam metin için aşağıdaki adımlarda yapılmaktadır:

- Kaynakça Vancouver Kaynak Gösterme Kurallarında yer alan usul ve esaslara uygun olarak düzenlenir.
- Kaynakçada yer alan her bir atıfa ait metin içi göndermelerin usul ve esaslara göre verilip verilmediği kontrol edilir, hatalı olanlar düzeltilir.
- Metin içi göndermelerin atıfları kontrol edilir. Eksik olanlar yazarlardan talep edilir, hatalı olanlar düzeltilir.

Türkçe tam metin için Türkçe, İngilizce metin için İngilizce kaynak gösterme usul ve esasları dikkate alınır.

**Mizanpaj ve Dizgi İşlemleri**

Forbes Tıp Dergisi makalelerin şekilsel bütünlüğü, okunabilirliği ve standartlar gereği tek tip ve eksiksiz bir sayfa düzeni ile baskı biçimini zorunlu kılar. Bu bağlamda intihal denetimi ve kaynakça düzenlemesi tamamlanan çalışmaların sayfa düzeni ve dizgisi yayın kurulunun uygun bulduğu bir firma tarafından gerçekleştirilir.

**DOI Numarasının Verilmesi**

Digital Object Identifier (DOI) elektronik ortamda yayınlanan her çalışmanın tanımlanmasına ve erişilmesine olanak sağlayan benzersiz bir erişim numarasıdır. Forbes Tıp Dergisi'nde yayınlanan veya erken görünümdeki her çalışma için DOI numarası verilmesi zorunludur.

Kabul aşamasından sonra intihal denetimi, kaynakça kontrolü ve baskı hali hazırlanan çalışmalara yayın kurulu tarafından DOI numarası verilir.

## Erken Baskı

Forbes Tıp Dergisi güncel ve özgün bilginin yayılmasını önemsemektedir. Bu kapsamda değerlendirme aşamasını tamamlayarak kabul edilen ve kabulden sonraki süreçleri tamamlanan çalışmalar elektronik olarak erken baskıda yayınlanır. Erken baskıda yayınlanan çalışmalar yayın kurulunun uygun bulunduğu cilt ve sayıda sayfa sayısı verilerek yayınlanır ve erken baskıdan kaldırılır. Erken baskıdaki çalışmalar normal sayıda yayınlanacak son sürüm olmayabilir. Son yayınlanacak halinde çalışmaların üzerinde küçük düzenlemeler yapılabilir.

## Dil Düzenlemesi

Forbes Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmalar tam metin dilinin (Türkçe ve İngilizce) dil bilgisi kurallarına ve bilimsel alanyazınına uygun, sade ve açık bir dil kalitesine sahip olmalıdır. Çalışmalar yabancı kelimelerden arındırılmış temiz ve akıcı bir dille yazılmalıdır. Bu kapsamda çalışmaların değerlendirme için gönderilmeden önce redakte edilmiş olması yayın süreçlerinin daha sağlıklı bir şekilde sürdürülmesini sağlamaktadır.

- Elsevier Dil Servisi, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

## Yazarlar Tarafından Uyulması Gereken Etik İlkeler

Dergimize yazı gönderen yazarlar; aşağıda belirtilen etik ilkelere kesinlikle uymak zorundadırlar.

1. "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda "Helsinki Bildirgesi", "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" ve "İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu"nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder.
2. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur.
3. Yazarlar, makalenin "Metod" bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.
4. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" belgesi dergiye yollanmalıdır.
5. Çıkar Çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce "Çıkar çatışması" başlığı altında bildirmek zorundadır.
6. Yazarlık Katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, vb) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.
7. Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: (1) Çalışmanın tasarımı, (2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, (3) Raporun yazılması, (4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

## Yazarlar için Kontrol Listesi

Başvuru sürecinde yazarlar gönderilerinin aşağıdaki listede bulunan tüm maddelere uygunluğunu kontrol etmelidirler, bu rehberle uymayan başvurular yazarlara geri gönderilecektir.

- Gönderilen yazı daha önceden yayımlanmamış, ya da başka bir dergiye eşzamanlı değerlendirilmek üzere sunulmamış olmalıdır.
- Gönderi dosyası Microsoft Word dokümanı dosyası biçiminde olmalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Resimlerin kaliteli kopyaları ek dosya olarak gönderilmelidir.
- Orijinal Araştırmalar için "Etik Kurul Onay Belgesi" nin örneği sisteme yüklenmelidir.
- "Telif Hakkı Devir Formu" imzalandıktan sonra sisteme yüklenmelidir.
- Çalışmanın içinde yazar adı, kurum bilgisi, etik kuruluna dair teşekkür yazısı vb olmadığından emin olunuz. Çalışmanızın hakem değerlendirmesinde "blind review" ilkesince tarafsız bir şekilde ele alınabilmesi açısından bu önemlidir.
- Çalışmanızın konu bakımından yeterli ve uygun bulunması durumunda intihal denetimine alınacağını unutmamalı ve çalışmayı hazırlarken intihal kapsamına girecek alıntılar yapmaktan kaçınmalısınız.
- Makaleniz; tez, bildiri özeti, poster vb bir çalışmadan üretilmişse, bunu tarihini belirterek dip not olarak verdiğinizden emin olunuz.
- Çalışmanızın yayımlanması için yayınevi tarafından size gelen son bilgilendirmede çalışmanızı dikkatlice kontrol ettiğinizden emin olmanız gerekmektedir. Çalışma yayımlandıktan sonra üzerinde herhangi bir değişiklik yapmak mümkün olmayacaktır.

## Manuscript Preparation

In the Forbes Journal of Medicine, the articles which have not been published elsewhere, which are not evaluated by the referee and evaluated by the Editorial Board and Advisory Board are printed. All rights of published texts and images belong to the magazine. As the journal is indexed in the Turkish Citation Index, we recommend citations from other national journals ([www.atfidizini.com](http://www.atfidizini.com)).

According to this, your article's keywords of your article must be selected from the term of Sciences of Turkey (Turkey Science Terms: MeSH (Medical Subject Headings) terms, keywords are the directory containing the Turkish equivalent).

**Research articles:** These articles are for basic or clinical researches in the field of Medicine and Health Sciences. These articles may include randomized controlled trials, observational studies, descriptive studies, diagnostic accuracy studies, systematic reviews, and meta-analyses, non-randomized behavioral and public health intervention trials, experimental animal trials, or any other clinical or experimental study. Such articles should not exceed 3500 words and should be written under ethical rules. Research articles spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 250 words), Introduction, Method, Findings, Discussion, Conclusion, and References.

**Review:** These are the studies in which the discussions and the opinions of the authors/authors are put forward by using national and international literature on current and need-oriented subjects. Such articles should not exceed 5000 words and should be written following ethical rules. The writing order of the review should be as follows: Turkish and English Abstract (maximum 250 words), Introduction, Titles related to the subject, and References.

**Case Report:** These are articles on cases that differ in diagnosis, treatment, and care. It should be supported by a sufficient number of photographs. Such articles should not exceed 2000 words and should be written following ethical rules. Case report spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 150 words), Introduction, Case Report, Discussion, and References.

**Letter to the Editor:** A letter can be written to the editor for comments, contributions, criticisms, or experiences and thoughts on a different topic about previously published articles. Such articles should not exceed 1000 words and should be written following ethical rules. The number of references is limited to 5.

The articles that were submitted in the journal should be written in the Microsoft Word program in A4 paper size, 1.5 cm spacing, 12 point font, and Times New Roman font leaving 2.5 cm space on each page. Page numbers must be specified in the bottom right-hand corner starting from the page where the text starts. The research articles and review should not exceed 30 pages, case reports should not exceed 15 pages.

Articles can be submitted online at <http://www.journalagent.com/forbes>. The author/authors should fill in the "Copyright Transfer Form" and submit it with the original signature.

### The article should contain the following sections:

- 1. Title page:** The title of the article (in Turkish and English), names and titles of the authors, their institution and addresses, the name of the author responsible for communication, telephone, e-mail, and correspondence address should be specified. The information that has not been published elsewhere, if it is presented as a paper, should be written on this page if there is any unit supporting the study. This information is entered into the online system. This information is not put in the main text file.
- 2. Abstract and keywords:** Turkish articles should contain an English abstract, and English articles should contain a Turkish abstract. Abbreviations should not be used in the abstract. A maximum of five keywords should be used in Turkish and English (selected following Index Medicus MeSH). This information is entered into the online system. It is not put in the main text file loaded.
- 3. Main text:** Research articles should have an introduction, materials, and methods, results, discussion, and reference sections. Case reports should include an introduction, case/facts, discussion, and reference sections. Tables and captions should come after the references. It should be paid attention that there is no statement indicating the author and institution name in this section. If the article has been presented at a scientific meeting before, the name of the meeting, date, and place should be written separately at the end of this section.
- 4. References:** References should be written in the Vancouver style. The authors are responsible for the accuracy of the references. The following rules should be observed in the source writing. References should be numbered according to the order of use in the text, their numbers should be indicated at the end of the sentence or, if the author's name is mentioned, as superscript right after the name. Example.<sup>1</sup>, Example.<sup>1,2</sup>, Example.<sup>2-5</sup> The names of the journals should be abbreviated as used in Index Medicus. If the number of authors is 6 or less, all authors are specified. If the number of authors is more than six, after the first three names "et al. (et al.)" should be written.

### EXAMPLES:

#### Journal:

*If the number of authors is 6 or less, all authors are specified.*

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. *Crit Care Nurse*. 2015; 35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

*If the number of authors is more than 6, the first three authors are specified.*

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

*If the article does not have a doi number, an internet address is provided.*



- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0>

#### *Journal Supplement:*

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? *Crit Care Nurse*. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

#### *Books:*

- Jarvis C. *Physical Examination and Health Assessment*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

#### *If there is editor information:*

- Breedlove GK, Schorffheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2<sup>nd</sup> ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

#### *Chapter in book:*

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. *Teaching in Nursing: A Guide for Faculty*. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

#### *Translated book:*

- Ferry DR. *ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]*. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

#### *Chapter in translated book:*

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. *Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar*. Ögüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

#### *eBook:*

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology*. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

#### *Electronic report / document:*

- World Health Organization. *World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009*. 1st ed. France; 2008. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO\\_IER\\_PSP\\_2008.04\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf)

İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: [http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G\\_13082007\\_1.pdf](http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf)

#### *Thesis:*

- Bayram TY. *Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]*. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.
  - Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
5. **Tables:** Tables should come after the references in the main text, should be numbered in Latin numerals according to the order in the article, should be shown in parentheses in the text, and should have a brief title. Table number and title should be above the table, table explanations and abbreviations should be below.
  6. **Pictures and figures:** They should be numbered in Arabic numerals according to their usage order in the text and should be shown in parentheses in the text. Photographs taken with a digital camera must be at least 300 dpi resolution, 1280x960 pixel size, saved in jpg or tiff formats. Each picture and figure should be prepared as a separate document and sent as attachments to the article in accordance with the submission form. Picture and figure captions: Subtitles should come after the sources in the main text, should be written briefly and briefly, and the paint/method used and the original magnification should be stated. Symbols and letters used in figures should be defined.
  7. **Ethics Committee Approval, Conflict of Interest, Financial Support, Informed Consent, and Author Contribution:** These sections should be placed at the end of the article, before the references.
  8. **Acknowledgment Section:** This section should be placed at the end of the article, before the references.

#### **Reference, Cross-Reference and Citation Control**

Scientific research is based on previous works on the scientific field. During the new studies, previous ones are cited and referred to in the context of certain rules. Scientific mistakes made in the studies, whether intentionally or unintentionally, are undermining the reliability of the publication.

Forbes Journal of Medicine considers that the references of the studies which are accepted after the evaluation must be given correctly and completely within the scope of publication ethics. In this context, every work that is accepted is passed from bibliography, cross-reference and citation control by a company which the board finds appropriate. The cost of the control carried out is the responsibility of the author(s).

The bibliography, cross-reference and citation control of accepted studies are conducted in the following steps for full text in Turkish and English:

- The bibliography is organized in accordance with the procedures and principles contained in the Vancouver Code of Conduct.
- It is checked whether the in-text citations of each reference are given according to the procedures and principles, and the ones that are incorrect are corrected.
- References to in-text citations are checked. The missing ones are requested from the writers, and the ones that are incorrect are corrected.

The procedures and principles of referring in Turkish are valid for Turkish full text and in English for English text.

#### **Layout and Composition Operations**

Forbes Journal of Medicine requires formality, readability, and uniformity of prints, with a uniform and complete page layout, in accordance with standards. In this context, a company which is approved by the publishing board arranges the page order and string of the studies completed with their plagiarism control and bibliographic regulation.

### **Dispatch of DOI Number**

Digital Object Identifier (DOI) is a unique access number that allows identification and access of any work published in the electronic environment. It is mandatory to give a DOI number for every work published in Forbes Journal of Medicine or in early edition. After the acceptance stage, the DOI number is given by the editorial board to the studies which are accepted after plagiarism and bibliographic control and are prepared for printing.

### **Early Edition**

Forbes Journal of Medicine values spreading of current and original information. In this context, studies that are accepted by completing the evaluation phase and completed after the acceptance process are electronically published in early printing. Early issued publications are published with the volume and number of pages that the editorial board considers appropriate and are removed from the early edition. Studies in early printing may not be the latest version to be published in the normal issue. Minor editing can be made on the work to be published as a final version.

### **Language Regulation**

Work submitted to Forbes Journal of Medicine should have a clear and understandable language quality appropriate to the rules of the language of the full text language (Turkish and English) and the scientific literature. The work should be written in a clean and fluent language that is free from foreign words. In this context, the fact that studies being redacted before submission for evaluation ensures that the publishing processes are maintained in a healthier way.

- Elsevier Language Service, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

### **Ethical Principles to be Followed by Authors**

Authors who submit articles to our journal must strictly abide by the ethical principles stated below.

1. In all studies involving the “human” factor, the Declaration of Helsinki states the principles set out in the “Guide to Good Clinical Practices” and “Guide to Good Laboratory Practices” and T.C. It accepts the principle of compliance with the relevant regulations of the Ministry of Health.
2. In researches related to humans, it is obligatory to obtain permission from the Ethics Committee for Clinical Investigations and submit the relevant documentary journal.
3. The authors must state that they have received an informed consent document signed by the relevant ethics committee and those involved in the study in the method section of the articles. If a copy of the approval of the Ethics Committee is not sent to the magazine, the article will not be published.
4. Regardless of the identity of the patient in the case presentations, “Informed Consent” documentation should be obtained from the patients or, where appropriate, the legal representative, and the article should be written in writing under the title of the case presentation. The “Informed volunteer” document must be sent to the journal from the patient or legal representative.
5. Conflicts of Interest: Authors should report conflicts of interest (if any) about their articles. If the article includes direct or indirect commercial relation (such as recruitment, direct payments, having stocks, company consultancy, patent licensing adjustments, or service fee) or an institution that provides financial support for the trial, the authors have to state that the article does not have any commercial relationship with the commercial product used, drug, company, etc. and, if the otherwise is present, then they have to state the nature of relationships in the cover letter as well as under the title of “Conflict of interest” before References section of the article.
6. Authoring Contribution: In many written articles, authors’ contributions to the research should be presented in an editorial form (within the scope of publication right transfer form), which should be explained and signed, such as idea formation, study design, experimental applications, statistics, writing of the article.
7. Financial support: Financial support for the research, donation, and all other editorials (statistical analysis, English/Turkish assessment) and/or technical assistance must be communicated before the article’s resource section. Also, the authors must declare the roles of sponsors in the following areas, (1) design of the employee, (2) data collection, analysis, and interpretation of the results, (3) writing of the report, (4) decision to submit for publication. The articles sent to the journal should be arranged to include the following sections.

### **Checklist for Authors**

In the application process, authors should check the conformity of their submissions to all the materials listed below, those applicants who do not comply with this guideline will be returned to the authors.

- The submitted manuscript shouldn’t have been previously published or submitted to another journal simultaneously.
- The uploaded file should be in Microsoft Word document file format. Tables and captions should come after references. High-quality copies of the figures should be sent as attachments.
- For original articles, the copy of the “Ethics Committee Approval Certificate” should be uploaded.
- A signed copy of the “Copyright Transfer Form” should be uploaded.
- Be sure that the article doesn’t contain the author’s name, institutional information, thanks letter for the ethics committee, etc. This is important for referee evaluation of the article in terms of being objectively handled by the “blind review”.
- You should not forget that if your study is found sufficient and appropriate in terms of subject, it will be checked for plagiarism, and you should avoid making citations that will be within the scope of plagiarism as writing the article.
- If your article is produced from a thesis, abstract, poster, etc.; be sure to state it as a foot note with the date.
- For your article to be published, you need to make sure that you carefully check your article in the latest information sent by the publisher. It will not be possible to make any changes to the article after it is published.

# İçindekiler / Contents

## Editörden / Editorial

M. Yekta Öncel ..... XI

## Derleme / Review

### **Covid-19 Patogenezinde ncRNA'ların Rolü**

*The Role of ncRNAs in Covid-19 Pathogenesis*

Tuba Öz, Melek Pehlivan, Ibrahim Pirim ..... 1-12

## Özgün Araştırmalar / Original Article

### **Influenza Hızlı Antijen Testinin Influenza Sezonu Boyunca Klinikte Kullanımı**

*Clinical Usage of Influenza Rapid Test During Influenza Season*

Kamile Ötiken Arıkan..... 13-18

### **Pediatristlerin Human Papilloma Virüs Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Tutumları**

*Knowledge and Attitudes of Pediatricians towards The Human Papilloma Virus Vaccines*

Selin Taşar, Esra Bal Yüksel, Derya Sağcan, Eda Karadağ Öncel, Ahu Kara Aksay,  
Dilek Yılmaz Çiftdoğan..... 19-24

### **Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Çalışan Annelerin Sosyal Destek ve İş Yeri Emzirme Koşullarının Emzirme Süresine Etkisi**

*The Effect of Social Support and Workplace Breastfeeding Conditions of Mothers Working in a Training and Research Hospital on Breastfeeding Period*

Yavuz Demirçelik, Hacer Örsdemir Hortu, Özlem Üzüm, Kayı Eliaçık, Mehmet Helvacı..... 25-30

### **Etkili Aile Planlaması Yöntemi Kullanmak Üzere Aile Planlaması Kliniğine Başvuran Kadınların Geri Çekme Yöntemini Kullanma ve Bırakma Nedenleri**

*Investigating the Reasons for Using, and Quitting the Coitus Interruptus Method of Women Applying to the Family Planning Clinic to Use an Effective Family Planning Method*

Vahide Çakmak, Zehra Uysal Keme, İlkay Ünal, Hafize Öztürk Can..... 31-40

## Olgu Sunumları / Case Reports

### **Acute Abdominal Pain Due to Spontaneous Rupture of the Renal Calyx: Clinical Presentation, Diagnosis and Management**

*Spontan Renal Kaliks Ruptürüne Bağlı Akut Karın Ağrısı: Klinik Görünüm, Tanı ve Tedavi*

Erem Kaan Başok..... 41-45

### **İzole Aberran Sağ Subklavian Arter ve Trizomi 21 Olgusu**

*Isolated Aberrant Right Subclavian Artery and Trisomy 21 Case*

İbrahim Ömeroğlu, Halil GURSOY Pala, Hakan Gölbaşı..... 46-48

### **Castleman's Disease: Due to a Rare Intraabdominal Location**

*Castleman Hastalığı: Nadir Intraabdominal Yerleşim Nedeniyle*

Mehmet Cihan Karacaoğlu, Nursel Yurttutan, Betül Kızıldağ, Turgay Kara, Sezen Koçarslan..... 49-53

### **A Rare Complication: Blue Urine Developed After Laparoscopic Chromopertubation**

*Laparoskopik Tubal Geçirgenlik Kontrolü Sonrasında Mavi İdrar*

Duygu Uçar, Burcu Artunc Ulkumen..... 54-57

### **An Unusual Pediatric Case with Spontaneous Pneumoperitoneum:**

**Pneumatosis Cystoides Intestinalis Induced by Constipation**

*Spontan Pnömooperitoneumu Olan Olağan Dışı bir Pediatrik Vaka:*

*Kabızlığın Neden Olduğu Pnömatosis Sistooides Intestinalis*

Oktay Ulusoy, Efil Aydın, Osman Zeki Karakuş, Yasin Ertug Cekdemir, Oğuz Ateş..... 58-61

### **Rare Birth Defects in Pregnancies of Women with Pregestational Diabetes: Absent Radius**

*Diyabetik Anne Bebeklerinde Nadir Görülen Bir Defekt: Radius Yokluğu*

Huseyin Ustun, Mehmet Yekta Oncel, Ozgun Uygur, Esra Bal, Defne Engür, Melek Akar..... 62-65

Erratum..... 66

## Editörden / Editorial

Değerli Okuyucularımız,

Forbes Tıp Dergisi (Forbes Journal of Medicine) olarak birbirinden güzel akademik çalışmaları literatüre kazandırdığımız birinci yayın yılımızın ardından büyük bir sevinç ve heyecanla dergimizin dördüncü, 2021 yılının ilk sayısını sizlere sunuyoruz.

Geride bıraktığımız birinci yayın yılında, dergimizde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanlarında 2 derleme, 12 orijinal araştırma, 6 olgu sunumu ve 1 editöre mektup olmak üzere toplam 21 makale yayımlandı. Forbes Tıp Dergisi Yayın Kurulu'nun ilk sayıdan itibaren titizlikle yürütmekte olduğu yayın değerlendirme ve basım süreçleri sonucunda geride bıraktığımız bir yılın ardından Türk Atıf Dizini'ne kayıtlı yayınlar arasına alınmış olmanın haklı gururunu yaşıyoruz. Ayrıca dergimizin TÜBİTAK Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM) TR Dizin dergi listesinde yer almak üzere gerekli başvurularının yapıldığını ve devam eden değerlendirme süreci sonucunda ÜAK (Üniversiteler Arası Kurul) Doçentlik başvurularında yer alan "Ulusal Hakemli Dergi" tanımında yer alan ULAKBİM TR Dizin dergi listesinde de kısa süre içerisinde yer alacağı müjdesini şimdiden sizlerle paylaşmak istiyoruz.

Sizlerin de bildiği üzere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Sayın Sağlık Bakanımız Dr. Fahrettin KOCA'nın önerisini kabul ederek COVID-19 Pandemisi boyunca tüm sağlık çalışanlarının özverili çalışmaları nedeniyle 2021 yılını tüm dünyada "Uluslararası Sağlık Çalışanları Yılı" ilan etti. Biz de Forbes Tıp Dergisi Yayın Kurulu olarak dergimizin bu yılki sayılarını tüm sağlık çalışanlarına ithaf ediyoruz.

Çalışmalarını dergimize gönderen yazarlara, değerlendirmeleri yapan editör ve danışma kurulu üyelerine çok teşekkür ediyoruz. Saygılarımızla

**Doç. Dr. M. Yekta ÖNCEL**  
Forbes Tıp Dergisi Baş Editörü

# Covid-19 Patogenezinde ncRNA'ların Rolü

## The Role of ncRNAs in Covid-19 Pathogenesis

Tuba Öz<sup>®</sup>, Melek Pehlivan<sup>®</sup>, İbrahim Pirim<sup>®</sup>

Cite as: Öz T, Pehlivan M, Pirim İ. Covid-19 Patogenezinde ncRNA'ların Rolü. Forbes J Med. 2021;2(1):1-12.

### Öz

Genomik çalışmalar, insan genomunun yaklaşık %2'sinin protein kodladığını, geriye kalan büyük çoğunluğun kodlanmayan RNA (ncRNA)'lardan oluştuğunu göstermiştir. Kodlanmayan RNA'lar, DNA sekansında herhangi bir değişiklik yapmaksızın gen ekspresyonunu farklı seviyelerde değiştirebilen modifikasyonlardır. NcRNA'ların en önemli fonksiyonlarından biri, kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu düzenleyerek, konakçı bağışıklığını ve enflamatuvar yanıtı modüle etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'yi, Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımlamıştır. COVID-19, ateş, öksürük, nefes darlığı gibi belirtiler göstermekte ve şiddetli semptomatik akut solunum yetmezliği sendromuna (ARDS) yol açarak kardiyovasküler komplikasyonlar, böbrek hasarı, felç ve ölüm gibi birçok sorunu beraberinde getirebilmektedir. SARS-CoV-2 için başarılı bir terapötik hedefin geliştirilmesinde, viral replikasyon mekanizmasının yanı sıra immün sistemi ile bağlantılı virüs konak etkileşimleri de önemlidir. Virüs konak etkileşimlerini düzenleyen epigenetik mekanizmalar, klinik sonuçlar için önemli immün ve enflamatuvar yanıtların derecesini ve yeterliliğini etkilemektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında rol alan ncRNA'ların belirlenmesi, oluşan bağışıklık tepkisinin altında yatan epigenetik düzenlenmenin anlaşılmasına, enfeksiyonun önlenmesine ve tedavi edilmesi için yeni özel stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bu derlemede, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ncRNA aracılı gen düzenlenmesinin önemi ve devam eden COVID-19 pandemisindeki rolü tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, CoV, kodlanmayan RNA

### ABSTRACT

Genomic studies have shown that approximately 2% of the human genome encodes protein, and the rest consists of non-coding RNAs (ncRNA). ncRNAs are the modifications that can alter gene expression at different levels without making any changes on the DNA sequence. One of the most important function of non-coding RNAs is to modulate host immunity and inflammatory response by regulating chromatin structure and gene expression. The World Health Organization has declared Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). COVID-19 shows symptoms such as fever, cough, shortness of breath and it can lead to severe symptomatic acute respiratory distress syndrome (ARDS), bring along many problems such as cardiovascular complications, kidney damage, stroke and death. Virus host interactions associated with the immune system is also important beside the viral replication mechanism in the development of a successful therapeutic target for SARS-CoV-2. Epigenetic mechanisms that regulate virus-host interactions affect the extent and adequacy of immune and inflammatory responses that are important for clinical outcomes. Thus, identifying ncRNAs involved in SARS-CoV-2 infection will help to understand the epigenetic regulation underlying the immune response that occurs and to develop new specific strategies to prevent and treat the infection. In this review, the importance of ncRNA mediated gene regulation in SARS-CoV-2 infection and its role in the ongoing COVID-19 pandemic were discussed.

**Keywords:** COVID-19, CoV, ncRNA

Received/Geliş: 23.11.2020  
Accepted/Kabul: 07.12.2020  
Publication date: 27.04.2021

**Melek Pehlivan**  
Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu, İzmir Kâtip Çelebi  
Üniversitesi, İzmir - Türkiye  
✉ pehlivanmlk@gmail.com  
**ORCID:** 0000-0001-8755-4812

**T. Öz** 0000-0003-4366-8927  
**İ. Pirim** 0000-0001-8485-3286  
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



## GİRİŞ

İlk Koronavirüs (CoV) salgını, 2002-2003 yıllarında Çin'de şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) olarak, ikinci salgın ise 2012'de Ortadoğu ülkelerinde Ortadoğu solunum sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) olarak meydana gelmiştir.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ilk olarak Wuhan şehrinde (Hubei, Çin) görülen, sonrasında dünyaya yayılan şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs 2'yi ise (SARS-CoV-2) Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak ilan etmiştir.<sup>2,3</sup> COVID-19 ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi klinik semptomlar göstermektedir. Ayrıca hastalık ağırlaşarak şiddetli semptomatik akut solunum yetmezliği sendromuna (ARDS) yol açarak kardiyovasküler komplikasyonlar, böbrek hasarı, felç ve ölüm gibi birçok sorunu beraberinde getirebilmektedir.<sup>4</sup> WHO, 1 Kasım 2020 itibarıyla dünya çapında 1,2 milyon ölüm olmak üzere toplamda 46 milyon COVID-19 olgusu bildirmiştir.<sup>5</sup>

Bu tür pandemilerin toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkisine rağmen, CoV salgınlarının tedavi seçenekleri çok sınırlıdır. COVID-19 ölümlerinin arkasındaki ana neden, kontrolsüz bir şekilde aşırı inflamasyon üretimiyle sonuçlanan sitokin fırtınasıdır.<sup>6</sup> SARS-CoV-2 için başarılı bir terapötik hedefin geliştirilmesinde, viral replikasyon mekanizmasının yanı sıra immün sistemi ile bağlantılı virüs konak etkileşimleri de önemlidir. Virüs konak etkileşimlerini düzenleyen epigenetik mekanizmalar, klinik sonuçlar için önemli immün ve enflamatuvar yanıtların derecesini ve yeterliliğini etkilemektedir.<sup>7</sup> Ayrıca epigenetik mekanizmalar, kromatin yapısını ve gen ekspresyon modellerini düzenleyerek, konakçı bağışıklığını ve enflamatuvar yanıtını modüle etmektedirler.<sup>7</sup> Histon metilasyonu ve asetilasyonu, DNA metilasyonu, kromatin yeniden modellenmesi ve kodlanmayan RNA'lar (ncRNA) gibi epigenetik mekanizmalar konakçı gen ekspresyonunu düzenleyebilmektedir.<sup>4</sup> MERS-CoV ve SARS-CoV gibi enfeksiyonların, konakçı antijen sunumunu antagonize ederek veya interferon (IFN) yanıt genlerini aktive ederek epigenetik değişikliklere aracılık ettiği bilinmektedir.<sup>8,9</sup> SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da benzer mekanizmalar gen ifadesinde potansiyel değişik-

liğe yol açarak enfeksiyonu sınırlayabilmektedir.<sup>10</sup>

## Koronavirüslerin Yapısı ve Replikasyonu

Adını taç benzeri yapılarından alan CoV'lar zarflı, pozitif polariteli (+ssRNA) ve en büyük genoma sahip (26-32 kb) RNA virüsleridir.<sup>11</sup> CoV'lar, insanlarda dâhil pek çok canlıyı enfekte edebilen virüs ailesidir ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  olarak dört alt kategoriye ayrılmıştır.<sup>12</sup>  $\alpha$ -CoV ve  $\beta$ -CoV'ların memelileri enfekte ettiği bildirilmiştir.  $\beta$ -CoV'ların neden olduğu son viral pnömoni salgınları, SARS-CoV ve MERS-CoV'dur.<sup>13</sup> SARS-CoV-2'nin genom dizisi, SARS-CoV ile yaklaşık %79 ve MERS-CoV ile yaklaşık %50 benzerliğe sahiptir<sup>7</sup>, ancak genler arasında bu oran değişebilmektedir.<sup>14</sup> CoV genomu, 9889 amino asidi kodlayan 29,891 nükleotidden oluşmaktadır. Değişken sayıda açık okuma çerçevesi (open reading frame-ORF) içermekte ve iki poliproteini (pp1a-pp1ab) oluşturmaktadır.<sup>15</sup>

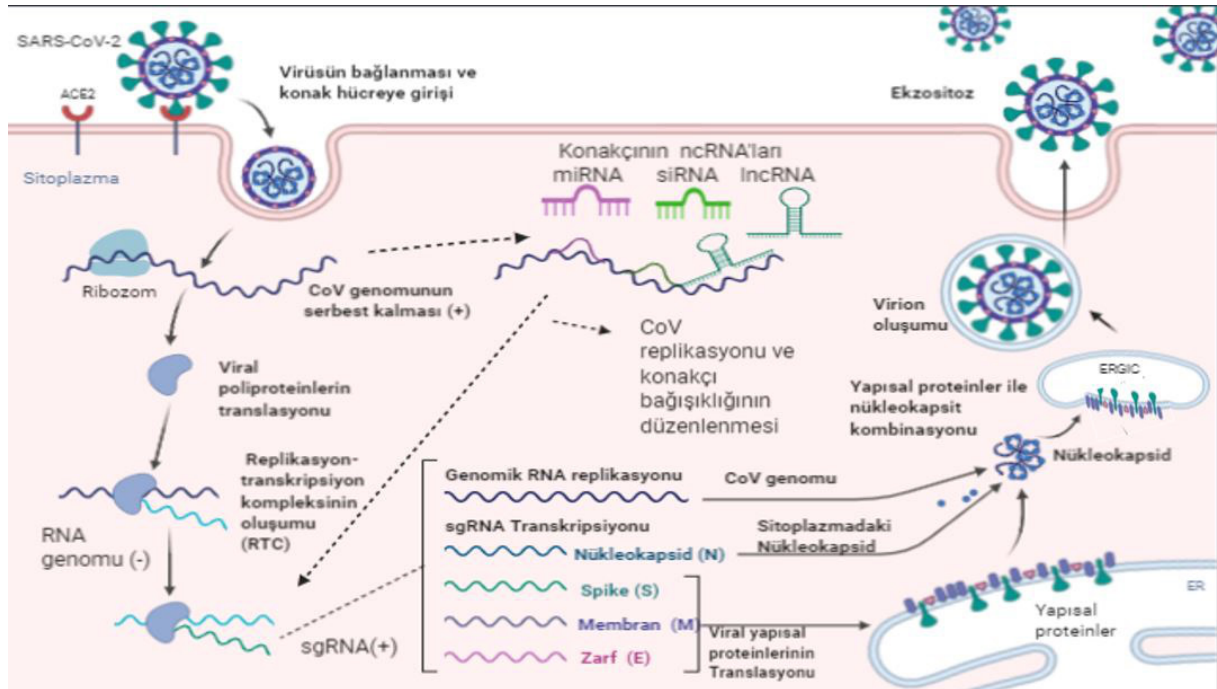
CoV patogenezinde ve tedavi yöntemlerinde önemli rol aldıkları bildirilen; viral replikaz transkriptaz kompleksini oluşturan 16 tane yapısal olmayan protein (non structural protein-nsp) ve konakçı immün yanıtı ile virion birleşiminde yer alan 4 temel yapısal protein (Spike (S), Membran (M), Zarf (E), Nükleokapsid (N)) bulunmaktadır.<sup>16</sup> S proteini, reseptöre bağlanmayı ve virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır.<sup>7</sup> Bu protein virüsün hücresel yönelimini belirleyen S1 ve virüs-hücre membran füzyonuna aracılık eden S2 olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır.<sup>15</sup> M proteinleri, üç transmembran alanına sahip olup, virüs füzyonundan sorumludur. Bununla birlikte M proteinleri, Toll benzeri reseptörü (TLR) ile ilişkili İnterferon beta (IFN- $\beta$ ) yolağının aktive edilmesini sağlamaktadır.<sup>17</sup> E proteinleri ise, viral patogenezinde ve virüs salınımında rol oynamaktadır. SARS-CoV E proteini, inflamasyona katkıda bulunan bir iyon kanalı aktivitesine sahiptir. İyon kanalı aktivitesi, İnterlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 ve Tümör nekroz faktörü (TNF) gibi enflamatuvar tepkileri etkileyen virülans belirleyicidir.<sup>18</sup> N proteinleri, virüsün RNA genomunu farklı mekanizmalarla bağlayabilen iki domain içermektedir ve viral paketlenme sürecinde önemlidir.<sup>7,15</sup> N proteini, viral enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklığın en önemli yanıtlarından biri olan tip I IFN sinyalizasyonunu ve sentezini düzenleyerek, IFN antagonisti olarak davranmaktadır.<sup>19</sup>

SARS-CoV-2, hava yoluyla taşınan bir virüsdür<sup>20</sup> ve yaşam döngüsü Şekil 1'de özetlenmiştir. İlk olarak SARS-CoV-2, Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullanarak insanlar ile etkileşime geçmektedir. CoV'un replikasyon mekanizması diğer RNA virüslerine benzer şekilde konakçının sitoplazmasında gerçekleşmektedir.<sup>15</sup> Replikasyon süreci, S proteininin ACE2 reseptörüne bağlanıp Transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından kesilmesiyle başlamaktadır. Virüsün genomik RNA'sı konak sitoplazmasına aktarılır.<sup>20</sup> SARS-CoV-2 genomu pozitif polariteli olduğu için direkt kalıp olarak kullanılır, yapısal ve nsp proteinlerini kodlar. Öncelikle pp1a-pp1ab translasyonu gerçekleşir ve bu iki protein protezlar sayesinde nsp'lere dönüştürülür. Daha sonrasında replikasyon ve transkripsiyon kompleksini (RTC) oluşturmaktadır. Yapısal proteinlerin kodlanacağı sub-genomik RNA (sgRNA), RTC tarafından sentezlenir.<sup>21</sup> Yeni oluşan zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum veya golgi membranı üzerine yerleştirilir ve yeni nükleokapsidler oluşturulur. Nük-

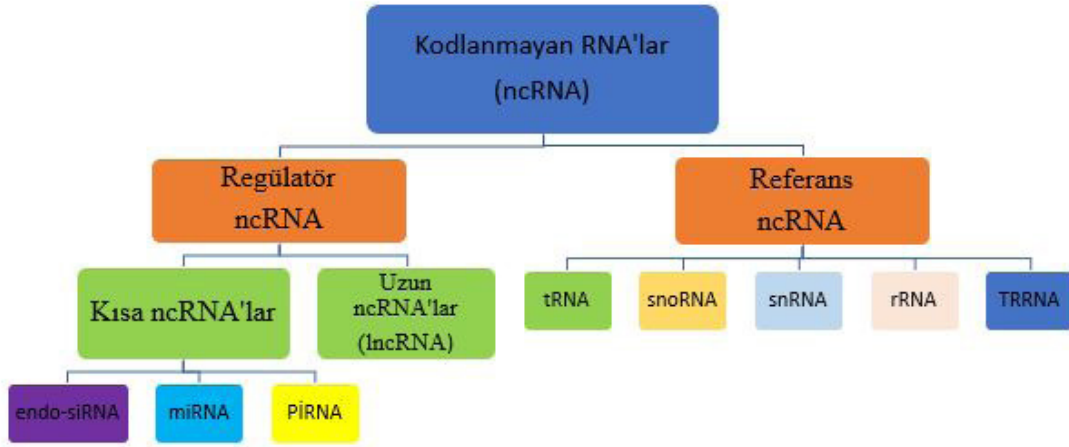
leokapsidlerin sonrasında viral partiküller, endoplazmik retikulum-golgi ara kompartmanına (ERGIC) aktarılır ve burada oluşturulan viral partiküller hücrenin dışına eksozomları kullanarak çıkarılır.<sup>15,21</sup>

### Kodlanmayan RNA'lar (ncRNA)

Genomik çalışmalar, insan genomunun yaklaşık %2'sinin protein kodladığını, geriye kalan büyük çoğunluğun kodlanmayan RNA'lardan oluştuğunu göstermiştir. ncRNA'lar epigenetik modifikasyonda önemli rol oynamaktadır ve hücre farklılaşmasını kontrol etmek için gen ve kromozom düzeyinde ekspresyonu düzenlemektedirler.<sup>22</sup> ncRNA'ların bu fonksiyonları onları enfeksiyon hastalıklarında önemli bir terapötik hedef haline getirmiştir.<sup>23</sup> Genel olarak CoV gibi virüslerin, genetik sekansı değiştirmedikleri ancak epigenomu değiştirerek, bir konağın immün tepkisini yendikleri ve enfeksiyonu kolaylıkla yaydıkları bilinmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2'ye karşı aşılarda ve ilaçların geliştirilmesi halen devam ederken ilgiyi



Şekil 1. SARS-CoV-2 yaşam döngüsü ve ncRNA'ların etkisi. CoV'un replikasyonu konak sitoplazmasında gerçekleşir. Replikasyon süreci, S proteininin ACE2 reseptörüne bağlanıp TMPRSS2 tarafından kesilmesiyle başlar ve virüs genomik RNA'sı konak sitoplazmasına aktarılır. SARS-CoV-2 genomu pozitif polariteli olduğu için direkt kalıp olarak kullanılır, yapısal ve nsp proteinlerini kodlar. Yeni oluşan zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum veya golgi membranı üzerine yerleştirilir ve yeni nükleokapsidleri oluşturur. Ardından, viral partiküller ERGIC'e aktarılır ve burada oluşturulan viral partiküller hücrenin dışına eksozomları kullanarak çıkarılır. CoV replikasyonu ve konakçı bağışıklığının düzenlenmesinde ncRNA'lar görev alır.<sup>20</sup> ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2, sgRNA: Rehber RNA, RTC: Replikasyon ve Transkripsiyon Kompleksi, ER: Endoplazmik Retikulum, ERGIC: Endoplazmik Retikulum-Golgi Ara Kompartmanı miRNA: MikroRNA, siRNA: Küçük İnterfering RNA, lncRNA: Uzun ncRNA.



**Şekil 2. ncRNA'nın fonksiyonlarına ve uzunluklarına bağlı olarak kategorilenmesi. mikroRNA: miRNA, endojen küçük interfering RNA: endo-siRNA, PIWI ile ilişkili küçük RNA: piRNA, uzun ncRNA: lncRNA, transfer RNA: tRNA, küçük nükleolar RNA: snoRNA, küçük nükleer RNA: snRNA, ribozomal RNA: rRNA, telomer RNA: TRRNA.**

ncRNA'lar gibi endojen düzenleyici molekül grubuna kaydırmak önemlidir.

ncRNA'ların temel işlevi, transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve post-translasyonel süreçleri regüle ederek gen ekspresyonunu düzenlemektir.<sup>24</sup> ncRNA'lar kromatin mimarisi, epigenetik modifikasyonların düzenlenmesi ve genom stabilitesinin korunması gibi süreçlerde yapı iskelesi görevi görür.<sup>25</sup> Birçok ncRNA türü karakterize edilip, fonksiyonel olarak referans (housekeeping) ve regülatör olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır.<sup>26</sup> Referans ncRNA'lar; amino asitleri taşımak için transfer RNA'ları (tRNA), RNA modifikasyonları için küçük nükleolar RNA'ları (snoRNA), RNA kesimlemesi için küçük nükleer RNA'ları (snRNA), protein sentezi için ribozomal RNA'ları (rRNA) ve kromozomlar için gerekli olan telomer RNA'yı (TRRNA) içerirler.<sup>26,27</sup> Bu ncRNA'lar, tüm hücre türlerinde bulunmaktadır ve önemli işlevleri vardır.<sup>26</sup> Regülatör ncRNA'lar, mikroRNA'lar (miRNA), endojen siRNA'lar (endo-siRNA) ve PIWI ile ilişkili küçük RNA'lar (piRNA), uzun ncRNA'dan (lncRNA) oluşmaktadır.<sup>26,27</sup> Regülatör ncRNA'lar, 200 bp'den kısa olanlar (endo-siRNA, miRNA ve piRNA) ve 200 bp'den uzun olanlar (lncRNA) şeklinde iki kategoriye ayrılmaktadır (Şekil 2).<sup>28,29</sup> Regülatör ncRNA'lar, gen transkripsiyonu ve translasyonunu düzenlemek için miRNA ve endo-siRNA'ları, kromatinin epigenetik düzenlenmesi için lncRNA'ları ve transpozonları susturmak için piRNA'ları içerirler.<sup>30</sup> Referans ncRNA'lardan farklı

olarak regülatör ncRNA'ların ekspresyonu sekansa bağlı etkileşimler ile sağlandığı için genellikle spesifiktir. Viral enfeksiyonlarda, ekspresyon ve fonksiyonları açısından regülatör ncRNA'lar referans ncRNA'lardan bir adım öndedir.<sup>27</sup> Hem lncRNA'lar hem de miRNA'lar, hematopoietik kök hücrelerin korunması, miyeloid hücrenin farklılaşması ve apoptozu, monositlerin, makrofajların ve dendritik hücrelerin (DC) uyarılması gibi fonksiyonları ile immün sisteminin düzenlenmesine katılmaktadırlar. Doğuştan gelen veya adaptif immün yanıtlarında monositler, makrofajlar, DC'ler, nötrofiller, T ve B lenfositleri ncRNA ekspresyonlarını değiştirmektedirler.<sup>31</sup> Ayrıca, ncRNA'ların kanser ve enfeksiyon hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçlerdeki rolü belirlenmiştir.<sup>1</sup> Enfeksiyon sırasında önemli rol oynayan birçok hücrel ncRNA, hem normal fizyolojik koşullarda hem de enfeksiyon sırasında konakçının gen ekspresyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.<sup>25</sup> Bu etkileriyle ve epigenetik düzenlemedeki rolleri ile ncRNA'ların SARS-CoV-2 enfeksiyonunda önemli görevleri olduğu düşünülmektedir. Şekil 1'de SARS-CoV-2'deki yaşam döngüsünde ncRNA'ların etkileri kısaca özetlenmeye çalışılmıştır.

#### **Kısa ncRNA'lar ve RNAi Mekanizması**

RNA interferans (RNAi), doğal ve spesifik bir post-transkripsiyonel gen susturma (PTGS) mekanizmasıdır. RNAi kısa komplementer RNA'ların spesifik mRNA moleküllerini hedeflediği ve nötralize



ettiği, gen ekspresyonunun ve translasyonun inhibisyonuyla sonuçlanan biyolojik bir süreçtir.<sup>32</sup> RNAi, hücre gelişimini ve farklılaşmasını kontrol etmek için gen ekspresyonunun düzenlenmesinin dışında, ayrıca virüslere karşı doğuştan gelen savunma tepkisini oluşturmaktadır.<sup>33</sup> RNAi aktivitesi, öncelikle bitkilerde antiviral bir mekanizma olarak tanımlanmış, daha sonra insanlar da dâhil olmak üzere birçok organizmada etkisi gösterilmiştir.<sup>34</sup> RNAi, konakçı hücrelerde virüs replikasyonu ve ekspresyonunu inhibe etmek için ideal bir mekanizmadır ve viral istiladan korunmada umut verici sonuçlar göstermiştir.<sup>35,36</sup> Buna karşın virüsler, mevcut RNAi yollarını baskılayan veya spesifik konakçı genlerin susturulmasını tetikleyen RNA moleküllerini kodlayabilmektedir.<sup>33</sup>

RNAi'nin en önemli özelliği özgül olmasıdır. Çift zincirli RNA (dsRNA), RNAi'nin bir parçası olarak hareket ederken, sekans homolojisine sahip genlerin ekspresyonunu azaltmaktadır.<sup>34</sup> dsRNA'ya maruz kalan memeli hücrelerinde majör immün yanıt, IFN serum seviyelerinde bir artışa neden olmaktadır. Bu durum, viral gen ekspresyonunu inhibe etmekte ve enfekte hücrelerin apoptozunu başlatmaktadır.<sup>37</sup> RNAi'nin dsRNA molekülü ile iki farklı süreçte işlevi bulunmaktadır: İlki, hücrel gen ekspresyonunu dsRNA olan miRNA'lar aracılığıyla düzenlenmesidir.<sup>33</sup> miRNA'lar, transkripsiyon sonrasında gen ekspresyonunu negatif olarak düzenleyen kısa ncRNA'lardır.<sup>38</sup> RNAi'nin ikinci işlevi, küçük müdahaleci RNA'ların (siRNA) üretilmesiyle gen ifadesinin düzenlenmesidir. siRNA'lar ikincil RNA yapılarından dolayı viral mRNA'ya tamamen komplementer olabilmektedirler. miRNA aracılı gen regülasyonu ve antiviral siRNA aktivitesi Dicer ve RISC bileşenlerini paylaşmaktadır. Bu nedenle, virüslerin hücrel RNAi süreçlerini etkilemesi olasıdır.

SARS-CoV-2 suşlarında çoklu korunmuş geni hedefleyen kombinasyonel RNAi, COVID-19'da tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Kombinasyonel RNAi, influenza A gibi diğer akut viral enfeksiyonlara karşı potansiyel bir yanıt göstermiştir.<sup>39</sup> Bu tür terapötik stratejiler tasarlanırken, RNAi'nin sitotoksitesini ve hedef dışı etkilerini en aza indirmek için kritik değerlendirmeler yapılmalıdır. Belirli genlerin uzun süreli susturulması

hücre için toksik olacağından, RNAi stratejisi geçici veya tersine çevrilebilir bir şekilde tasarlanabilir.<sup>23</sup>

### miRNA

miRNA'lar, ökaryotik genlerin ekspresyonunu post-transkripsiyonel olarak düzenleyen 21-23 nükleotid uzunluğundaki kısa ncRNA'lardır.<sup>40</sup> miRNA'lar çok çeşitli organizmalarda ifade edilmekte ve oluşumu çekirdekte başlamaktadır. Primer miRNA (pri-miRNA) transkriptleri tip III RNAaz olan Drosha ve DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8 (DGCR8) proteinlerinden oluşan bir kompleks tarafından öncü miRNA'ya (pre-miRNA) işlenmektedir. Pre-miRNA, Exportin-5 ve RAN-GTP aracılığıyla çekirdekten sitoplazmaya taşınmakta ve RNase III enzimi olan Dicer tarafından miRNA dupleksine dönüşmektedir. Bir sonraki adımda miRNA dupleksi, hedef tanıma yeteneğine sahip olgun bir mRNA hâline gelmek için RNA ile indüklenen susturma kompleksi (RISC) ile birleşmektedir. Argonaute (AGO) protein ailesi, miRNA dupleksinin oluşum sürecine aracılık etmektedir.<sup>24</sup> miRNA dupleksi, RISC'i mRNA'ya hedeflemekte ve translasyonun inhibisyonuna neden olmaktadır.<sup>33</sup> miRNA'lar hedef mRNA'nın 3'-UTR'sine bağlanarak, translasyonun stabilitesini inhibe etmektedir.<sup>15</sup>

miRNA aracılı gen düzenlenmesi benzersizdir, çünkü tek bir miRNA birden fazla mRNA hedefine sahip olabilir veya tek bir mRNA birden fazla miRNA tarafından hedeflenebilmektedir. miRNA'ların bu pleotropik yapısı, onu uygun bir terapötik aday yapmaktadır.<sup>23</sup> Ayrıca, miRNA'lar endojen bir kökene sahip olduklarından ve hücrel mekanizma kullanılarak işlendiklerinden, miRNA'lara karşı immünojenik reaksiyon gelişme olasılığı düşüktür.<sup>23</sup> miRNA'lar hücre farklılaşması, proliferasyon, metabolizma, stres tepkisi ve apoptoz dâhil olmak üzere çeşitli homeostatik süreçlerdeki rollerinin yanı sıra antiviral konak savunmasına da katkıda bulunur.<sup>41</sup> miRNA'lar viral enfeksiyonların da önemli modülatörleri olarak, enfeksiyon sırasında hücrel veya viral RNA'ları hedefleyerek gen ekspresyonunu baskılamaktadırlar.<sup>15</sup> Ayrıca, virüsler replikasyonlarını arttırmak için spesifik miRNA'ların ekspresyonunu aşağı ve yukarı regüle etmektedirler.<sup>40</sup>

Virüsler, konakçı hücreler ile etkileştiğinde antijenlerini sunmaktadırlar. Antijen sunumu, virüse özgü B ve T hücrelerinin aracılık ettiği konakçının hümmoral ve hüccescl bağışıklığını uyarılmaktadır.<sup>15</sup> miRNA'ların, doğuştan gelen immün yanıtların özellikle makrofajların ve granülositlerin düzenlenmesindeki rolü iyi anlaşılmiştir. miRNA'lar ayrıca adaptif immün yanıtlara da katılmakta ve miRNA'ların anormal ekspresyonu, otoimmün bozukluklara sebep olabilmektedir.<sup>31</sup> miRNA'lar T, B ve DC'ler gibi antijen sunan hücrelerinin (APC) gelişimini, olgunlaşmasını ve işlevini düzenleyerek enfeksiyona karşı adaptif yanıtı değiştirmektedir.<sup>41</sup> Örneğin, miRNA-155, kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerden (HSC) T ve B hücre gelişimini düzenler.<sup>42</sup> Benzer şekilde miR-125b, farelerde HSC gelişimini kontrol etmektedir.<sup>43</sup> Bunlara ek olarak, miR-181a'nın inhibisyonu, T hücre seçimini engellemektedir.<sup>44</sup> miR-125b, naif CD4 T hücrelerinde IFN- $\gamma$ , IL-2 reseptör beta (IL2R $\beta$ ), IL-10 reseptör alfa (IL10R $\alpha$ ) ve IFN baskılayıcı Blimp-1 gibi önemli T hücresi sitokinlerini düzenlemektedir.<sup>45</sup> Bu veriler, konakçının enfeksiyona karşı adaptif yanıtında miRNA'ların etkisini ortaya koymaktadır.

RNA virüslerinde miRNA'ların varlığı bilim insanlarının uzun süredir tartıştığı bir konudur. RNA virüslerinin miRNA'ları, kanonik kök-loop yapısına sahip olmadıklarından, biyojenezleri ve işlev mekanizmaları çok açık değildir.<sup>46</sup> Sitoplazmik RNA virüslerinin miRNA işlenmesi için gerekli olan çekirdekdeki Drosha enzimi ile ilişki kurması zor olacağından miRNA'ları ifade etmedikleri düşünülmüştür.<sup>23</sup> Buna karşın, Shi ve ark.<sup>47</sup> sitoplazmik RNA virüsü olan Hepatit A virüsünün miRNA'lar gibi küçük regülatör RNA'ları ifade edebileceğini göstermiştir. Ayrıca, CoV'larında dâhil olduğu RNA virüsü enfeksiyonlarında miRNA'ları tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır. CoV'lar, enfeksiyonun başlangıcında miRNA ekspresyonunda çeşitli değişiklikleri indüklemektedirler. SARS-CoV, immün eliminasyondan kaçınmak için hüccescl miRNA mekanizmasını kullanmaktadır.<sup>41</sup> Morales ve ark.<sup>48</sup> SARS-CoV ile enfekte farelerin akciğerlerinden RNA'nın dizilimini gerçekleştirerek miRNA'lar gibi yaklaşık 18-22 nükleotid uzunluğunda üç tip küçük viral RNA'yı (svRNA) belirlemiştir. Ayrıca bu viral RNA'ların belirli proinflatuvar sitokinlerin üretimini

düzenleyerek viral enfeksiyona karşı konakçı tepkisini düzenlediği gösterilmiştir. Lai ve ark.<sup>49</sup> OC43-CoV N proteininin miR-9'a bağlanarak nükleer faktör kappa B (NF-kB) aktivasyonunu artırdığını bildirmiştir. Stewart ve ark.<sup>50</sup> miR-146a'nın, NF-kB aktivitesinin negatif bir düzenleyicisi olan RING parmak protein 11'i (RNF11) baskılayarak Hepatit E virüsü (HeV) enfeksiyonunu indüklediğini bildirmiştir. Janssen ve ark.<sup>51</sup> yaptıkları çalışmada Hepatit C virüsünün (HCV) stabilitesi ve yayılmasının, karaciğerde eksprese edilen miR-122 ile arasındaki fonksiyonel bir etkileşime bağlı olduğunu göstermiştir. Bu etkileşim, faz II klinik denemelerine giren ilk miRNA inhibitörü olan Miravirsin ilacının temelini oluşturmuştur.<sup>52</sup> Ma ve ark.<sup>53</sup> gastroenterit koronavirüsünün (TGEV) endoplazmik retikulumu indükleyerek IFN-I üretimine neden olmasına rağmen, miR-30a-5p'yi aşağı regüle ederek IFN-I'in antiviral etkisinden kaçabildiğini vurgulamıştır.

MERS-CoV genomunu etkileyen toplam 13 hüccescl miRNA tanımlanmış ve antiviral tedavi olarak kullanılabilecekleri bildirilmiştir.<sup>11</sup> MERS-CoV'nin in silico analizinin yapıldığı bir çalışmada, miR-548a, miR-6804-3p, miR-628-5p, miR-208a-3p, miR-510-3p, miR-4289, miR-18a-3p, miR-329-3p, miR-3934-5p, miR-7974, miR-4474-5p, miR-342-3p ve miR-6865-5p miRNA'ları tanımlanmış ve MERS-CoV genomundaki saç tokası yapıları ile dizi benzerlikleri bulunmuştur. miR-6864-5p, miR-4778-3p ve miR-5197-3p, sırasıyla MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin rehber RNA'sı ile eşleşen miRNA'lar olarak tanımlanmıştır.<sup>54</sup> Khan ve ark.<sup>55</sup> konakçı miRNA'lar ve SARS-CoV-2 arasındaki etkileşimin, antiviral immün sinyal yollarını düzensizleştirerek viral patogenezi destekleyebileceğini ve enfekte hastalarda komplikasyonlara yol açabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalar, miRNA'ların CoV tedavisinde antiviral ve gen tedavisi olarak önemli bir rol oynayabileceğini destekler niteliktedir.<sup>15</sup>

SARS-CoV-2'ye karşı uygun bir terapötik yaklaşım tasarlanırken belirli faktörleri dikkate almak gerekmektedir. İlk olarak, SARS-CoV-2'nin mutasyon geçirerek farklı suşlara dönüştüğü bildirilmiştir.<sup>56</sup> İkinci olarak, SARS-CoV-2'nin genellikle 2 ila 4 hafta süren uzun süreli akut enfeksiyonlara neden

olması acil tedavi yöntemini gerektirmektedir. Bu endişeleri gidermek için, miRNA'lar hızlı bir şekilde mRNA transkriptlerini hedefleyip, fonksiyon kazandırdığından SARS-CoV-2'ye karşı miRNA temelli tedaviler öne çıkmaktadır.<sup>23</sup> Ayrıca, miRNA'lar kan, tükürük, idrar vb. vücut sıvılarında salgılanabildiğinden, klinikte biyobelirteç olarak kullanılabilirler. Örneğin, miR-VP-3p, Ebola virüsü ile enfekte hastaların serumlarında belirlenebilirken<sup>57</sup>, miR-US4-1 ise IFN- $\alpha$  tedavisi alan Hepatit B virüsü (HBV) hastalarının serumlarında gözlenmiştir.<sup>58</sup>

### siRNA

Susturucu RNA olarak bilinen küçük interfering RNA (siRNA), 20-25 baz çifti uzunluğunda çift sarmallı kısa ncRNA'dır. siRNA'lar, RNAi mekanizması ile genlerin ifadesini düzenleyebildiğinden, siRNA temelli terapötikler antikanser, antiviral ve genetik hastalıklar için geliştirilmiş ve uygulanmıştır.<sup>59</sup> siRNA'nın oluşumu, sitoplazmada dsRNA molekülünün Dicer enzimi ile kısa parçalara ayrılmasıyla gerçekleşmektedir. siRNA'lar RISC'e entegre olduktan sonra mRNA'nın bölünmesini tetiklemektedir.<sup>33</sup> siRNA normal fizyolojik koşullarda negatif bir yük taşımakta, bu yük siRNA'nın hücre zarından geçmesini zorlaştırmaktadır. Lipozom, viral vektör ve elektroporasyon gibi taşıyıcılar siRNA'ları memeli hücrelerine verimli bir şekilde iletebilmektedir.<sup>37</sup> Bu nedenle siRNA temelli tedaviler, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını hafifletmek ve ortadan kaldırmak için kullanılabilir.

siRNA, RNA virüslerinin önemli genlerini hedefleyebilmekte ve susturabilmektedir.<sup>36</sup> Gitlin ve ark.<sup>60</sup> siRNA'nın, hızla replike olan ve oldukça sitolitik bir RNA virüsüne karşı insan hücrelerini koruyabileceğini göstermiştir. Hu ve ark.<sup>61</sup> siRNA'nın civ-civ embriyolarında retroviral enfeksiyonu bloke edebileceğini ve insan immün yetmezliği virüsünün (HIV) büyümesini inhibe edebileceğini bildirmiştir. Kapadia ve ark.<sup>62</sup> Huh-7 hücrelerinde siRNA'nın HCV replikasyonunu ve protein ekspresyonunu spesifik olarak inhibe edebildiğini ve bu antiviral etkinin IFN'den bağımsız olduğunu göstermişlerdir.

siRNA'nın SARS-CoV gen ekspresyonunu inhibe etme etkinliğini gösteren mevcut çalışmalar vardır. Wang ve ark.<sup>63</sup> vektör bazlı siRNA'ların SARS-

CoV replikasyonunu inhibe edebildiğini göstermişlerdir. Li ve ark.<sup>64</sup>'nün çalışmasında ise, siRNA'nın SARS-CoV enfeksiyonunun profilaktik ve terapötik tedavisi için güçlü bir aday olduğuna ve insan dışı primat modelinde toksisite oluşturmadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. siRNA'lar hedeflenen genleri susturmanın yanı sıra SARS-CoV replikasyonunu da inhibe edebilirler. Li ve ark.<sup>65</sup> SARS-CoV'nün lider sekansını hedefleyerek, siRNA'nın SARS-CoV replikasyonu üzerinde inhibe edici etkisi olduğunu göstermişlerdir. Wu ve ark.<sup>66</sup> SARS-CoV genomundaki dört bölgeyi (lider, transkripsiyon düzenleyici (TRS), 3'-UTR ve S proteini) siRNA ile hedefleyerek S genine spesifik hedeflenmiş siRNA'ların, RNA transkriptlerinin ve viral antijenlerin miktarını büyük ölçüde azalttığını; 3'-UTR yönelimli siRNA'ların çok etkili olmadığını; lider sekansı ve TRS'yi hedefleyen diğer iki siRNA'nın ise etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. He ve ark.<sup>67</sup> in vitro ortamda siRNA'nın SARS-CoV replikasyonu (genomun 1a bölgesi) susturabildiğini göstermişlerdir. Zhang ve ark.<sup>36</sup> DNA vektöründen üretilen siRNA'ları kullanarak, SARS-CoV ile enfekte 293T hücrelerinde S proteinini hedeflemiş ve susturabildiğini göstermişlerdir.

siRNA'ların SARS-CoV-2'ye karşı uygulanabileceğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Nguyen ve ark.<sup>68</sup> SARS-CoV-2 tedavisi için düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik tekrar kümeleri ile ilişkili Cas13d nükleaz (CRISPR/Cas13d) sistemini önermiştir. Bu çalışma hem RNAi hem de CRISPR/Cas teknolojisinin viral hastalıkları tedavi etmek için potansiyel terapötik etkisi olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Chen ve ark.<sup>32</sup> CRISPR/Cas13d sistemine ek olarak, gen ifadesine müdahale edebilecek ve SARS-CoV-2'nin kopyalanmasını engelleyebilecek siRNA tabanlı bir strateji önermiştir. Bu stratejilerin ana fikri, SARS-CoV-2 genomunda RISC tarafından tanınacak ve bölünecek olan siRNA hedeflerinin belirlenmesi yönündedir.

### Uzun ncRNA (lncRNA)

lncRNA'lar belirgin bir ORF içermeyen ve RNA polimeraz II tarafından kopyalanan 200 nükleotitten uzun ncRNA'lardır.<sup>69</sup> Binlerce lncRNA çekirdekte lokalize olmasına rağmen, yalnızca bazıları işlevsel olarak karakterize edilmiştir.<sup>70</sup> Son yıllar-

daki veriler, kompleks düzenleyici ağlardaki lncRNA'ların protein ve diğer efektörler ile birlikte önemli işlevlerini açığa çıkarmıştır.<sup>28</sup> lncRNA'lar, nükleer alanların mimarisini koordine ederek metabolizmayı ve gen ekspresyonunu modüle edebilmekte, epigenetik modifikasyonlara aracılık edebilmekte, hedef mRNA'ların translasyonunu ve proteinlerin stabilitesini düzenleyebilmektedirler.<sup>25</sup> lncRNA'lar, gen ekspresyonunun neredeyse her aşamasında yer almakta, kanser ve nörodegeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarda rol oynamaktadırlar.<sup>69</sup>

lncRNA'ların ekspresyonu, IFN yanıtının aktivasyonu ile ilişkilidir.<sup>25</sup> IFN tepkisi, doğuştan gelen immün sisteminin merkezi bir bileşenidir ve antiviral aktiviteye sahiptir. IFN'ler özellikle viral enfeksiyonlara karşı etkilidir.<sup>71</sup> Ayrıca, IFN yanıtı lncRNA aracılığıyla negatif olarak düzenlenmektedir. IFN'nin negatif düzenlenmesi, konak hücrede enflamatuvar hasarı önlemek açısından önemlidir. Kambara ve ark.<sup>71</sup> lncRNA-CMPK2'nin IFN tedavisinden sonra aktif olarak yukarı regüle edildiğini ve IFN ile uyarılan genlerin (ISG) transkripsiyonunu negatif olarak düzenlediğini bildirmişlerdir. Nettoie Salmonella pas Theiler's (NeST) antiviral yanıtta lncRNA'ların fonksiyonel rolünün ilk kanıtıdır.<sup>25</sup> Tmevpg1 olarak bilinen NeST, hem farelerde (Ifng) hem de insanlarda (IFNG) IFN- $\gamma$  kodlayan genin yanında bulunan bir lncRNA'dır.<sup>72</sup> NeST'yi aşırı ifade eden transgenik farelerden alınan CD8<sup>+</sup> T hücreleri, Theiler murin ensefalomiyelit virüsünün (TMEV) neden olduğu kalıcı enfeksiyona karşı daha hassastır. NeST ekspresyonu bakteriyel (Salmonella) enfeksiyona duyarlılığı azaltırken TMEV kalıcılığını arttırmıştır.<sup>25</sup> Bunun nedeni, olasılıkla NeST tarafından aktive CD8<sup>+</sup> T hücrelerinde spesifik olarak IFN- $\gamma$  transkripsiyonunun indüklenmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca NeST, H3K4 metiltransferaz kompleksinin bir bileşeni olan WDR5 ile IFNG lokusunun epigenetik olarak işaretleme düzenlenmesini düzenlemektedir.<sup>73</sup>

lncRNA ekspresyonu, viral enfeksiyona karşı doğuştan gelen immün tepkisinin bir parçası olarak indüklenebilir. lncRNA'daki regülasyon bozukluğunun, anormal immün yanıtlara neden olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, immün ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde lncRNA'ların

önemini vurgulamaktadır.<sup>74</sup> Peng ve ark.<sup>75</sup> virüs enfeksiyonlarının lncRNA'nın ifadesini değiştirdiğini ve antiviral konak yanıtının düzenlenmesinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Bhattacharyya ve ark.<sup>76</sup> Metastaz ile ilişkili akciğer adenokarsinom transkripti 1'in (MALAT1) Japon ensefalit virüsü (JEV) ve Batı Nil virüsündeki (WNV) aşırı ekspresyonu ile enflamatuvar yanıtı indüklediğini bildirmişlerdir. Wei ve ark.<sup>77</sup> MALAT1'in akciğer transplantasyonunu takiben enflamatuvar hasarındaki rolünü araştırmıştır. MALAT1'in susturulmasının, nötrofil kemotaksisini inhibe ederek enflamatuvar hasarı hafiflettiği bildirilmiştir. Bunun nedeni, nötrofil kemotaksis inhibisyonunun, sitokin fırtınası yükünü hafifletmesi olabilir. Bu çalışma, özellikle MALAT1'in akciğerde hasara neden olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Jin ve ark.<sup>78</sup> MALAT1 ve Nükleer zenginleştirilmiş bol transkript-1 (NEAT1) lncRNA'nın, HIV enfeksiyonunda potansiyel biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Qu ve ark.<sup>79</sup> MALAT1'in HIV-1 promotörünü bağlayan Enhansır Zeste Homolog 2 (EZH2) etkileşimi ile HIV-1 transkripsiyonunu ve enfeksiyonunu indüklediğini bildirmişlerdir. Zhang ve ark.<sup>28</sup> NEAT1'in susturulmasının, HIV-1 enfeksiyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Carpenter ve ark.<sup>80</sup> Cox2 lncRNA'nın, TLR'lerin uyarılması üzerine yukarı regüle edildiğini ve enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığını göstermişlerdir. İmamura ve ark.<sup>70</sup> NEAT1'in IL-8 gibi sitokinleri içeren antiviral genlerin ekspresyonunu kolaylaştırdığını ve paraspeckle bağlayıcı proteini olan Prolin/glutamin açısından zengin ekleme faktörünün (SFPQ) IL-8 transkripsiyonunun baskılayıcısı olduğunu bildirmişlerdir. NEAT1 ve SFPQ'nun iş birliği, antiviral genlerin doğal immün sisteminde önemli bir rol oynadığını kanıtlamıştır.

lncRNA'lar transkripsiyon faktörlerini spesifik olarak etkileyerek antiviral yanıtı düzenler. Nishitsuji ve ark.<sup>81</sup> heterojen nükleer ribonükleoprotein U'nun (hnRNPU) lncRNA#32'ye bağlandığını ve stabilize ettiğini belirtmiştir. lncRNA#32'nin susturulması, ISG ekspresyon seviyesinin önemli ölçüde düşmesine ve Ensefalomiyokardit virüsüne (EMCV) karşı duyarlılığın artmasına neden olmuştur. Ayrıca HBV ve HCV enfeksiyonunda lncRNA#32'nin baskılayıcı işlevinin olduğu da bildirilmiştir.<sup>81</sup>

## SONUÇ

Virüs konak etkileşimleri ve viral patogeneze üzerine yapılan çalışmalar, ncRNA'ların viral enfeksiyonlar sırasında önemli rolü olduğunu göstermiştir. ncRNA'lar inflamasyonun düzenlenmesi, hedef genlerin epigenetik susturulması veya gen ifadesinin düzensizliği gibi spesifik mekanizmalarda görevlidir. COVID-19 pandemisinde bu mekanizmalar hakkında henüz yeterli çalışma yoktur. Mevcut veriler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ncRNA'ların rolü olabileceğini göstermektedir. ncRNA'ların rollerine ilişkin daha fazla araştırma yapılması, potansiyel biyobelirteçlerin ve terapötik müdahalenin algılanmasında COVID-19 patogenezinin daha iyi anlaşılması açısından değerli olacaktır.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Yoktur.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** None.

## KAYNAKÇA

1. Vishnubalaji R, Shaath H, Alajez NM. Protein coding and long noncoding RNA (lncRNA) transcriptional landscape in SARS-CoV-2 infected bronchial epithelial cells highlight a role for interferon and inflammatory response. *Genes (Basel)*. 2020 07 7;11(7):E760. doi:10.3390/genes11070760
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 02 20;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020 04;92(4):455-9. doi:10.1002/jmv.25688
4. Atlante S, Mongelli A, Barbi V, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clin Epigenetics*. 2020 10 21;12(1):156. doi:10.1186/s13148-020-00946-x
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report COVID-19 Weekly Epidemiological Update. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---3-november-2020>
6. El Baba R, Herbein G. Management of epigenomic networks entailed in coronavirus infections and COVID-19. *Clin Epigenetics*. 2020 08 5;12(1):118. doi:10.1186/s13148-020-00912-7
7. Crimi E, Benincasa G, Figueroa-Marrero N, Galdiero M, Napoli C. Epigenetic susceptibility to severe respiratory viral infections and its therapeutic implications: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2020 dec 1;125(6):1002-17. doi:10.1016/j.bja.2020.06.060
8. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Eisfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 01 30;115(5):E1012-E1021. doi:10.1073/pnas.1706928115
9. Menachery VD, Eisfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Proll S, et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *mBio*. 2014 May 20;5(3):e01174-14. doi:10.1128/mBio.01174-14
10. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42. doi:10.1007/82\_2017\_25
11. Hasan MM, Akter R, Ullah MS, Abedin MJ, Ullah GM, Hossain MZ. A Computational Approach for Predicting Role of Human MicroRNAs in MERS-CoV Genome. *Adv Bioinformatics*. 2014;2014:967946. doi:10.1155/2014/967946
12. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020 Apr;48(2):155-63. doi:10.1007/s15010-020-01401-y
13. Mustafa Soyöz, Tülay Kılıçaslan Ayna, İbrahim Pirim. İmmünolojik Açından COVID-19 Enfeksiyonuna Bakış. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2020. doi:10.5222/terh.2020.11298
14. Baldassarre A, Paolini A, Bruno SP, Felli C, Tozzi AE, Masotti A. Potential use of noncoding RNAs and innovative therapeutic strategies to target the 5'UTR of SARS-CoV-2. *Epigenomics*. 2020 08;12(15):1349-61. doi:10.2217/epi-2020-0162
15. Canatan D, De Sanctis V. The impact of MicroRNAs (miRNAs) on the genotype of coronaviruses. *Acta Bio Med [Internet]*. 2020May11 [cited 2020Nov.18];91(2):195-8. Available from: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/9534>
16. Akbıyık A, Avşar Ö. Coronavirus enfeksiyonu hastalığının (COVID-19) epidemiyolojisi ve kontrolü. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020; 5(2): 109-116. [dergipark.org.tr/tr/pub/ikcusbfd/issue/55773/738090](http://dergipark.org.tr/tr/pub/ikcusbfd/issue/55773/738090)
17. Wang Y, Liu L. The Membrane Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Functions as a Novel Cytosolic Pathogen-Associated Molecu-

- lar Pattern To Promote Beta Interferon Induction via a Toll-Like-Receptor-Related TRAF3-Independent Mechanism. *mBio*. 2016 Feb 9;7(1):e01872-15. doi:10.1128/mBio.01872-15
18. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2014 May;10(5):e1004077. doi:10.1371/journal.ppat.1004077
  19. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Maticci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drug. *Turk J Med Sci*. 2020 04 21;50(SI-1):620-32. doi:10.3906/sag-2004-168
  20. Lebeau G, Vagner D, Frumence É, Ah-Pine F, Guillot X, Nobécourt E, et al. Deciphering SARS-CoV-2 Virologic and Immunologic Features. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 18;21(16):E5932. doi:10.3390/ijms21165932
  21. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]: StatPearls Publishing*; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
  22. Frías-Lasserre D, Villagra CA. The Importance of ncRNAs as Epigenetic Mechanisms in Phenotypic Variation and Organic Evolution. *Front Microbiol*. 2017;8:2483. doi:10.3389/fmicb.2017.02483
  23. Bhattacharyya P, Biswas SC. Small Non-coding RNAs: Do They Encode Answers for Controlling SARS-CoV-2 in the Future. *Front Microbiol*. 2020;11:571553. doi:10.3389/fmicb.2020.571553
  24. Guo Y, Wang L, Gou R, Tang L, Liu P. Noncoding RNAs in peritoneal fibrosis: Background, Mechanism, and Therapeutic Approach. *Biomed Pharmacother*. 2020 Sep;129:110385. doi:10.1016/j.biopha.2020.110385
  25. Damas ND, Fossat N, Scheel TKH. Functional Interplay between RNA Viruses and Non-Coding RNA in Mammals. *Noncoding RNA*. 2019 Jan 14;5(1):E7. doi:10.3390/ncrna5010007
  26. Fu X. D. *National Science Review*, Volume 1, Issue 2, June 2014, Pages 190–204, doi:10.1093/nsr/nwu008
  27. Zhang X, Ma X, Jing S, Zhang H, Zhang Y. Non-coding RNAs and retroviruses. *Retrovirology*. 2018 02 9;15(1):20. doi:10.1186/s12977-018-0403-8
  28. Zhang Q, Chen CY, Yedavalli VS, Jeang KT. NEAT1 long noncoding RNA and paraspeckle bodies modulate HIV-1 posttranscriptional expression. *mBio*. 2013 Jan 29;4(1):e00596-12. doi:10.1128/mBio.00596-12
  29. Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncol Rep*. 2017 Jan;37(1):3-9. doi:10.3892/or.2016.5236
  30. Eddy SR. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nat Rev Genet*. 2001 Dec;2(12):919-29. doi:10.1038/35103511
  31. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M, Sanak M. Emerging role of non-coding RNAs in allergic disorders. *Biomed Pharmacother*. 2020 Oct;130:110615. doi:10.1016/j.biopha.2020.110615
  32. Chen W, Feng P, Liu K, Wu M, Lin H. Computational Identification of Small Interfering RNA Targets in SARS-CoV-2. *Virolog Sin*. 2020 06;35(3):359-61. doi:10.1007/s12250-020-00221-6
  33. Berkhout B, Haasnoot J. The interplay between virus infection and the cellular RNA interference machinery. *FEBS Lett*. 2006 May 22;580(12):2896-902. doi:10.1016/j.febslet.2006.02.070
  34. Capodici J, Karikó K, Weissman D. Inhibition of HIV-1 infection by small interfering RNA-mediated RNA interference. *J Immunol*. 2002 Nov 1;169(9):5196-201. doi:10.4049/jimmunol.169.9.5196
  35. Shi Y, Yang DH, Xiong J, Jia J, Huang B, Jin YX. Inhibition of genes expression of SARS coronavirus by synthetic small interfering RNAs. *Cell Res*. 2005 Mar;15(3):193-200. doi:10.1038/sj.cr.7290286
  36. Zhang Y, Li T, Fu L, Yu C, Li Y, Xu X, et al. Silencing SARS-CoV Spike protein expression in cultured cells by RNA interference. *FEBS Lett*. 2004 Feb 27;560(1-3):141-6. doi:10.1016/S0014-5793(04)00087-0
  37. Wu CJ, Chan YL. Antiviral applications of RNAi for coronavirus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Feb;15(2):89-97. doi:10.1517/13543784.15.2.89
  38. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281-97. doi:10.1016/S0092-8674(04)00045-5
  39. Estrin MA, Hussein ITM, Puryear WB, Kuan AC, Artim SC, Runstadler JA. Host-directed combinatorial RNAi improves inhibition of diverse strains of influenza A virus in human respiratory epithelial cells. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197246. doi:10.1371/journal.pone.0197246
  40. Leitão, A. L. M. D., & Enguita, F. (2016). Non-coding RNAs and inter-kingdom communication. Edition: 1st Publisher: SpringerEditor: doi:10.1007/978-3-319-39496-1
  41. Tahamtan A, Inchley CS, Marzban M, Tavakoli-Yaraki M, Teymoori-Rad M, Nakstad B, et al. The role of microRNAs in respiratory viral infection: friend or foe. *Rev Med Virol*. 2016 11;26(6):389-407. doi:10.1002/rmv.1894
  42. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*. 2007 Apr 27;316(5824):608-11. doi.org/10.1126/science.1139253
  43. Surdzziel E, Cabanski M, Dallmann I, et al. Enforced expression of miR-125b affects myelopoiesis by

- targeting multiple signaling pathways. *Blood*. 2011 Apr;117(16):4338-4348. doi:10.1182/blood-2010-06-289058
44. Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, et al. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell*. 2007 Apr 6;129(1):147-61. doi:10.1016/j.cell.2007.03.008
  45. Rossi RL, Rossetti G, Wenandy L, Curti S, Ripamonti A, Bonnal RJ, et al. Distinct microRNA signatures in human lymphocyte subsets and enforcement of the naive state in CD4+ T cells by the microRNA miR-125b. *Nat Immunol*. 2011 Jun 26;12(8):796-803. doi:10.1038/ni.2057
  46. Varble A, ten Oever BR. Implications of RNA virus-produced miRNAs. *RNA Biology*. 2011 Mar-Apr;8(2):190-194. doi:10.4161/rna.8.2.13983
  47. Shi J, Sun J, Wang B, Wu M, Zhang J, Duan Z, et al. Novel microRNA-like viral small regulatory RNAs arising during human hepatitis A virus infection. *FASEB J*. 2014 Oct;28(10):4381-93. doi:10.1096/fj.14-253534
  48. Morales L, Oliveros JC, Fernandez-Delgado R, tenOever BR, Enjuanes L, Sola I. SARS-CoV-Encoded Small RNAs Contribute to Infection-Associated Lung Pathology. *Cell Host Microbe*. 2017 Mar 8;21(3):344-55. doi:10.1016/j.chom.2017.01.015
  49. Lai FW, Stephenson KB, Mahony J, Lichty BD. Human coronavirus OC43 nucleocapsid protein binds microRNA 9 and potentiates NF- $\kappa$ B activation. *J Virol*. 2014 Jan;88(1):54-65. doi:10.1128/JVI.02678-13
  50. Stewart CR, Marsh GA, Jenkins KA, Gantier MP, Tizard ML, Middleton D, et al. Promotion of Hendra virus replication by microRNA 146a. *J Virol*. 2013 Apr;87(7):3782-91. doi:10.1128/JVI.01342-12
  51. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1685-94. doi:10.1056/NEJMoa1209026
  52. Wilson JA, Sagan SM. Hepatitis C virus and human miR-122: insights from the bench to the clinic. *Curr Opin Virol*. 2014 Aug;7:11-8. doi:10.1016/j.coviro.2014.03.005
  53. Ma Y, Wang C, Xue M, Fu F, Zhang X, Li L, et al. The Coronavirus Transmissible Gastroenteritis Virus Evades the Type I Interferon Response through IRE1 $\alpha$ -Mediated Manipulation of the MicroRNA miR-30a-5p/SOCS1/3 Axis. *J Virol*. 2018 11 15;92(22):e00728-18. doi:10.1128/JVI.00728-18
  54. Ivashchenko A, Rakhmetullina A, Aisina D. How miRNAs can protect humans from coronaviruses COVID-19, SARS-CoV, and MERS-CoV. 2020 Research Square preprint. doi: 10.21203/rs.3.rs-16264/v1
  55. Khan MA, Sany MRU, Islam MS, Islam ABMMK. Epigenetic Regulator miRNA Pattern Differences Among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 World-Wide Isolates Delineated the Mystery Behind the Epic Pathogenicity and Distinct Clinical Characteristics of Pandemic COVID-19. *Front Genet*. 2020;11:765. doi: 10.3389/fgene.2020.00765
  56. Tang, X., Wu, C., Li, X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020 Mar 3: nwaa036. doi: 10.1093/nsr/nwaa036
  57. Chen Z, Liang H, Chen X, Ke Y, Zhou Z, Yang M, et al. An Ebola virus-encoded microRNA-like fragment serves as a biomarker for early diagnosis of Ebola virus disease. *Cell Res*. 2016 Mar;26(3):380-3. doi: 10.1038/cr.2016.21
  58. Pan Y, Wang N, Zhou Z, Liang H, Pan C, Zhu D, et al. Circulating human cytomegalovirus-encoded HCMV-miR-US4-1 as an indicator for predicting the efficacy of IFN $\alpha$  treatment in chronic hepatitis B patients. *Sci Rep*. 2016 Mar 10;6:23007. doi: 10.1038/srep23007
  59. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci*. 2020 Mar 25;6(3):315-31. doi:10.1021/acscentsci.0c00272
  60. Gitlin L, Karelsky S, Andino R. Short interfering RNA confers intracellular antiviral immunity in human cells. *Nature*. 2002 Jul 25;418(6896):430-4. doi:10.1038/nature00873
  61. Hu WY, Myers CP, Kilzer JM, Pfaff SL, Bushman FD. Inhibition of retroviral pathogenesis by RNA interference. *Curr Biol*. 2002 Aug 6;12(15):1301-11. doi:10.1016/s0960-9822(02)00975-2
  62. Kapadia SB, Brideau-Andersen A, Chisari FV. Interference of hepatitis C virus RNA replication by short interfering RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100(4):2014-8. doi:10.1073/pnas.252783999
  63. Wang Z, Ren L, Zhao X, Hung T, Meng A, Wang J, et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome virus replication by small interfering RNAs in mammalian cells. *J Virol*. 2004 Jul;78(14):7523-7. doi:10.1128/JVI.78.14.7523-7527.2004
  64. Li BJ, Tang Q, Cheng D, Qin C, Xie FY, Wei Q, et al. Using siRNA in prophylactic and therapeutic regimens against SARS coronavirus in Rhesus macaque. *Nat Med*. 2005 Sep;11(9):944-51. doi:10.1038/nm1280
  65. Li T, Zhang Y, Fu L, Yu C, Li X, Li Y, et al. siRNA targeting the leader sequence of SARS-CoV inhibits virus replication. *Gene Ther*. 2005 May;12(9):751-61. doi:10.1038/sj.gt.3302479
  66. Wu CJ, Huang HW, Liu CY, Hong CF, Chan YL. Inhibition of SARS-CoV replication by siRNA. *Antiviral Res*. 2005 Jan;65(1):45-8. doi:10.1016/j.antiviral.2004.09.005
  67. He ML, Zheng B, Peng Y, Peiris JS, Poon LL, Yuen

- KY, et al. Inhibition of SARS-associated coronavirus infection and replication by RNA interference. *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2665-6. doi:10.1001/jama.290.20.2665
68. Nguyen TM, Zhang Y, Pandolfi PP. Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCov (SARS-CoV-2) and other RNA viruses. *Cell Res*. 2020 03;30(3):189-90. doi:10.1038/s41422-020-0290-0
69. Spokoini-Stern R, Stamov D, Jessel H, Aharoni L, Haschke H, Giron J, et al. Visualizing the structure and motion of the long noncoding RNA HOTAIR. *RNA*. 2020 05;26(5):629-36. doi:10.1261/rna.074633.120
70. Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, Kumakura M, Kawaguchi A, Nagata K, et al. Long noncoding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter region to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli. *Mol Cell*. 2014 Feb 6;53(3):393-406. doi:10.1016/j.molcel.2014.01.009
71. Kambara H, Niazi F, Kostadinova L, Moonka DK, Siegel CT, Post AB, et al. Negative regulation of the interferon response by an interferon-induced long non-coding RNA. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(16):10668-80. doi:10.1093/nar/gku713
72. Gomez JA, Wapinski OL, Yang YW, Bureau JF, Gopinath S, Monack DM, et al. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon- $\gamma$  locus. *Cell*. 2013 Feb 14;152(4):743-54. doi:10.1016/j.cell.2013.01.015
73. Liu W, Ding C. Roles of LncRNAs in Viral Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:205. doi:10.3389/fcimb.2017.00205
74. Wang Z, Zheng Y. lncRNAs Regulate Innate Immune Responses and Their Roles in Macrophage Polarization. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8050956. doi:10.1155/2018/8050956
75. Peng X, Gralinski L, Armour CD, Ferris MT, Thomas MJ, Proll S, et al. Unique signatures of long noncoding RNA expression in response to virus infection and altered innate immune signaling. *mBio*. 2010 Oct 26;1(5):e00206-10. doi:10.1128/mBio.00206-10
76. Bhattacharyya S, Vratil S. The Malat1 long noncoding RNA is upregulated by signalling through the PERK axis of unfolded protein response during flavivirus infection. *Sci Rep*. 2015 Dec 4;5:17794. doi:10.1038/srep17794
77. Wei L, Li J, Han Z, Chen Z, Zhang Q. Silencing of lncRNA MALAT1 Prevents Inflammatory Injury after Lung Transplant Ischemia-Reperfusion by Downregulation of IL-8 via p300. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019 Dec 6;18:285-97. doi:10.1016/j.omtn.2019.05.009
78. Jin C, Peng X, Xie T, Lu X, Liu F, Wu H, et al. Detection of the long noncoding RNAs nuclear-enriched autosomal transcript 1 (NEAT1) and metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 in the peripheral blood of HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2016 Jan;17(1):68-72. doi:10.1111/hiv.12276
79. UniProt Consortium T. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2018 03 16;46(5):2699. doi:10.1093/nar/gky092
80. Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, Ricci EP, Gandhi P, Hall LL, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science*. 2013 Aug 16;341(6147):789-92. doi:10.1126/science.1240925
81. Nishitsuji H, Ujino S, Yoshio S, Sugiyama M, Mizokami M, Kanto T, et al. Long noncoding RNA #32 contributes to antiviral responses by controlling interferon-stimulated gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 09 13;113(37):10388-93. doi:10.1073/pnas.1525022113



# Influenza Hızlı Antijen Testinin Influenza Sezonu Boyunca Klinikte Kullanımı

## Clinical Usage of Influenza Rapid Test During Influenza Season

Kamile Ötiken Arıkan ©

Cite as: Ötiken Arıkan K. Influenza hızlı antijen testinin influenza sezonu boyunca klinikte kullanımı. Forbes J Med. 2021;2(1):13-8.

### ÖZ

**Amaç:** Influenza virüsleri, özellikle riskli gruplarda mortalitesi yüksek epidemiler yapabilen, solunum yolunun önemli enfeksiyonlarından sorumlu viral etkenlerdir. Bu çalışmada influenza hızlı antijen testinin klinikte pratik kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamıza Eylül 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında nazofaringeal sekresyondan influenza hızlı antijen testi bakılan çocuk hastalar dahil edilmiştir. Çocuk enfeksiyon polikliniğine başvuran, influenza virus enfeksiyonu semptomları olan hastalardan aşılama durumuna bakılmaksızın nazofaringeal sekresyondan örnek alınıp 10 dakika içinde influenza antijen testi sonucu elde edilmiştir.

**Bulgular:** Bu çalışmaya ortanca yaşı 51 ay (minimum- maksimum: 23gün-202ay) olan, 265'i (%56.5) erkek toplam 469 hasta dahil edilmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran ve nazofaringeal sekresyonda influenza hızlı antijen testi bakılan 469 hastanın, 107 'sinde (%22.8) influenza A, 20'sinde (% 4.3) influenza B saptanmıştır, 342 'sinde influenza A ve influenza B saptanmamıştır.Solunum yolu sekresyonundan alınan örnekte influenza hızlı antijen testi pozitif gelen, 64'ü (%50.4) erkek, 127 hastanın ortanca yaşı 53 ay (minimum-maksimum: 23 gün-202 ay) olarak saptanmıştır. Hastaların 21'inde (%16.5) altta yatan kronik bir hastalık saptanmıştır. Beş gün ve daha uzun süreli ateş, influenza B (%63.2) saptanan hastalarda, influenza A (%15.2) saptananlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (p<0.001).

**Sonuç:** Influenza sezonu boyunca influenza antijen testi yapılması pratik, kolay olması ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle hem etiyolojisinin hızlı belirlenmesi açısından hem de gereksiz tetkik yapılmasını engelleyebileceğinden, COVID pandemisi döneminde de poliklinik koşullarında kullanılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Influenza A, influenza B, hızlı antijen testi, solunum yolu viral panel pcr

### ABSTRACT

**Objective:** Influenza A and B are important viral pathogens causing respiratory infection epidemics potentially with high morbidity and mortality. Herein we aimed to investigate clinical usage of influenza rapid test in clinical practice.

**Method:** Children tested for nasopharyngeal influenza rapid test between September 2018- February 2019 were included in this study. Influenza rapid test was applied to pediatric patients admitted to paediatric infectious disease polyclinic regardless of their vaccination status, and results were achieved in 10 minutes.

**Results:** Of 265 (56.5%) male, totally 469 children, with a median age of 51 months ( 23 days-202 months) were included in this study. From 469 samples tested from patients with symptoms of respiratory tract infections, 107 (22.8%) was positive for influenza A, 20 (4.3%) was positive for influenza B, 342 was negative. Totally 127 patients, 64 (50.4%) male with a median age of 53 months ( 23 days-202 months) were tested positive for influenza. Underlying chronic disease was detected in 21 (16.5%) of patients. Fever lasting for more than 5 days was statistically significantly more common in influenza B (63.2%) positive patients compared to influenza A (15.2%) positive patients (p<0.001).

**Conclusions:** Influenza rapid test is recommended to be used in clinical practice during influenza season, in COVID pandemic also, due to shorter duration of results, being practical, and cost-effective.

**Keywords:** Influenza A, influenza B, rapid antigen test, respiratory tract PCR

Received/Geliş: 01.12.2020

Accepted/Kabul: 10.12.2020

Publication date: 27.04.2021

**Kamile Ötiken Arıkan**

SBÜ İzmir Behçet Uz Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk  
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,  
İzmir - Türkiye

✉ kamilearikan15@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1610-4395



## GİRİŞ

İnfluenza virüsü, Orthomyxoviridae ailesinden tek zincirli bir ribonükleik asit (RNA) virüsü olup, influenza A ve B şuşları ılıman iklimlerde, özellikle kış mevsiminde salgınlar meydana getirir.<sup>1</sup> İnfluenza virüsü alt veya üst solunum sistemini enfekte edebilir. İnfluenza A ve B virüsleri hemaglutinin ve nöraminidaz adı verilen yüzey proteinlerine göre, serotiplere ayrılır. İnfluenza virüsleri, özellikle altta yatan kronik infeksiyonları olan hastalar olmak üzere tüm yaş gruplarında ölüme dahi neden olabilen komplikasyonlara yol açabilir.<sup>2,3</sup>

Influenza infeksiyonlarını, benzer bulgular ile seyreden diğer solunum yolu infeksiyonlarından klinik olarak ayırt etmek güçtür ve laboratuvar tanı testlerine gereksinim duyulmaktadır. Son zamanlarda influenza virusunun antijenlerine karşı elde edilmiş monoklonal antikorların kullanıldığı immunokromatografik yöntemler ile hızlı testler geliştirilmiştir. Hasta başı testleri olarak da adlandırılan hızlı testler ile 10-20 dk. gibi kısa bir süre içerisinde sonuç elde etmek olasıdır. Düşük maliyetli, ileri teknoloji gerektirmeyen kolay uygulanabilir testlerdir. Duyarlılıklarının düşük olması hızlı testlerin dezavantajıdır. Grip aktivitesine bağlı olarak değişen pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hızlı testlerin kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli unsurlardır.<sup>4-8</sup>

Bu çalışmada, influenza hızlı antijen testinin çocuk hastalarda klinik pratikte kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## METOT

Çalışmaya Eylül 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında üst solunum yolu infeksiyonu semptomları, influenza infeksiyonu şüphesi bulunan ve influenza hızlı antijen testi bakılan çocuk hastalar dâhil edilmiştir. Hastaların başvuru yakınmaları, başvuru tarihi, cinsiyet ve yaş gibi sosyodemografik özellikleri eşzamanlı solunum yolu viral panel sonuçları kaydedilmiştir.

Nazofaringeal sürüntü örneklerinde hızlı influenza

tanı testi Sağlık Bakanlığı aracılığı ile hastanemizde kullanılan kitler aracılığı ile yapıldı (Humasis Influenza A/B Antigen Test; Humasis, Anyang, Korea). Hastalardan sürüntü çubuğuyla nazofaringeal sürüntü alınarak sürüntü çubuğu reaksiyon tüpünün içinde 10 sn. karıştırıldı. Sonra 6 damla numune alınarak test stribi üzerine eklendi, 10 dk. beklenecek okundu. Strip üzerindeki yukarıdaki kontrol çizgisinin altında bir çizgi daha oluşmuşsa test pozitif olarak kabul edildi.

Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların verileri geriye dönük olarak incelenmiş ve kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde hesaplanarak verilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmaya ortanca yaşı 51 ay (minimum-maksimum: 23gün-202ay) olan, 265'i (%56,5) erkek toplam 469 hasta dâhil edilmiştir. Üst solunum yolu infeksiyonu bulguları ile başvuran ve nazofaringeal sekresyonda influenza hızlı antijen testi bakılan 469 hastanın , 107' sinde (%22,8) influenza A, 20'sinde (%4,3) influenza B ve 342'sinde influenza A ve influenza B saptanmıştır. Solunum yolu sekresyonundan alınan örnekte influenza hızlı antijen testi pozitif gelen, 64'ü (%50,4) erkek, 127 hastanın ortanca yaşı 53 ay (minimum-maksimum: 23 gün-202 ay) olarak belirlenmiştir. İnfluenza hızlı antijen testi ile hastalık tanısı alan 127 hastanın 76'sı (%59,8) ocak ayında, 16'sı (%12,6) nisan ayında, 15'i (%11,8) aralık ayında, 13 (%10,2)'ü şubat ayında, 4'ü (%3,1) mayıs ayında, 2'si (%1,6) mart ayında

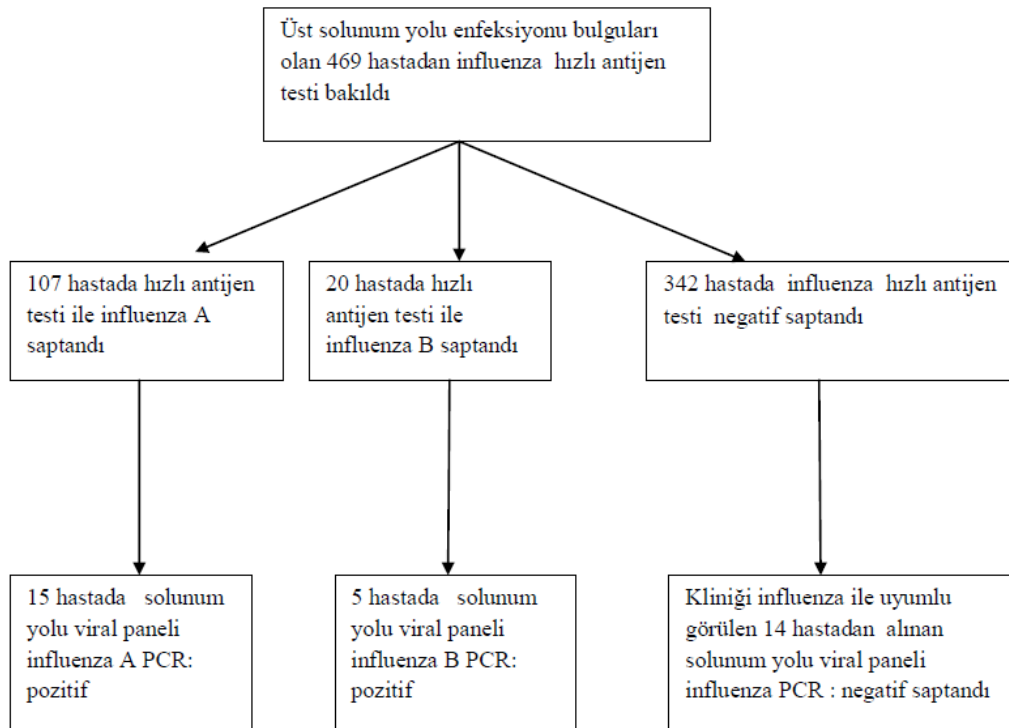
**Tablo 1. Solunum yolu sekresyonlarında influenza hızlı antijen testi çalışılan hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri**

	influenza A	influenza B
Yaş ay*	40 (0-202)	85 (55-181)
Yaş grubu**		
<1yaş	17 (15,9)	0 (0)
1-5 yaş	55 (51,4)	2 (10)
> 5 yaş	35 (32,7)	18 (90)
Cinsiyet**		
Erkek	57 (53,3)	8 (40)
Altta yatan hastalık**	13 (61,9)	8 (38,1)
Başvuru yakınması ***		
Ateş	50	19
Öksürük	18	4
Burun akıntısı	8	0
Karın ağrısı	7	0
Kas ağrısı	0	4
Yürüyememe	0	2
Konjunktivit	2	0
İshal	1	0
Lober pnömoni ile komplikasyon***	8	6
Sitopeni***	5	12

\*: medyan (minimum-maksimum)

\*\* : n(%)

\*\*\*: n

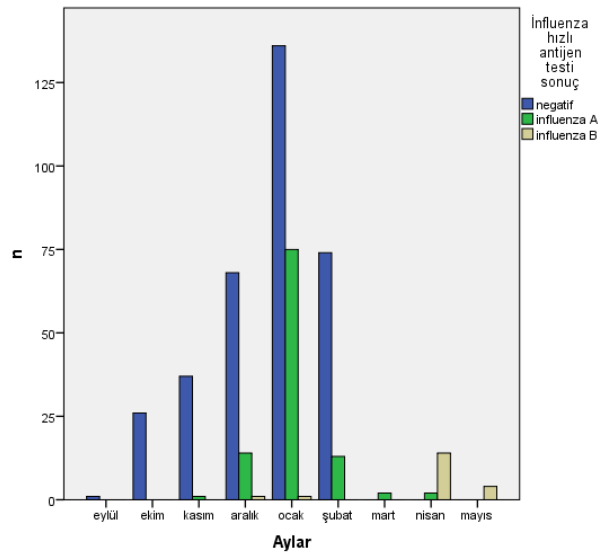


**Figür 1. İnfluenza hızlı antijen testi ve solunum yolu viral paneli PCR alınan hastaların sonuçlarının değişimi**

ve 1'i (%0,8) kasım ayında başvurmuştur. Üst solunum yolu infeksiyonu bulguları olan, klinik olarak influenza infeksiyonu düşünülen, nazofarıngeal sekresyondan alınan numunede influenza hızlı antijen testi negatif gelen 342 hastanın 14'ünde solunum yolu viral panelinde de influenza saptanmamıştır. Yirmi hastada yatış sırasında solunum yolu viral paneli alınmış, ancak sonuçlar birkaç gün içinde çıktığından kronik hastalığı olan ve antiviral tedavi verilmesi gereken hastalarda influenza hızlı antijen testi de bakılmıştır. Eşzamanlı influenza hızlı antijen testi ve solunum yolu viral paneli bakılan 20 hastada her 2 testte de influenza testi pozitif saptanmıştır. Influenza hızlı testi negatif gelen ancak solunum yolu viral paneli PCR influenza pozitif olarak sonuçlanan hasta olmamıştır (Figür 1). Hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Influenza A olguları en sık ocak ayında (n=75), influenza B olguları en sık nisan ayında (n=15) saptanmıştır (Figür 2). İnfluenza B saptanan hastaların ortanca yaşı influenza A saptanan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [85 ay (55-185 ay) vs 40 ay (0-202 ay),  $p < 0,001$ ]. Hastaların 21'inde (%16,5) altta yatan kronik bir hastalık saptanmıştır. En sık saptanan kronik hastalık tip1 diabetes mellitus (n=5) ve sonrasında astım (n=4) olarak kaydedilmiştir. Hastalarda en sık başvuru yakınması ateş (n=69) olmakla beraber, sırasıyla öksürük (n=21), burun akıntısı (n=8), karın ağrısı (n=8), kas ağrısı (n=3), yürüyememe (n=2), konjunktivit (n=2), ishal (n=1) diğer başvuru yakınmaları olarak kaydedilmiştir. Hastaların 28'sinde (%22)  $\geq 5$  gün süreli ateş yakınması olduğu saptanmıştır. Influenza B saptanan 20 hastanın 11'inde (%57,9) başvuru anında miyozit kaydedilmiştir. Beş gün ve daha uzun süreli ateş, influenza B (%63,2) saptanan hastalarda, influenza A (%15,2) saptananlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).

Lökopeni, influenza A saptanan hastaların %33,3'ünde, influenza B saptanan hastaların %16,7'sinde ( $p=0,36$ ); lenfopeni influenza A saptanan hastaların %66,7'sinde, influenza B saptanan hastaların %33,3'ünde ( $p=0,170$ ); trombositopeni, influenza A saptanan hastaların %50'sinde, influenza B saptanan hastaların %22,7'inde



**Figür 2. İnfluenza hızlı antijen test sonuçlarının aylara göre değişimi**

( $p=0,21$ ) saptanmıştır. Aspartat aminotransferaz yüksekliği (%38,9) ve kreatinin kinaz (%84,6) yüksekliği yalnızca influenza B saptanan hastalarda saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Özellikle yüksek riskli hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan influenza virüsünün erken tanısı epidemiyolojik verileri hızlı elde edilebilmek ve hastalığın tedavisinde gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçebilmek için çok önemlidir. Üst solunum yolu infeksiyonu yapan virüslerin yalnızca klinik bulgularla ayırımı zordur. Influenza komplikasyonlara neden olabilen tedavisi olası bir virüsdür. Geleneksel virolojik tanı yöntemleri pahalı, karmaşık ve zaman alıcı yöntemlerdir. Bu durum yeni ve hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesini gerektirmektedir.

Influenza A ve B'nin aylara göre değişimi Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklara Daire Başkanlığı verileri ile korrele bulunmuştur.<sup>9-10</sup> Çalışma sonuçlarımız Türkiye Halk Sağlığı Genele Müdürlüğü verileri ile korrele şekilde hızlı antijen test ile influenza A en sık ocak ayında saptanmıştır, mart ayına doğru influenza B olgularının arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada, üst solunum yolu infeksiyonu bulguları olan hastalarda pozitif influenza hızlı test oranı %27 olarak bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada, influenza hızlı antijen testlerinin hospitalizasyonu %10,7 azalttığı, antibiyotik kullanımını %46,4 oranında azalttığı, gereksiz tetkik yapılmasını %42,9 oranında azalttığı saptanmıştır.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda da hastaların 28'sinde (%22)  $\geq 5$  gün süreli ateş yakınması vardı ve bu hastalarda influenza hızlı antijen testi ile influenza infeksiyonu tanısı konmuş ve gereksiz tetkik yapılması engellenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) uygulanamayan ya da hızlı karar verilmesi gereken durumlarda influenza hızlı antijen testinin kullanımını önermektedir.<sup>12</sup> Solunum yolu virüsleri benzer klinik tablolara neden olabildiği için influenza hızlı antijen testi hızlı ve tedaviyi yönlendirebilecek pratik bir testtir. Toplam 200 çocuk hastanın dâhil edildiği bu çalışmada, 102 (551) çocukta viral etken; en sık influenza A (H3N2) (%39) olmak üzere sırasıyla, influenza B (%23,5), RSV (%15,6), rhinovirus in (%13,7), bocavirus (%2,9) Koronavirüs in (%2,9) ve metapneumovirus in (%0,9) saptanmıştır. Birçok virüsün influenza-benzeri klinik tabloya neden olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>13</sup>

Türkiye'de 300 çocuk hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, 129 hastada PCR ile influenza saptanmış, 71'sine oseltamivir verilmiştir. İlk 48 saatte tedavi başlananlarda semptom sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak, 48 saatten sonra tedavi başlanana göre daha kısa olduğu sonucuna varılmıştır ( $p < 0,002$ ).<sup>14</sup>

Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada da 970 influenza benzeri semptomları olan hastadan influenza hızlı antijen testi ve PCR ile eşzamanlı alınmış ve semptomların ilk 48 saatinde influenza hızlı antijen testinin sensitivitesi yüksek bulunmuştur.<sup>15</sup>

Bu çalışmanın kısıtlılıkları tüm influenza antijen testi bakılan hastalarda solunum yolu viral panel PCR ile doğrulanma olmamasıdır. Ancak, PCR geç çıkması ve nispeten pahalı olması nedeniyle her hastaya uygulanamamıştır.

Sonuç olarak, pandemik influenza infeksiyonlarının tanısında hızlı antijen testlerinin kısa sürede

sonuç vererek kliniği yönlendirmesi önemli bir avantajdır. Alınan pozitif sonuçlar ile gerek siz tetkik yapılması ve uygunsuz antibiyotik kullanımı azaltılabilir. Özellikle COVID-19 pandemisi yaşadığımız ve influenza sezonunun açılması beklenen bu günlerde influenza hızlı antijen testlerinin daha yaygın olarak kullanımı önerilebilir.

**Etik Kurul Onayı:** Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi (43278876-929)

**Çıkar Çatışması:** Yok.

**Finansal Destek:** Yok.

**Hasta onamı:** Mevcut.

**Ethics Committee Approval:** Ethics Committee approval was obtained from Keçiören Training and Research Hospital (43278876-929).

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Present.

## KAYNAKLAR

1. Labella AM, Merel SE. Influenza. Med Clin North Am. 2013 Jul;97(4):621-45. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.001>
2. Kumar V. Influenza in Children. Indian J Pediatr. 2017 Feb;84(2):139-143. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2232-x>
3. Gaitonde DY, Moore FC, Morgan MK. Influenza: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019 Dec 15;100(12):751-758.
4. The Lancet. Preparing for seasonal influenza. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30087-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30087-4)
5. Castillejos M, Cabello-Gutiérrez C, Alberto Choreño-Parra J, Hernández V, Romo J, Hernández-Sánchez F, Martínez D, Hernández A, Jiménez-Álvarez L, Hernández-Cardenas CM, Becerril-Vargas E, Martínez-Orozco JA, Luis Sandoval-Gutiérrez J, Guadarrama C, Olvera-Masetto E, Alfaro-Ramos L, Cruz-Lagunas A, Ramírez G, Márquez E, Pimentel L, Regino-Zamarripa NE, Mendoza-Milla C, Goodina A, Hernández-Montiel E, Barquera R, Santibañez A, Domínguez-Cherit G, Pérez-Padilla R, Regalado J, Santillán-Doherty P, Salas-Hernández J, Zúñiga J. High performance of rapid influenza diagnostic test and variable effectiveness of influenza vaccines in Mexico. Int J Infect Dis. 2019 Dec; 89: 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.029>
6. Dale AP, Ebell M, McKay B, Handel A, Forehand R, Dobbin K. Impact of a Rapid Point of Care Test for Influenza on Guideline Consistent Care and Antibiotic Use. J Am Board Fam Med. 2019 Mar-Apr;32(2):226-233. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2019.02.180183>

7. Seki Y, Onose A, Sugaya N. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother*. 2017 Sep;23(9):615-620. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.06.004>
8. Busson L, Mahadeb B, De Foor M, Vandenberg O, Hallin M. Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Mar;87(3):238-242.
9. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
10. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasicihastaliklar-anasayfa>
11. Seki Y, Oda Y, Sugaya N. Very high sensitivity of a rapid influenza diagnostic test in adults and elderly individuals within 48 hours of the onset of illness. *PLoS One*. 2020 May 6;15(5): e0231217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231217>
12. Chong YM, Tan XH, Hooi PS, Lee LM, Sam IC, Chan YF. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for influenza A and B in the tropics. *J Med Virol*. 2019 Aug;91(8):1562-1565. <https://doi.org/10.1002/jmv.25495>
13. Karadag-Oncel E, Ciblak MA, Ozsurekci Y, Badur S, Ceyhan M. Viral etiology of influenza-like illnesses during the influenza season between December 2011 and April 2012. *J Med Virol*. 2014 May;86(5):865-71. <https://doi.org/10.1002/jmv.23747>
14. Ceyhan M, Karadag Oncel E, Badur S, Ciblak MA, Alhan E, Celik US, Kurugol Z, Saz EU, Ozsurekci Y, Celik M, Parlakay AO. Effectiveness of a new bioequivalent formulation of oseltamivir (Enfluvir®) on 2010-2011 seasonal influenza viruses: an open phase IV study. *Int J Infect Dis*. 2012 Apr;16(4): e273-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.12.008>
15. Tai CF, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Chang LY, Huang LM. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin pandemic influenza A. *J Formos Med Assoc*. 2012 Aug;111(8):427-30. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.06.018>

# Pediatristlerin Human Papilloma Virüs Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Tutumları

## Knowledge and Attitudes of Pediatricians towards The Human Papilloma Virus Vaccines

Selin Taşar<sup>®</sup>, Esra Bal Yüksel<sup>®</sup>, Derya Sağcan<sup>®</sup>, Eda Karadağ Öncel<sup>®</sup>, Ahu Kara Aksay<sup>®</sup>,  
Dilek Yılmaz Çiftdoğan<sup>®</sup>

**Cite as:** Taşar S, Bal Yüksel E, Sağcan D, Karadağ Öncel E, Kara Aksay A, Yılmaz Çiftdoğan D. Pediatristlerin human papilloma virüs aşısı hakkındaki bilgi ve tutumları. Forbes J Med. 2021;2(1):19-24.

### Öz

**Amaç:** Human papillomavirus (HPV); dünya çapında en sık cinsel yolla bulaşan viral enfeksiyondur, servikal kanserin nedenidir ve bunun dışında birçok malign ve benign hastalığa neden olmaktadır. Etkili bir aşısı olmasına rağmen, aşılama oranları hâlen istenilen düzeyde değildir. Bu kesitsel çalışmada, pediatri hekimlerinin HPV aşısı ile ilgili bilgi ve tutumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hastanemizde çalışmakta olan pediatri hekimlerine HPV hastalığı ve aşısı ile ilgili 18 sorudan oluşan anket yüz yüze uygulandı. Ankette demografik özellikler, pediatri alanındaki çalışma süresi ve HPV hastalığı ve aşısı ile ilgili bazı soru ve önermeler yer aldı.

**Bulgular:** Araştırmaya 147 pediatri hekiminden 98'i katıldı (ulaşılabilirlik %66,6). Katılımcıların yaş ortancası 30,5 yaştı (min-maks: 25-66) ve çoğunluğunu kadınlar oluşturuyordu (%70,4). Görev dağılımına bakıldığında, 54'ü (%55,1) asistan hekim olarak çalışıyordu. Katılımcıların 15'i (%15,3) HPV aşısını yaptırmıştı. Aşı ile ilgili sorular irdelendiğinde, katılımcıların 93'ü (%94,9) aşının ulusal aşı takviminde olmadığını, 63'ü (%64,3) aşının önerilmesi gereken yaşı, 83'ü (%84,7) aşının hangi cinsiyete uygulanabileceğini biliyordu. HPV aşısı 59 (%60,2) katılımcı tarafından daha önce önerilmişti. Aşığı önermeyen katılımcılara nedenleri sorulduğunda, en sık aşı ile ilgili yeterli bilgi düzeyinde olmama (%14,3), endikasyon dâhilindeki hasta ile karşılaşmama (%14,3) yanıtları alındı. Aşılı olan hekimlerin aşığı önerme oranları aşı yaptırmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,028). Mesleki deneyim ile daha önce aşığı önerme ve HPV aşılarının ismini bilme durumu arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilemedi (sırasıyla p=0,316, p=0,414).

**Sonuç:** Çalışmamızda, HPV aşılmasına yönelik tutum genel olarak olumlu olsa da Türkiye'de daha yüksek HPV aşısı kapsama oranlarına ulaşmak için hem çocuk doktorlarına hem sağlık çalışanlarına ek eğitim verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** HPV, aşı, farkındalık, pediatri, tutum

### ABSTRACT

**Objective:** Human papilloma virus (HPV) infection is the most common sexually transmitted viral infection worldwide. It is the cause of cervical cancer, and also causes many malignant, and benign diseases. Although it has an effective vaccine, vaccination rates are still at an undesired level. In this cross-sectional study, it was aimed to investigate the knowledge and attitudes of pediatricians about HPV vaccine.

**Method:** A questionnaire consisting of 18 questions about HPV disease and vaccine was applied to pediatricians working in our hospital via face-to-face interviews. Demographic characteristics, duration of their working in the field of pediatrics, and some questions and suggestions about HPV disease and vaccine were included in the questionnaire.

**Results:** Ninety-eight (66.6%) out of 147 pediatricians participated in the questionnaire survey. The median age of the participants was 30.5 years (min-max: 25-66), and they were consisted mostly (70.4%) of female pediatricians. In terms of distribution of their academic positions, 54 (55.1%) of them were working as pediatric residents. Only 15.3% of the participants had received HPV vaccine. When questions about the vaccine were analyzed, 94.9% of the participants knew that the HPV vaccine was not included in the national vaccination schedule, 64.3% knew the recommended vaccination age, and 84.7% knew that application gender of the vaccine. Some (60.2%) participants recommended HPV vaccine to their patients. When pediatricians were asked why they did not recommend the vaccine, according to their responses, the most important factor was the fact that had not sufficient knowledge about the vaccine (14.3%) and had not encountered a patient within the indication (14.3%). The vaccine recommendation rates of the vaccinated physicians were statistically significantly higher than unvaccinated physicians (p=0.028). There was no statistically significant difference between medical experience and recommendation for HPV vaccine beforehand and knowing the names of HPV vaccines (p=0.316, p=0.414, respectively).

**Conclusion:** Although the overall attitude towards HPV vaccination was generally positive in our study, additional training should be provided to both pediatricians and healthcare professionals in order to achieve higher HPV vaccination coverage rates in Turkey.

**Keywords:** HPV, vaccine, awareness, pediatricians, attitudes

Received/Geliş: 23.12.2020

Accepted/Kabul: 21.01.2021

Publication date: 27.04.2021

Selin Taşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon  
Hastalıkları Kliniği, İzmir - Türkiye  
✉ sselintasar@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0727-9572

E. Karadağ Öncel 0000-0001-6488-8641

A. Kara Aksay 0000-0002-8671-3604  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon  
Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

E. Bal Yüksel 0000-0001-8708-7070

D. Sağcan 0000-0002-3619-7998  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

D. Yılmaz Çiftdoğan 0000-0002-1065-9066

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk  
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

\*Bu çalışma çevrimiçi olarak düzenlenen Ulusal Sağlıkli Büyüyen Çocuk Kongresi'nde (18-20 Aralık 2020) sözel bildiri olarak sunulmuştur.



## GİRİŞ

Human papilloma virüs (HPV) Papillomaviridae ailesinde yer alan bir DNA virüsüdür. Çok sayıda serotipi olan HPV'nin en sık belirlenen onkojenik tipleri HPV-16 ve HPV-18'dir. Serotip 31, 33, 45, 52 ve 58 ise daha az karşılaşılan onkojenik tiplerdir. Anogenital siğillerin yaklaşık %90'ından ise HPV-6 ve HPV-11 sorumludur.<sup>1</sup> Genital HPV enfeksiyonları dünyada cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalıklardan biri olup, prekanseröz zemin oluşturmaları nedeni ile önemlidir. Dünya çapında serviks kanseri kadınlar arasında en sık görülen 3. kanser türü olup, yılda yaklaşık 569.000 kişide görülürken, yaklaşık yarısı serviks kanserine bağlı olarak yaşamını kaybetmektedir.<sup>2</sup>

Piyasada bulunan HPV aşılı HPV enfeksiyonundan kaynaklanabilecek kanserlere karşı güvenli bir şekilde koruyucu etki göstermektedir. Çeşitli çalışmalar hem erkekleri hem kadınları aşılamanın HPV enfeksiyonunu azaltmada yalnızca kadınları aşılmaktan daha yararlı olduğunu göstermiştir.<sup>3</sup> HPV tip 6, 11, 16, 18 tiplerini kapsayan kuadrivalan aşı Gardasil® 2006 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmıştır. HPV tip 16 ve 18 tiplerini kapsayan bivalan aşı Cervarix® 2009 yılında onay almıştır. En son 2014 yılında ise HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerini kapsayan Gardasil 9® 9-26 yaş arasındaki hem kızlar hem erkekler için onaylanmıştır. Ülkemizde ise tüm bu aşılar 2007 ve 2017 yıllarında ruhsat almışlardır. Birçok ülkenin ulusal bağışıklama programında yer alıyor olmasına rağmen, ülkemizde HPV aşısı ulusal bağışıklama programında yer almamaktadır.

HPV aşılarının cinsel yaşam başlamadan önce uygulanması ideal yaklaşım olarak kabul görmüştür. Her ülke aşılama programlarını kendi verilerine göre belirlemektedir. Türkiye'de ise aşılar 9-26 yaşlar arasında yapılmak üzere lisans almıştır.

Pediatristlerin HPV enfeksiyonu ve aşılıları hakkında yeterli bilgiye sahip olması ve bu konudaki son gelişmeleri izlemeleri aşığı önerme noktasındaki pozisyonları gereği, aşılamanın yaygın uygulanabilmesi adına önemlidir. Bu çalışmanın amacı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İzmir Tepecik

Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan hekimlerin HPV enfeksiyonu ve aşılması ile ilgili bilgi düzeylerinin ve HPV aşılması ile ilgili tutumlarının değerlendirilmesidir.

## MATERYAL VE METOT

Hastanemizde farklı akademik derecede toplam 147 hekim görev yapmaktadır. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından hazırlanan ve 18 sorudan oluşan ankete katılım için tüm hekimler davet edildi. Ankette demografik özellikler, tıp fakültesinden mezuniyet yılı, pediatri alanında çalışma yılı, unvan, HPV hastalığı ve aşısı ile ilgili bazı bilgileri içeren sorular (HPV aşısının ulusal bağışıklama programında yer alıp almadığı, HPV aşısının hangi cinsiyete ve yaş aralığında uygulandığı, HPV aşısının kimler tarafından önerilmesi gerektiği, HPV aşısını daha önce önerip önermediği, önermedi ise nedenleri, aşılamanın hangi hastalıklardan koruduğu, piyasadaki aşılıları bilip bilmediği ve biliyorsa isimleri), katılımcının aşılı olup olmaması ve aile fertlerinin HPV ile aşılama durumu yer aldı. Anket araştırmacılar tarafından katılımcılara yüz yüze uygulandı. Çalışmaya hastanemizin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra başlandı (2020/13-17). Araştırmaya katılan gönüllü hekimlerin onamı alındı.

Elde edilen anketler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics (Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp) programına aktarılarak verinin analize hazırlanması süreci araştırmacılar tarafından yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri (PP Plot)) ve analitik yöntemlerle ( $n > 50$  olduğu için Kolmogorov-Smirnov testi ile) incelendi. Tanımlayıcı veriler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum değerleri) verilerek yapıldı. Elde edilen normal dağılıma sahip parametreler bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalar bağımsız gruplarda t testi (Independent samples t-test), normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar Pearson ki-kare testi, 2x2 düzende Fisher'in kesin testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak alındı.



## BULGULAR

Araştırmaya davet edilen 147 hekimin 98'i çalışmaya katılmayı kabul etti ve ulaşılabilirlik oranı %66,6 hesaplandı. Araştırmaya katılan hekimlerin yaş ortancası 30,5 yıldır (min-maks 25-66) ve çoğu kadınlardan (%70,4) oluşuyordu. Katılımcıların %55,1'i asistan doktor, %32,6'sı pediatri uzmanı, %9,2'si doçent, %3,1'i profesör olarak görev yapıyordu. Hekimlikteki mesleki tecrübe süresi ortan-

**Tablo 1. Katılımcıların özellikleri ve aşı ile ilgili bazı sorulara verdikleri yanıtlar.**

Özellikler	
Yaş (yıl)*	30,5 (25-66)
Cinsiyet (kadın)**	69 (70,4)
Hekimlikteki mesleki deneyim (yıl)*	6 (1-41)
Pediatrideki mesleki deneyim (yıl)*	4 (3 ay -37 yıl)
Unvan**	
Asistan	54 (55,1)
Uzman	32 (32,6)
Eğitim görevlisi	12 (12,3)
HPV aşısı ulusal takvimde yer alıyor mu? (Evet) **	5 (5,1)
HPV aşısı hangi yaş aralığına yapılır? (>9 yaş)**	63 (64,3)
HPV aşısı hangi cinsiyete uygulanabilir? **	
Kız	83 (84,7)
Her iki cinsiyet	15 (15,3)
Piyasada bulunan HPV aşılarını biliyor musunuz? (Evet)**	54 (55,1)
Şimdiye kadar HPV aşısı önerdiniz mi? (Evet)**	59 (60,2)
HPV aşısı oldunuz mu? (Evet)**	15 (15,3)

\*Ortanca (min-maks), \*\*sayı (yüzde)

ca 6 yıl (min-maks 1-41), pediatri alanındaki mesleki tecrübe süresi ise ortanca 4 yıldır (min-maks 3 ay-37 yıl). Hekimlere HPV aşısı ile ilgili yöneltilen sorular sonucunda katılımcıların %94,9'unun HPV aşısının ulusal bağışıklama programında yer almadığını, %64,3'ü önerilen yaşı, %84,7'si her iki cinsiyete de uygulanabileceğini biliyordu. Piyasada bulunan aşıları bildiğini belirten kişilerin (%55,1) yalnızca %24,5'i piyasadaki iki aşının ismini doğru olarak yanıtladı. Katılımcıların %60,2'si daha önce HPV aşısını önermişti ve %15,3'ü de kendisi de aşı yaptırmıştı (Tablo 1). HPV aşısı ile aşıları olan hekimlerin cinsiyet dağılımına bakıldığında, yalnızca biri (%6,6) erkek diğerleri kadındır (%93,4). Aşı yaptıran 15 kişinin 8'i (%53,3) pediatri uzmanı, 6'sı (%40) pediatri asistanı ve biri (%6,3) eğitim görevlisidir. Katılımcıların %39,8'i HPV aşısını daha önce hiç önermediğini belirtmiştir. Aşığı önermeyen katılımcılara nedenleri sorulduğunda, en sık aşı ile ilgili yeterli bilgi düzeyinde olmama (%14,3), endikasyon dâhilindeki hasta ile karşılaşmama (%14,3) ve pahalı olması nedeni ile önerememe (%7,1) yanıtları alındı (Tablo 2). Katılımcılara HPV enfeksiyonunun neden olabileceği hastalıklar sorulduğunda, %94,9'u serviks kanserine neden olduğunu biliyordu, ancak yalnızca %25,5'i baş-boyun kanserlerinin de HPV ile ilişkili olduğunu bilebilmişti. (Tablo 3). Daha önce HPV aşısını önerenler ve önermeyenler arasında aşılamanın koruduğu hastalıkları bilme açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.

HPV aşısını yaptıran katılımcıların (n=15, %15,3) aşığı yaptırmayanlara (n= 83, %84,7) göre HPV aşısını daha sık önerdiği saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,028). Piyasadaki HPV aşılarını bilen hekimlerin (n=54, %55,1) aşığı daha sık önerdikleri dikkati çekti, aradaki fark

**Tablo 2. Daha önce HPV aşısı önermeyen hekimlerin aşığı önermeme nedenleri.**

Aşığı önermeme nedenleri	n	%
Kendimi aşı ile ilgili yeterli bilgi düzeyinde hissetmiyorum.	14	14,3
Endikasyon dâhilindeki hasta ile karşılaşmadım.	14	14,3
Pahalı olduğunu düşünüyorum.	7	7,1
Sosyal etiketlenmeye neden olabileceğini düşünüyorum.	3	3,1
Korunmasız ve erken yaşta cinsel ilişkiye teşvik edebileceğini düşünüyorum.	2	2
Aşılama çok eşliliği özendirir.	2	2
Aşının yan etkileri olabilir.	1	1
Diğer	7	7,1

**Tablo 3. Katılımcıların aşı önerme durumuna göre HPV'nin neden olduğu hastalıklar ile ilgili önermelere verdiği doğru yanıtlar.**

	Aşı öneren (n=60) (n, %)	Aşı önermeyen (n=37) (n, %)	P
Kadın genital siğilleri	53 (88,3)	31 (83,8)	0,523
Erkek genital siğilleri	45 (75)	28 (75,7)	0,940
Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)	54 (90)	36 (97,3)	0,177
Serviks kanseri	59 (98,3)	34 (91,9)	0,121
Anal ve vulvo vajinal kanserler	41 (68,3)	27 (73)	0,628
Penil kanser	37 (61,7)	23 (62,2)	0,961
Baş-boyun kanserleri	13 (21,7)	12 (32,4)	0,239

istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,031$ ). Mesleki deneyim ile daha önce aşığı önerme ve HPV aşılmasının ismini bilme durumu arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilemedi (sırasıyla  $p=0,316$ ,  $p=0,414$ ).

## TARTIŞMA

Başta servikal kanser olmak üzere birçok kanserin gelişiminde rol oynadığı düşünülen HPV enfeksiyonu aşı ile önlenmesi nedeni ile önemlidir. Ancak, ülkemizde ulusal bağışıklama programında yer almaması nedeni ile hekimlerin önerileri doğrultusunda uygulanmaktadır. Hekimlerin önerisinin yapılan çalışmalarda, ailelerin aşılama kararını etkileyen en önemli etken olduğu belirtilmiştir.<sup>4</sup> Çalışmamızda, hekimlerin %60,2'si daha önce HPV aşısını önermişti ve bu oran hekimler arasında karşılaştırmalı yapılan bir çalışmadaki pediatri hekimlerinin önerme oranları ile benzerdi.<sup>5</sup> Yapılan çalışmalarda, hekimlerin HPV aşısını önermedeki tutumlarının bilgi yetersizliği ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>6-9</sup> Aksine çalışmamızda, katılımcıların çoğunun HPV aşısı ile ilgili bilgi düzeyi açısından kendisini yeterli gördüğü, yalnızca %14,3'ünün kendisini yetersiz hissettiğini belirttiği saptanmış ve yeterlilik oranı diğer çalışmalara göre yüksek oranda bulunmuştur.<sup>10</sup>

Ülkemizin sosyoekonomik durumu göz önünde bulundurulduğunda, ulusal bağışıklama programında yer almayan HPV aşısının maliyeti ailelerde çekinceye neden olmaktadır. Ülkemizde piyasada bulunan Gardasil®'in doz başı fiyatı 584,78, Cervarix®'in ise 452,46 TL'dir. Çeşitli çalışmalarda, pahalı olduğu için önerilmeme ilk sırada yer alırken, çalışmamızda %7,1 ile 3. sırada yer alıyordu. Literatürden farklı olarak çalışmamızda, hekimlerin gerek kendilerine gerekse hastalarına aşı önermeleri konusunda aşının maliyetinin daha az öneme sahip olduğu dikkati çekmiştir.<sup>11-13</sup> Ülkemizde yapılan birçok anket çalışmasında, HPV aşısının hekimler tarafından sıklıkla önerildiği görülmekle birlikte, kişinin kendisine aşığı yaptıran oranının genellikle daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.<sup>14-16</sup> Bizim çalışmamızda ise, katılımcıların %15,3'ü HPV aşısını yaptırmıştı ve yine %84,7'si çocuğunu da aşılama planlıyordu. Beklendiği üzere aşı yaptıran hekimlerin aşığı daha fazla önerdiği saptanmıştır.

Hekim adayları arasında yapılan bir çalışmada, HPV ile aşılama oranı %2 olarak bulunmuştur.<sup>17</sup> Yine ülkemizde yapılan 147 hekim katılımcının değerlendirildiği bir çalışmada ise, aşılama oranı %2,8'dir.<sup>13</sup> Çalışmamızda, katılımcıların %15,3'ü HPV aşısı yaptırmıştı; bunların %53,3'ünün pediatri uzmanı olduğu, %40'ının ise pediatri asistanı olduğu dikkati çekmiştir. Bu durumun pediatri uzmanlarının HPV aşısı hakkında daha fazla bilgi sahibi olabileceklerine ve aşı uygulama yaşı itibarıyla bu grubun aşığı daha fazla uygulamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, yaşça büyük olan hekimlerin aşı hakkında daha fazla bilgiye sahip olduğu görülmüşken, çalışmamızda mesleki deneyimin aşı önerme ve aşılarda hakkındaki bilgilerin doğruluğunu etkilemediği saptanmıştır.<sup>18</sup>

Sıklıkla sağlık çalışanlarında olmak üzere HPV aşısı ve koruyucu olduğu hastalıklar ile ilgili birçok anket çalışması karşımıza çıkmaktadır. Servikal kanser, HPV aşısının koruyuculuk sağladığı en önemli malignitedir ve yapılan diğer çalışmalar da dâhil çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğu bunun farkında olduğu dikkati çekmiştir. Ancak, katılımcıların yalnızca %25,5 baş-boyun kanserlerinden koruyabileceğini biliyorken, %13,3'ü diğer

cinsel yolla bulaşan hastalıkları da önleyebileceğini düşünüyordu. Aşırı önerenler ve önermeyenler arasında aşılama ile korunulan HPV hastalıkları hakkındaki bilgi açısından fark saptanmamıştır.

Aşı ile ilgili bazı bilgi sorularında %64,3'ü aşının önerilmesi gereken yaşı, %84,7'si aşının hangi cinsiyete uygulanabileceğini biliyordu. Bu durum, koruyucu hekimlik adına sevindirici olsa da hekimlerin HPV enfeksiyonu ve aşısı ile ilgili daha kapsamlı bilgilendirmeye gereksinimlerinin olduğu çok açıktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) pandemisi döneminde yapılması nedeni ile ulaşılabilirlik istenilen düzeyde olmamıştır. Ayrıca ülkemiz koşulları göz önünde bulundurulduğunda homojen olmayan bir dağılım söz konusu olduğundan tek merkezde yaptığımız bu çalışma ülkemizdeki tüm pediatri hekimlerinin görüşlerini yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli sonuçlardan biri hekimlerin kendilerine HPV aşısını yaptırmalarının aşırı önermedeki en önemli faktörlerden biri olduğudur. Bir diğer önemli sonuç ise, HPV aşısı önerme sıklığının daha önce yapılan çalışmalara göre daha yüksek olmasıdır. Bu durum her ne kadar sevindirici olsa da hem pediatristlere hem de diğer sağlık çalışanlarına aşı ile ilgili bilgilendirici eğitimlerin verilmesinin aşı kabulünü arttıracığı düşünülmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (16.11.2020/13-17).

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Alındı.

**Ethics Committee Approval:** Non-Invasive Research Ethics Committee approval was obtained from Tepecik Training and Research Hospital (16.11.2020/13-17).

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Informed consent form was received from the participants.

## KAYNAKLAR

1. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70. doi:10.1002/ijc.30716
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX de SSI, Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Summary Report. Human Papillomavirus and Related Diseases Report WORLD [Internet]. 2019 [son ulaşım 22 Aralık 2020]. Available from: www.hpvcentre.net
3. Coşkun ER, Tayyar AÖ, Karaköse A. HPV enfeksiyonuna maruz kalmış erkeklerde hastalığın tekrarı için quadrivalent HPV aşısının etkisi: Randomize çalışma. *J Sex Med*. 2014;11:2785-91.
4. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *J Low Genit Tract Dis*. 2004; 8(3):188-94. doi:10.1097/00128360-200407000-00005
5. Tolunay O, Celik U, Karaman SS, et al. Awareness and attitude relating to the human papilloma virus and its vaccines among pediatricians, obstetricians and gynecology specialists in Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014; 15(24):10723-28. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.24.10723
6. Kahn JA, Zimet GD, Bernstein DI, et al. Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: The role of practice characteristics, knowledge, and attitudes. *J Adolesc Heal*. 2005; 37(6):502-10. doi: 10.1016/j.jadohealth.2005.07.014
7. Daley MF, Liddon N, Crane LA, et al. A national survey of pediatrician knowledge and attitudes regarding human papillomavirus vaccination. *Pediatrics*. 2006; 118(6):2280-89. doi: 10.1542/peds.2006-1946
8. Esposito S, Bosis S, Pelucchi C, et al. Pediatrician knowledge and attitudes regarding human papillomavirus disease and its prevention. *Vaccine*. 2007; 25(35):6437-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.06.053
9. Tissot AM, Zimet GD, Rosenthal SL, Bernstein DI, Wetzel C, Kahn JA. Effective Strategies for HPV Vaccine Delivery: The Views of Pediatricians. *J Adolesc Heal*. 2007; 41(2):119-25. doi: 10.1016/j.jadohealth.2007.05.007
10. Adıgüzel A, Akgül S, Düzçeker Y, Derman O, Kanbur N, Üniversitesi Tıp Fakültesi H, et al. Çocuk Hekimlerinin Human Papilloma Virus Aşılı Hakkındaki Bilgi Ve Eğilimleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2018; 61: 53-8
11. Hershey JH, Velez LF. Public health issues related to HPV vaccination. *Journal of Public Health Management and Practice*. 2009; 15(5):384-92. doi: 10.1097/PHH.0b013e3181a23de6
12. Donders GGG, Bellen G, Declercq A, et al. Change in

- knowledge of women about cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination due to introduction of HPV vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145(1):93-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.04.003
13. Topçu S, Ulukol B, Sezgin Emüler D, et al. Hekimlerin human papillomavirus enfeksiyonu ve aşısı ile ilgili farkındalıkları ve yaklaşımları. *Cukurova Med J [Internet].* 2018; 43(2):326-31. DOI:10.17826/cumj.341676
  14. Yıldırım M, Düzovalı Ö, Kanik A, Kirik Ö. Knowledge and attitudes of the pediatricians in Turkey regarding human papillomavirus (HPV) vaccine. *Cocuk Enfeksiyon Derg [Internet].* 2009 ;3(2):62–8.
  15. Yamazhan T, Gökengin D, Ertem E, Sertüz R, Atalay S, Sertermd D. Attitudes towards HIV/AIDS and other sexually transmitted diseases in secondary school students in Izmir, Turkey: Changes in time. *Trop Doct.* 2007;37(1):10-2. doi:10.1258/004947507779951925
  16. Durusoy R, Yamazhan M, Taşbakan MI, et al. HPV vaccine awareness and willingness of first-year students entering university in Western Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1695-701.
  17. Özşaran Z, Demirci S, Aras AB. Tıp fakültesi öğrencileri arasında HPV aşısı bilgi düzeyini değerlendiren anket çalışması. *Türk Jinekolojik Onkol Derg [Internet].* 2011;14(2):40–4.
  18. Ozsurekci Y, Oncel EK, Bayhan C, et al. Knowledge and attitudes about human papillomaviruses and immunization among Turkish pediatricians. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2013; 14(12):7325-29. doi:10.7314/apjcp.2013.14.12.7325

# Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Çalışan Annelerin Sosyal Destek ve İş Yeri Emzirme Koşullarının Emzirme Süresine Etkisi

## *The Effect of Social Support and Workplace Breastfeeding Conditions of Mothers Working in a Training and Research Hospital on Breastfeeding Period*

Yavuz Demirçelik<sup>®</sup>, Hacer Örsdemir Hortu<sup>®</sup>, Özlem Üzüm<sup>®</sup>, Kayı Eliaçık<sup>®</sup>, Mehmet Helvacı<sup>®</sup>

**Cite as:** Demirçelik Y, Örsdemir Hortu H, Üzüm Ö, Eliaçık K, Helvacı M. Bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan annelerin sosyal destek ve iş yeri emzirme koşullarının emzirme süresine etkisi. Forbes J Med. 2021;2(1):25-30.

### Öz

**Amaç:** Anne sütü bebek beslenmesindeki en doğal ve referans sayılan üründür. Amerikan Pediatri Akademisi ilk 6 ay yalnızca anne sütü, devamında en az 1 yıl olmak üzere anne ve bebek istediği sürece emzirmeyi önermiştir. Emzirme döneminde çalışmaya başlayan annelerin iş yeri koşullarının ve emzirme molalarının yetersiz olması nedeniyle emzirmeyi devam ettirmede zorluk çektiği bilinmektedir. Stresle başa çıkmada rolü bilinen sosyal desteğin emzirmeyi sürdürmede de etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan annelerin emzirme konusunda iş yeri ortam ve koşulu ile ilgili yaşadığı sorunları ve sosyal desteklerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Çalışma grubu olarak üç yaşından küçük çocuğu olan ve eğitim araştırma hastanesinde çalışan anneler seçilmiştir. Araştırmaya katılan annelere, araştırmacılar tarafından hazırlanan, emzirme süreleri, işlerine geri dönme süreleri, emzirme izinleri, süt sağma gibi sorulardan oluşan toplam 18 soru ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği soruları sorulmuştur.

**Bulgular:** Çalışma süresince 51 çalışan anneye ulaşıldı. Çalışan annelerden 29 (%56,9)'unun emzirme döneminde formül mama kullandığı görüldü. Yalnızca anne sütü veren anneler ile formül mama veren anneler karşılaştırıldığında formüle veren annelerin işe daha erken dönemde döndüğü (p=0,036) görüldü.

**Sonuç:** Çalışma sonuçları, doğum izni süresinin daha fazla formül kullanmaktan kaçınmak ve ilk 6 ay yalnızca anne sütü almanın desteklenmesi için daha uzun olması gerektiğini destekledi. Emzirmenin desteklenmesi için işverenlerin emziren annelere daha uygun koşullar sağlaması gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Emziren anne, çalışan anne, emzirme, anne sütü

### ABSTRACT

**Objective:** Breast milk is considered to be natural, reference nutrition for infants. The American Academy of Pediatrics and World Health Organization recommend that infants should be exclusively breastfed for about 6 months and breastfeeding should be continued at least for 12 months as long as both the mother and the infant desire. It is known that mothers who started to work during breastfeeding period have difficulty in continuing breastfeeding due to inconvenient workplace conditions and breastfeeding breaks. Social support, known to have a role in coping with stress, has also been shown to be effective in maintaining breastfeeding. The aim of our study is to evaluate the problems faced by the mothers working in a training and research hospital related to the workplace environment and conditions and their social support.

**Method:** The study group consisted of mothers who had children under three years of age and working in a training and research hospital. Eighteen questions prepared by the researchers, and questions in the Multidimensional Scale of Perceived Social Support were addressed to the mothers participating in the study about their breastfeeding period, return time to their work, breastfeeding permission, and milking, etc.

**Results:** Fifty-one working mothers were reached during the study period. It was seen that 29 (56.9%) working mothers used formula during breastfeeding period. When mothers exclusively breastfed their infants, and those used formula during breastfeeding period were compared, it was seen that the mothers who used formula returned earlier to work (p = 0.036).

**Conclusion:** Study results supported that the period of maternity leave should be longer to avoid using formulas more frequently, and to support exclusive breastfeeding for the first 6 months. It was concluded that employers should provide more suitable conditions for breastfeeding mothers to support breastfeeding.

**Keywords:** exclusive breastfeeding, human milk, infant nutrition, nursing mothers

Received/Geliş: 10.12.2020

Accepted/Kabul: 18.01.2021

Publication date: 27.04.2021

**Hacer Örsdemir Hortu**

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir  
✉ hacherhortu@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7526-9392

**Y. Demirçelik** 0000-0002-5047-6969

**Ö. Üzüm** 0000-0003-3297-7476

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

**K. Eliaçık** 0000-0001-9529-9719

**M. Helvacı** 0000-0003-3265-8475

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Çalışma, 26-29 Eylül 2019 tarihinde İzmir'de yapılan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uluslararası Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.



## GİRİŞ

Anne sütü, bebeğin gereksinim duyduğu besin maddelerini uygun miktar ve kalitede içeren, öğün süresince ve bebeğin vücut ağırlığına göre içeriği değişebilen tek canlı besindir.<sup>1,2</sup> Amerikan Pediatri Akademisi ve Dünya Sağlık Örgütü ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenmeyi, devamında en az 1 yıl ve ötesinde olmak üzere anne ve bebek istediği sürece emzirmeyi önermiştir.<sup>3,4</sup> Emzirmenin anne ve bebek sağlığı için sayısız yararı gösterilmiştir. Anne sütü, bebeğin büyüme, gelişme ve psikososyal gelişimi üzerine sonuçları en iyi olan besindir.<sup>5</sup> Emzirme aynı zamanda anne ve bebek arasındaki duygusal bağlantıyı zenginleştirir.<sup>6</sup>

Emziren annelerin bir kısmı emzirme döneminde çalışmaya yine başlamaktadır, emzirmeyi sürdürmekte zorluk çekmekte ve emzirmeyi erken dönemde bırakmak zorunda kalmaktadır.<sup>7</sup> Ancak, çalışma alanının düzenlenmesi, süt sağımı için molalar verilmesinin emzirmeyi desteklediği gösterilmiştir.<sup>8</sup>

Aile, arkadaş ve yakın çevrenin sağladığı destek psikolojik sorunların çözümlerini kolaylaştırma da önemli rol oynamaktadır. Stresle baş etmede sosyal desteğin rolü büyük ilgi uyandırmaktadır.<sup>9</sup> Araştırmalar, çeşitli faktörlerin emzirmeyi ve sürdürülebilirliğini etkilediğini ortaya koymuştur. Emzirmeyi etkileyen faktörlerden biri de sosyal destektir.<sup>10</sup> Eş ve aile içi desteğin emzirme oranlarını arttırdığı, anne bebek ilişkisine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Bu çalışmanın amacı, bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan annelerin emzirme döneminde iş yeri koşullarını araştırmak, çalışan annelerde sosyal destek ve emzirme süresi arasındaki ilişkiyi geçerli bir ölçek yardımıyla değerlendirmektir.

## YÖNTEM

Çalışmamız Temmuz 2019-Ağustos 2019 tarihleri arasında yapıldı. Araştırmanın evrenini bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan ve üç yaşından küçük çocuğu bulunan anneler oluşturmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve ulaşılabilen anneler sırasıyla çalışmaya dâhil edildi. Anne ya da bebek-

te emzirme sürecini etkileyebilecek herhangi bir hastalık (prematürite, konjenital kalp ya da akciğer hastalığı, major ya da multipl anomali gibi) olması durumunda çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışma süresince 53 çalışan anneye ulaşıldı, 2 annenin bebeğinin prematürite nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olması nedeniyle çalışma grubundan çıkarıldı. Araştırmaya katılan annelerin onamları alındıktan sonra öncelikle araştırmacılar tarafından ilgili literatür doğrultusunda hazırlanan emzirme süresi, işe geri dönme süresi, Sağlık Bakanlığı sertifikalı emzirme danışmanı tarafından verilen emzirme eğitimi alıp almadığı, süt izni, süt sağma koşulları gibi konuları irdeleyen toplam 18 sorudan oluşan formu, ardından da Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği'ni doldurmaları istendi.

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği Zimet ve ark. tarafından 1988 yılında geliştirilmiş, Eker ve ark. tarafından 2001 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (Cronbach alfa=0,89).<sup>12,13</sup> Ölçek 3 alt boyut (aile, arkadaş, özel insan) ve 12 maddeden oluşmaktadır. Algılanan sosyal desteğin değerlendirildiği ölçekte kesim noktası bulunmamaktadır ve elde edilen puanın yüksek olması algılanan sosyal desteğin yüksek olduğunu göstermektedir.

Toplanan veriler tanımlayıcı özellikler tamamlandıktan sonra sonuçlar ortalama± standart sapma ya da sayı (%) olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi, normal dağılım gösteren değişkenler t testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma süresince 53 çalışan anneye ulaşıldı ve 2 annenin bebeğinin prematürite nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsü olması nedeniyle çalışmaya dâhil edilmedi. Dâhil edilen 51 annenin ortalama yaşı 33,5 yıl saptandı, çoğunluğunun üniversite mezunu olduğu ve doğum için özel hastaneyi tercih ettiği görüldü (Tablo 1).

**Tablo 1. Annelerin sosyodemografik özellikleri.**

Yaş (yıl)	33,5 (26-42)
Öğrenim Durumu (n, %)	
Üniversite mezunu	44 (86,3)
Lise mezunu	7 (13,7)
Meslek (n, %)	
Doktor	14 (27,5)
Hemşire	17 (33,3)
Sekreter	16 (31,4)
Memur	2 (3,9)
Personel	2 (3,9)
Doğum Yapılan Hastane (n, %)	
Özel Hastane	34 (66,7)
Devlet Hastanesi	13 (25,5)
Üniversite Hastanesi	4 (7,8)

Çalışmaya katılan annelerin yarısının emzirme eğitimi aldığı ve  $\frac{3}{4}$ 'ünün süt izni kullandığı saptandı (Tablo 2). Annelerin 18 (%35,3)'inin bebeği altı ay ve altındayken çalışmaya yine başladığı görüldü. Annelerin yarısının iş yerinde süt sağma olanağı olduğu, bu annelerinde sekizinde süt sağma odası olduğu belirlendi (Tablo 2).

Bebeklerin 38 (%74,5)'inin ilk 6 ay yalnızca anne sütü aldığı görüldü. Yalnızca anne sütü verme süresi ortalama 5,4 ay olarak bulundu. Emzirme sürelerine bakıldığında, annelerin ancak 13 (%25,5)'ü bebeklerini 1 yaşa kadar, 17 (%33,3)'si 1 yaş sonrasına kadar emzirmeye devam ede-

bilmişti. Annelerin 21 (41,2)'i ise bir yaş öncesi emzirmeyi sonlandırmak zorunda kaldığı saptandı. Annelerin yarısının emzirme döneminde farklı nedenlerle bebeğine formula verdiği,  $\frac{1}{4}$ 'ünün 6 ay altında tamamlayıcı beslenmeye geçtiği görüldü (Tablo 2).

Emzirme eğitimi alan ve almayan annelerin bebeklerinin yalnızca anne sütü alım süreleri, anne sütü alım süreleri, ek gıdaya geçiş zamanları karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

İşe dönüş zamanı ve yalnızca anne sütü ile anne sütü verme süreleri karşılaştırıldığında da yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Ek mama veren anneler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde işe daha erken aylarda döndükleri belirlendi (sırasıyla  $7,24 \pm 5,79$  ay;  $10,15 \pm 6,30$  ay,  $p=0,036$ ).

Çalışan annelerin sosyal destekleri Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği ile değerlendirildi, annelerin toplam ölçek skoru  $62,54 \pm 15,82$  olarak bulundu. Anne sütü verme süreleri değerlendirildiğinde, 12 ay ve altında anne sütü veren anneler ile 12 ay üzerinde anne sütü veren annelerin ölçek skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 2. Annelerin emzirme durumları, formula mama ve tamamlayıcı beslenme başlama zamanları.**

Emzirme Eğitimi (n, %)	
Aldı	30 (58,8)
Doğum öncesi	15 (29,4)
Doğum sonrası	15 (29,4)
Almadı	21 (41,2)
Süt izni kullanıma (n, %)	44 (86,3)
Süt izni kullanıma süresi (ay, ort)	8,4
İş Yerinde süt sağma olanağı olma (n, %)	27 (52,9)
Yalnızca anne sütü verme süresi (ay, ort)	5,4
Altı ay yalnızca anne sütü alımı (n, %)	38 (74,5)
Formula mama verme (n, %)	29 (56,9)
Anne sütü yetersizliği	18 (35,3)
Bebeginin kilo alımının az olması	3 (5,9)
Çalışmaya başlama	8 (15,7)
Altı aydan önce tamamlayıcı beslenmeye başlama	13 (25,5)
Anne sütünün az olması	6 (11,8)
Bebegin kilo alımının az olması	1 (1,9)
Kendi isteği	3 (5,9)
Çalışmaya başlama	3 (5,9)

**Tablo 3: Yalnızca anne sütü alım süresi, anne sütü alım süresi, ek gıdaya geçiş zamanının emzirme eğitimi ve işe dönüş zamanı ile ilişkisi.**

	Emzirme Eğitimi Alan (n=30, %)	Emzirme Eğitimi Almayan (n=21)	P
Yalnızca Anne Sütü Verme Süresi (ay)	5,46±1,22	5,38±1,28	0,810
Anne Sütü Verme Süresi (ay)	15,93±8,31	14,78±14,78	0,694
Ek Gıdaya Geçiş Zamanı (n, %)			
< 6 ay	9 (30)	4 (19,1)	0,377
≥6 ay	21 (70)	17 (80,9)	
	<b>İşe Dönüş Zamanı (&lt;6 ay)</b>	<b>İşe Dönüş Zamanı (≥6 ay)</b>	
Yalnızca Anne Sütü Verme Süresi (ay)	5,33±1,28	5,48±1,23	0,680
Anne Sütü Verme Süresi (ay)	15,72±8,85	15,21±7,37	0,865

**Tablo 4. Annelerin Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçek Skorları ile emzirme sürelerinin karşılaştırılması.**

	Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçek Skoru	P
<b>Anne Sütü Verme Süreleri</b>		p=0.441
≤12 ay	64,69± 11,47	
>12 ay	60,23 ±19,47	
<b>Toplam</b>	62,54±15,82	

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, bazı annelerin çalışmaya başlaması nedeni ile emzirmeyi erken sonlandırmak, bazıların ise anne sütü yetersizliği nedeniyle bebeğine ek olarak formula kullanmak zorunda kaldığı saptandı. Anne sütüne ek olarak formula kullanan annelerin işe daha erken aylarda geri döndüğü görüldü. Bu sonuçlar, emzirme döneminde işe geri dönen annelerin emzirmeyi devam ettirmede zorluklar yaşadıklarını gösterdi. Çalışan kadınlarda emzirmeyi bırakma nedenleri içinde anne sütünün yetersizliği ve işe geri dönme ilk sıralarda yer almaktadır.<sup>14</sup>

Çalışmamızda, ilk 6 ay yalnızca anne sütü alma oranının Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 Raporu'nda verilen %41 oranının üzerinde olduğu görüldü.<sup>15</sup> Bu durumun nedeninin çalışmaya katılan annelerin 3. basamak, anne bebek dostu bir hastanede çalışan anneler olması nedeniyle sağlığa ulaşımın ve bu konudaki farkındalığın yüksek olması, katılımcıların yarıdan fazlasının sağlık çalışanı olması nedeniyle olabileceği düşünüldü. An-

cak, annelerin yarıya yakınının emzirmeyi 1 yaştan önce sonlandırdığı görüldü. Daha önce yapılmış bir çalışmada da annenin çalışma durumunun ilk altı ay yalnızca anne sütü ile beslenmeye etkisi bulunmazken, toplam emzirme sürelerinin anlamlı derecede kısa olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Çalışmamızda, anne sütüne devam etmede zorlanan bazı annelerin ek gıdaya erken geçtikleri görüldü. Literatürde de benzer şekilde çalışan annelerde ek gıdaya erken başlama oranlarının yüksek olduğu görülmüştür.<sup>14,16</sup>

Doğum öncesi dönemde sağlık personeli tarafından emzirme eğitimi verilen annelerin oranlarının %22,7–53,7 arasında olduğu daha önce yapılan toplum tabanlı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>17,18</sup> Çalışmamızda bu oran daha yüksek saptanmıştır. Emzirme eğitimi alan annelerin bebeklerinin daha uzun süre yalnızca anne sütü ve anne sütü aldığı gösterilmiştir.<sup>19,20</sup> Çalışmamızda, emzirme eğitimi alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmasının nedeninin çalışmaya katılan anne sayısının yetersiz olması nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Annelerin süt izni kullanmada genellikle sıkıntı yaşamadığı görülürken süt sağma için özel alan ve zaman bulma konusunda sorunlar yaşadığı görüldü ve çok az annenin çalıştığı bölümde süt sağma için özel alan yer alıyordu. Daha önce yapılan çalışmalarda, iş yeri koşullarının uygun olmasının ilk 6 ay yalnızca anne sütü kullanımını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.<sup>21</sup> İşe döndükten sonra 4 aydan daha kısa süre içinde emzirmeyi bırakan anneler, anne sütünü sağlamak için esnek bir zama-



na veya özel bir alana sahip olmadıklarını bildirmişlerdir.<sup>22</sup>

Çalışmamızda, işe dönüş zamanı ve yalnızca anne sütü ile anne sütü verme süreleri arasında fark bulunmazken, daha önce yapılan çalışmalarda işe daha erken dönen veya tam zamanlı çalışan kadınların emzirme süreleri daha düşük bulunmuştur.<sup>23</sup> Doğum sonrası işe başlama zamanının yalnızca anne sütü ile beslenme üzerine önemli bir etkisinin olduğu, izin süresinin 6 aydan düşük olduğu grupta yalnızca anne sütü ile beslenme süresinin düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Çalışmaya katılan anne sayısının kısıtlı olması ve çoğunun sağlık çalışanı olması nedeniyle emzirme konusunda bilgi ve isteğin yüksek olması sonucu olarak fark saptanamamış olabilir.

Sosyal desteğin anne sütü devamlılığına etkisi gösterilemediği çalışmamızın aksine literatürde eş, aile ve arkadaş desteğinin anne sütü ile beslenme oranlarını attırdığı belirlenmiştir.<sup>25-27</sup> Çalışmamızda anlamlı bir sonuç bulunamamış olmasının nedeni örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı kalmış olması ve sağlık çalışanlarının sosyal destek gereksiniminin toplumdan farklı olması nedeniyle olabilir.

## SONUÇ

Bulgularımız çalışan annelerin süt izni kullanmada zorluklar çektiği, süt sağma için özel alan ve zamanlarının yeterli olmadığını düşündürmektedir. Annelerin işe erken dönüşü ek formula kullanma gereksinimini etkilemektedir. Bu nedenle anne sütü ile beslenmeyi desteklemek için devlet politikalarının daha da geliştirilerek annelerin doğum sonu ücretli izin sürelerinin artırılması ve emziren annelerin çalışma koşullarının daha uygun duruma getirilme çabalarının devamının gerekliliği ortaya konmuştur.

**Etik Kurul Onayı:** Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (10.07.2019/11-13).

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** Non-Invasive Research Ethics Committee approval was obtained from Tepecik Training and Research Hospital (10.07.2019/11-13).

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained.

## KAYNAKLAR

1. Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H. Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005; 48(3):226-33. Available from: [http://www.cshd.org.tr/uploads/pdf\\_CSH\\_156.pdf](http://www.cshd.org.tr/uploads/pdf_CSH_156.pdf)
2. Samur, G. Anne Sütü. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2008. Available from: <https://asmviz.com/filepath/asm/155/dokuman/anne-sutu.pdf>
3. World Health Organization. Breastfeeding. 2016. Available from: [www.who.int/topics/breastfeeding/e\\_n](http://www.who.int/topics/breastfeeding/e_n).
4. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics. 2005; 115(2):496-506. doi: 10.1542/peds.2004-2491.
5. Irmak N. Anne sütünün önemi ve ilk 6 ay yalnızca anne sütü vermeyi etkileyen unsurlar. Jour Turk Fam Phy. 2016; 07(2):27-31. doi: 10.15511/tjtfp.16.02627.
6. Mannel R, Martens PJ, Walker M. Core Curriculum for Lactation Consultant Practice. 2nd ed. USA: Jones and Bartlett Publishers; 2008. Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=8lrnu1fm2WUC&printsec=frontcover&hl=tr#v=onepage&q&f=false>
7. Bonet M, Marchand L, Kaminski M, et al. "EDEN Mother-Child Cohort Study Group". Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French 'EDEN mother-child' cohort. Matern Child Health J. 2013; 17(4):714-22. doi: 10.1007/s10995-012-1053-4.
8. Kozhimannil KB, Jou J, Gjerdingen DK, McGovern PM. Access to Workplace Accommodations to Support Breastfeeding after Passage of the Affordable Care Act. Womens Health Issues. 2016; 26(1):6-13. doi: 10.1016/j.whi.2015.08.002.
9. Cohen S, Wills TA. Stress, social support, and the buffering hypothesis. Psychol Bull. 1985; 98(2):310-57. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.98.2.310>.
10. Spiby H, McCormick F, Wallace L, Renfrew MJ, D'Souza L, Dyson L. "A Systematic Review of Education and Evidence-Based Practice Interventions with Health Professionals and Breast Feeding Counsellors on Duration of Breast Feeding." Midwifery. 2009; 25 (1): 50-61. doi: 10.1016/j.midw.2007.01.006.

11. Februhartantyl J, Bardosono S, Septiaril AM. Problems during lactation are associated with exclusive breastfeeding in DKI Jakarta Province: father's potential roles in helping to manage these problems. *Mal J Nut.* 2006; 12(2), 167-80. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Judhiastuty\\_Februhartanty/publication/245023441\\_Problems\\_During\\_Lactation\\_are\\_Associated\\_with\\_Exclusive\\_Breastfeeding\\_in\\_DKI\\_Jakarta\\_Province\\_Father's\\_Potential\\_Roles\\_in\\_Helping\\_to\\_Manage\\_These\\_Problems/links/02e7e51d5a9ba6195b000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Judhiastuty_Februhartanty/publication/245023441_Problems_During_Lactation_are_Associated_with_Exclusive_Breastfeeding_in_DKI_Jakarta_Province_Father's_Potential_Roles_in_Helping_to_Manage_These_Problems/links/02e7e51d5a9ba6195b000000.pdf)
12. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess.* 1988; 52(1):30-41. doi: 10.1207/s15327752jpa5201\_2.
13. Eker D, Arkar H, Yaldız, H. Çok boyutlu algılanan Sosyal Destek Ölçeği'nin gözden geçirilmiş formunun faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;12(1):17-25. Available from: <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/cok-boyutlu-algilanan-sosyal-destek-olcegi-toad.pdf>
14. Lakati A, Binns C, Stevenson M. Breastfeeding and the working mother in Nairobi. *Public Health Nutr.* 2002; 5(6):715-8. doi: 10.1079/PHN2002349.
15. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara; 2018. Available from: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf)
16. Bodur S, Yıldız H, Mermer M, Oran B. Konya il merkezinde annenin çalışma durumuna göre emzirme süresi ve gıda ile ilgili tutumu. *S.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2002; 18(2):97-101. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/publication/paper/detail/TVRnNE9UTXo>
17. Kaynar TE, Dündar C, Canbaz S, Pekflen Y. Bir üniversite hastanesine başvuran 0-24 aylık çocukların anne sütüyle beslenme durumlarının saptanması. *C.Ü. Hemşirelik YO Derg.* 2006; 10(1):1-6. Available from: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/30385216/1270.pdf?1356929224=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3D>.
18. Tansuğ N, Yılmaz Ö, Kasırğa E, ve ark. Manisa bölgesinde emzirme uygulamaları. *Ege Pediatr Bül.* 2006; 13(3):155-61. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/publication/paper/detail/TmpReE-5UWTI>
19. Onbaşı Ş, Duran R, Çiftdemir NA, Vatansver Ü, Acunaş B, Süt N. Doğum öncesi anne adaylarına verilen emzirme ve anne sütü eğitiminin emzirme davranışları üzerine etkisi. *Türk Pediatri Ars.* 2011; 46(1):74-78. doi: 10.4274/tpa.46.13.
20. Bolat F, Uslu S, Bolat G, et. al. İlk altı ayda anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler. *J Child.* 2011; 11(1):5-13. doi:10.5222/j.child.2011.005.
21. Kim JH, Shin JC, Donovan SM. Effectiveness of workplace lactation interventions on breastfeeding outcomes in the United States: An Updated Systematic Review. *J Hum Lact.* 2019; 35(1):100-13. doi: 10.1177/0890334418765464.
22. Lauer EA, Armenti K, Henning M, Siroi L. Identifying barriers and supports to breastfeeding in the workplace experienced by mothers in the New Hampshire special supplemental nutrition program for women, infants, and children utilizing the total worker health framework. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(4):529. <https://doi.org/10.3390/ijerph16040529>.
23. Mirkovic KR, Perrine CG, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM. Maternity leave duration and full-time/part-time work status are associated with US mothers' ability to meet breastfeeding intentions. *J Hum Lact.* 2014; 30(4):416-9. doi: 10.1177/0890334414543522.
24. Bülbül LG, Özcan AG, Hatipoğlu SS. Sağlam Çocuk Polikliniği'nden izlenen iki yaş üzerindeki çocuklarda anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler. *Ş.E.E.A.H Tıp Bülteni.* 2012; 46(3): 101-7. Available from: [https://www.journalagent.com/sislietfaltip/pdfs/SETB\\_46\\_3\\_101\\_107.pdf](https://www.journalagent.com/sislietfaltip/pdfs/SETB_46_3_101_107.pdf).
25. Bağ Ö, Yaprak I, Halicioğlu O, Parlak Ö, Harputoğlu N, Astarcioglu G. Annelerin anne sütü hakkındaki bilgi düzeyi ve yalnızca anne sütü ile beslenmeyi etkileyen psikososyal Faktörler. *Tepecik Eğitim Hast Derg.* 2006; 16(2):63-70. doi: 10.5222/terh.2006.85570 .
26. Barona-Vilar C, Escribá-Agüir V, Ferrero-Gandía R. A qualitative approach to social support and breast-feeding decisions. *Midwifery.* 2009; 25(2):187-94. doi: 10.1016/j.midw.2007.01.013.
27. Morgado CM, Werneck GL, Hasselmann MH. Social network, social support and feeding habits of infants in their fourth month of life. *Cien Saude Colet.* 2013; 18(2):367-76. doi: 10.1590/s1413-81232013000200008.

# Etkili Aile Planlaması Yöntemi Kullanmak Üzere Aile Planlaması Kliniğine Başvuran Kadınların Geri Çekme Yöntemini Kullanma ve Bırakma Nedenleri

## *Investigating the Reasons for Using, and Quitting the Coitus Interruptus Method of Women Applying to the Family Planning Clinic to Use an Effective Family Planning Method*

Vahide Çakmak<sup>®</sup>, Zehra Uysal Keme<sup>®</sup>, İlkay Ünal<sup>®</sup>, Hafize Öztürk Can<sup>®</sup>

**Cite as:** Çakmak V, Uysal Keme Z, Ünal İ, Öztürk Can H. Etkili aile planlaması yöntemi kullanmak üzere aile planlaması kliniğine başvuran kadınların geri çekme yöntemini kullanma ve bırakma nedenleri. Forbes J Med. 2021;2(1):31-40.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışma, etkili kontraseptif yöntem kullanmak üzere aile planlaması kliniğine başvuran 15- 49 yaş kadınların geri çekme yöntemini yaşamlarının herhangi bir evresinde kullanma ve bırakma nedenlerini saptamak amacı ile gerçekleştirilmiştir.

**Yöntem:** Çalışma tanımlayıcı ve kesitsel olarak gerçekleştirildi. Çalışmanın örneklemini, İzmir Bornova'daki bir ana çocuk sağlığı aile planlaması merkezine başvuran 15- 49 yaş arası, cinsel yönden aktif ve yaşamlarının herhangi bir evresinde geri çekme yöntemini kullanmış olan, merkeze etkili aile planlaması yöntemi kullanıp kontrol için gelen veya kullanmak üzere gelen 200 kadın oluşturmuştur. Araştırmanın verileri, araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan anket formu doğrultusunda yüz yüze görüşme yöntemi ile toplandı. Veriler SPSS, 16.0 paket programında değerlendirildi. Toplanan verilerin sayısal ve yüzdelik olarak dağılımları alındı. İstatistiksel değerlendirmede Tek Yönlü Varyans Analiz kullanıldı.

**Bulgular:** Araştırmamıza katılan 15-49 yaş arası kadınların %60'ı 20-34 yaş grubunda olup, %40'ının okuryazar/ilkokul mezunu oldukları belirlenmiş, %30,5'inin geri çekme yöntemini eşi nedeni ile kullandığı ve bu kadınların %34'ünün geri çekme yönteminin olumsuz yönleri nedeni ile bıraktığı saptanmıştır. Kadınların %78'i, etkili aile planlaması yöntemlerini olumlu özellikleri nedeni ile kullanmakta ve %56,0'si etkili yöntem olarak Rahim İçi Aracı tercih etmektedir. Araştırmadaki kadınların %17'sinin geri çekme yöntemini kullanırken gebe kaldığı belirlenmiştir. Ayrıca, kadınların yaşı ile geri çekme yöntemini tercih etme nedenleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Araştırmanın sonuçlarına göre, araştırma kapsamına alınan kadınlar geri çekme yöntemini eşi istediği için tercih etmekte ve yöntemin olumsuz yönleri nedeni ile bırakmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Aile planlaması, geri çekme yöntemi, kontraseptif yöntem

### ABSTRACT

**Objective:** This study was carried out with the aim of determining the reasons for using, and quitting the coitus interruptus method at any stage of the lives of women aged 15- 49 years who applied to family planning clinic to use effective contraceptive methods.

**Method:** The study was carried out descriptively and cross-sectionally. The sample of the study consisted of 200 sexually active women aged 15- 49 years who used the coitus interruptus method at any stage of their lives, and applied to a Mother and Child Health Family Planning Center in Bornova, Izmir so as to use an effective family planning method. The data of the study were collected by face to face interview method using the questionnaire form prepared by the researchers in line with the literature. The data were evaluated in SPSS, 16.0 package program and the numerical and percentage distributions of the collected data were created.

**Results:** Sixty percent of women aged 15-49 years who participated in our study were in the 20-34 age group, and 40% of them were literate / primary school graduates. It was determined that 30.5% of these women were using the coitus interruptus method because of their spouses desired and 34% of these women quit this method due to its negative aspects. Seventy-eight percent of these women were using effective family planning methods because of their positive features and 56.0% of them preferred IUD as an effective method. It was determined that 17% of the women in our study got pregnant while using the coitus interruptus method. In addition, a significant difference was detected between age and the reasons why women preferred the coitus interruptus method ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** According to the results of the study, women included in the study prefer the withdrawal method because their spouses desired, and quit it because of the negative aspects of the method.

**Keywords:** Family planning, coitus interruptus, contraception

**Received/Geliş:** 05.12.2020  
**Accepted/Kabul:** 10.01.2021  
**Publication date:** 27.04.2021

**İlkay Ünal**

Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Ebelik Bölümü,  
İzmir - Türkiye

✉ ilkay.unal@ege.edu.tr

**ORCID:** 0000-0001-8976-0003

**V. Çakmak** 0000-0003-3481-9500  
Demirci 3 No.lu Aile Sağlığı Merkezi,  
Manisa - Türkiye

**Z. Uysal Keme** 0000-0002-3669-1435  
Fethiye Devlet Hastanesi,  
Muğla - Türkiye

**H. Öztürk Can** 0000-0001-8213-3330  
Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Ebelik Bölümü,  
İzmir - Türkiye



## GİRİŞ

Aile planlaması hizmetlerinin amacı; istenmeyen gebelikleri ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek anne ve bebek ölümlerini önlemek, ailelerin istedikleri zaman ve istedikleri sayıda çocuk sahibi olabilmeleri için yardım ve danışmanlık hizmeti vermektir.<sup>1-3</sup>

Dünyada çocuk sahibi olmak istememelerine rağmen, herhangi bir gebeliği önleyici yöntem kullanmayan ortalama 300 milyon çift bulunduğu belirtilmektedir.<sup>4-6</sup> Türkiye’de etkili kontraseptif yöntem kullanma oranı istendik düzeyde olmamakla birlikte, kontraseptif yöntem kullananların sayısı son yıllarda giderek artış göstermektedir.<sup>2,7</sup> Ancak, hâlen etkisi sınırlı yöntemlerin de yüksek oranda kullanıldığı bilinmektedir.<sup>7-10</sup> Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)-2018 sonuçlarına göre, evlenmiş kadınların ve hâlen evli kadınların yaklaşık olarak tamamının gebeliği önleyici en az bir yöntemi duyduğu belirtilmektedir. Türkiye genelinde herhangi bir yöntem kullanan oranı %70,0, etkili yöntem kullanan oranı %49,0 ve geri çekme yöntemini kullananların oranı %20,0’dır. En yaygın kullanılan aile planlaması yöntemleri geri çekme (%20), erkek kondomu (%19), Rahim İçi Araç (RİA) (%14) ve tüpligasyondur (%10). Her beş kadından biri etkisi sınırlı yöntem olan geri çekme yöntemini kullanmaktadır. Son beş yılda gebeliği önleyici yöntem kullanımında %4 oranında bir gerileme olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni, geri çekme ve RİA yöntemlerinin kullanımındaki azalmadır. Bununla birlikte, etkili yöntem kullanımında son beş yılda %2 oranında artış görülmüştür. Bu durum da erkek kondom kullanımındaki artış ile ilişkilendirilmiştir.<sup>11</sup>

Geri çekme yöntemi, halk arasında “çekilme, dışarı boşalma, dikkatli olma, erkeğin korunması” olarak bilinmektedir. Doğru uygulandığında etkisi %96 civarındadır.<sup>12-14</sup> Bu yöntem, eşler arasında uyum, disiplin ve motivasyon gerektirmektedir.<sup>2,15,16</sup> Uygulama kolaylığı ve maliyetsiz olması nedeni ile Türkiye’de hâlen evli kadınlar arasında en yaygın olarak kullanılan yöntem olan geri çekme, etkisi sınırlı bir yöntemdir.<sup>7,11,17-19</sup> Doğru kullanıldığında emzirmeyi etkilememesi ve her zaman birincil kullanım veya yedek yöntem olarak kullanım için mevcut olması, yöntemin diğer olumlu yönlerindedir.<sup>20</sup>

Ancak bu yöntemin, ilk kullanım yılında olağan kullanıcılar arasında başarısızlık hızı %20,0’dır ve yöntem sürekli ve doğru olarak kullanıldığında etkinliğinin ne kadar artabileceğini kestirmek oldukça güçtür.<sup>3,6</sup> Geri çekmenin tıbbi yan etkileri bulunmamakla birlikte, cinsel ilişkinin plato fazında yarıda kesilmesi, eşlerin cinsel doyumlarını azaltabilir. Geri çekme yöntemi, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklara (CYBH) karşı korumaz.<sup>12,16,19-21</sup> Ayrıca erkeklerin çoğu kendi verdiği karar nedeniyle bu yöntemi kullanmakta, kadınların görüşü alınmamaktadır. Geri çekme yöntemine bağlı istenmeyen gebelikler ve CYBH’lar ise kadın sağlığını olumsuz etkilemektedir.<sup>19,22-24</sup>

Bu çalışma, etkili aile planlaması yöntemi kullanmak üzere aile planlaması kliniğine başvuran 15-49 yaş kadınların geri çekme yöntemini yaşamlarının herhangi bir evresinde kullanma ve bırakma nedenlerini saptamak amacı ile gerçekleştirilmiştir.

### Araştırma soruları:

- S1: Etkili aile planlaması yöntemi kullanan 15–49 yaş kadınların tanıtıcı özellikleri nelerdir?  
 S2: Etkili aile planlaması yöntemi kullanan 15–49 yaş kadınların geri çekme yöntemini yaşamlarının herhangi bir evresinde kullanma nedenleri nelerdir?  
 S3: Etkili aile planlaması yöntemi kullanan 15–49 yaş kadınların geri çekme yöntemini bırakma nedenleri nelerdir?

### GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlanan araştırmanın evrenini, İzmir ilindeki bir ana çocuk sağlığı aile planlaması merkezine 10/02/2010-01/04/2010 tarihleri arasında başvuran, 15-49 yaş arası cinsel yönden aktif ve yaşamlarının herhangi bir döneminde geri çekme yöntemini kullanan tüm kadınlar oluşturmuştur. Araştırmaya dâhil edilme kriterlerine sahip olan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 200 kadın, araştırma örneklemini oluşturmuştur. 15-49 yaş aralığının dışında yer alan, cinsel yönden aktif olmayan, geri çekme yöntemini daha önce hiç kullanmayan, Türkçe konuşamayan ve araştırmaya katılmayı kabul etmeyen kadınlar, araştırmaya dâhil edilmemiştir. Araştırmanın verileri, araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda<sup>1,4,12,15,19,25</sup> hazır-

lanmış anket formu ile kadınlarla yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Görüşmeler, araştırmanın yürütüldüğü merkezde boş ve sessiz bir odada gerçekleştirilmiştir. Görüşme odasında yalnızca araştırmacı ve gönüllü bulunmuş olup, soruların sorulması ve yanıtlandırılmasında gizliliğin korunması dikkate alınmıştır. Anket formu 29 soru ve ilk 16 soru demografik özellikleri içermektedir. Diğer sorular aile planlaması yöntemlerine yönelik soruları içermektedir. Soru formları araştırmacı tarafından SPSS 16.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programında değerlendirilerek ve toplanan verilerin sayısal ve yüzdelik olarak dağılımları alınmıştır. Geri çekme yöntemine etki eden faktörleri incelemek amacı ile tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

#### Etik:

Araştırma için İzmir 2 No.lu Etik Kurulu'ndan onay; İzmir İl Sağlık Müdürlüğü ve Bornova Sağlık Grup Başkanlığı'ndan yazılı izin alınmıştır. Ayrıca araştırma kapsamında yer alan kadınlardan yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

## BULGULAR

Tablo 1'de kadınların sosyodemografik özellikleri verilmiştir. Buna göre, kadınların yaş grupları incelendiğinde, kadınların %60,0 ile büyük çoğunluğunu 20-34 yaş grubu kadınlar oluşturmaktadır. Ayrıca, araştırmaya katılan kadınların yaş ortalamaları  $31,7 \pm 7,25$  (Min.:17,0; Max.: 49,0) yıl, evlilik süresi ortalamaları  $11,1 \pm 7,0$  (Min.:1,0; Max.: 33,0) yıl olarak bulunmuştur.

Tablo 2'de ise, araştırmaya katılan kadınların obstetrik özelliklerine ait ortalamaları verilmiştir. Buna göre, kadınların gebelik sayısı ortalaması  $2,7 \pm 1,5$  (Min.:1,0; Max.: 8,0) iken, ölü doğum sayısı  $1,2 \pm 0,8$  (Min.:1,0; Max.: 6,0), küretaj sayısı  $1,4 \pm 0,8$  (Min.:1,0; Max.: 6,0), yaşayan canlı çocuk sayısı ise  $2,0 \pm 1,0$  (Min.:1,0; Max.: 7,0) olarak belirlenmiştir. Kadınlara göre ideal çocuk sayısı ortalaması  $2,1 \pm 0,6$  (Min.:1,0; Max.: 6,0)'dır. Ayrıca, araştırmaya katılan kadınların gebelik, küretaj ve ideal çocuk sayısına göre geri çekme

**Tablo 1. Kadınların sosyodemografik özellikleri (n=200).**

Sosyodemografik Özellikler	Sayı	%
<b>Yaş grubu</b>		
19 yaş ve altı	4	2,0
20-34 yaş	120	60,0
35 yaş ve üzeri	76	38,0
<b>Yaş ortalaması:</b>	$31,7 \pm 7,25$ (Min.:17,0; Max.: 49,0)	
<b>Eğitim durumu</b>		
Okuryazar Değil	15	7,5
Okuryazar/ilköğretim	80	40,0
Orta öğretim ve dengi	41	20,5
Lise ve üzeri	64	32,0
<b>Çalışma durumu</b>		
Serbest meslek	6	3,0
Memur	13	6,5
İşçi	6	3,0
Diğer	7	3,5
Çalışmayanlar	168	84,0
<b>Evlilik süre ortalaması (yıl):</b>	$11,1 \pm 7,0$ (Min.:1,0; Max.: 33,0)	
<b>Toplam</b>	<b>200</b>	<b>100</b>

**Tablo 2. Kadınların obstetrik özellikleri ve geri çekme yöntemini tercih nedenlerinin karşılaştırılması.**

Obstetrik Özellikler	N	Ort±Std	Minimum	Maximum
Gebelik Sayısı	184	$2,7 \pm 1,5$	1,00	8,00
	*F	0,950		
	P	0,469		
Ölü Doğum Sayısı	36	$1,2 \pm 0,8$	1,00	6,00
Küretaj Sayısı	63	$1,4 \pm 0,8$	1,00	6,00
	*F	1,152		
	P	0,341		
Yaşayan Canlı Çocuk Sayısı	182	$2,0 \pm 1,0$	1,00	7,00
İdeal Çocuk Sayısı	196	$2,1 \pm 0,6$	1,00	4,00
	*F	0,999		
	P	0,394		

\*Tek Yönlü Varyans (ANOVA)

\*\* Skewness ve Kurtosis değerleriyle verilerin normal dağıldığı gözlenmiştir.

yöntemini tercih nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kadınların şu anda kullandıkları etkili kontraseptif yöntemler ve tercih nedenleri Tablo 3'te görülmektedir. Veri toplama sırasında kadınların kullandıkları etkili kontraseptif yöntemlerin sırasıyla RİA (%56,0), kondom (%24,5), Kombine Oral kontraseptif (KOK) (%18,0) ve enjekte edilen kontraseptifler (EEK) (%15,0) olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılan kadınların yöntem kullanma süre ortalamaları  $48,25 \pm 6,92$  ay (Min.:0,0; Max.: 480,0)'dır. Ayrıca, kadınların, %78,0'inin etkili kontraseptif yöntemlerin olumlu özellikleri ve %6,0'sının diğer yöntemlerin olumsuz özellikleri nedeni ile etkili kontraseptif yöntemleri tercih ettikleri görülmektedir. Kadınların %70,0'i şu an kullandıkları yöntemden memnun olduklarını belirtmişlerdir. Kullanılan yönteme ilişkin memnuniyet düzeyleri  $7,07 \pm 3,12$  (Min.:0,0; Max.: 10,0) olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4'te araştırmaya katılan kadınların geri çekme yöntemine ilişkin bilgi durumları verilmiştir. Buna göre, kadınların %30,5 Eşi nedeni ile tercih ettiklerini, %26,0'sı diğer aile planlaması yöntemini kullanmadıkları için ya da diğer yöntemlerin etkileri nedeni ve de %25,0'i geri çekme yönteminin olumlu yönleri ile yöntemi tercih etmektedir. Ayrıca, katılımcıların %18,5'i diğer yöntemler hakkında bilgisi olmadığı için tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Araştırmaya katılan kadınlar, geri çekme yöntemini olumsuz yönleri (%34), güvenilir yöntem kullanmak istemeleri (%27,00), çocuk sahibi olmak isteme (%20,5) ve eşi nedeni ile (%18,5) bırakmak istemektedir. Geri çekme yöntemi kullan-

dığı sürede gebe kalanlar %17,00 dir (Tablo 4). Tüm bunlara ek olarak, kadınların %26,5'inin geri çekme yöntemine karşı duydukları memnuniyet düzeyleri yüksek iken, %73,5'inin memnuniyet düzeyleri düşük bulunmuştur.

Tablo 5'te, kadınların yaş gruplarına göre geri çekme yöntemini tercih etme ve bırakma nedenleri görülmektedir. Buna göre, olumlu yönleri nedeni ile geri çekme yöntemini tercih eden kadınların oranı 20-34 yaşları arasında %62,0'dir. Diğer aile planlaması yöntemlerini kullanamayan ya da yan etki nedeni ile geri çekme yöntemini tercih eden kadınların %59,6'sı 20-34 yaş aralığındadır. Bununla birlikte, eşi nedeni ile geri çekme yöntemini tercih eden kadınların %57,4'ünün ve diğer yöntemler hakkında bilgisinin olmaması nedeni ile geri çekme yöntemini tercih eden kadınların %62,2'inin de 20-34 yaş arasında olduğu belirlenmiştir.

Geri çekme yöntemini olumsuz yönleri nedeni ile bırakan 20-34 yaş arası kadınların oranı (%66,2) ile güvenilir yöntem kullanmak için geri çekme yöntemini bırakan 30-34 yaş arası kadınların oranının (%63,1) birbirine yakın olduğu görülmektedir. Çocuk sahibi olmak için geri çekme yöntemini bırakan kadınların %58,6'sı 20-34 yaş arasında, eşi nedeni ile geri çekme yöntemini bırakan kadınların %54,1'i ise, 35 yaş ve üzerinde yer almaktadır (Tablo 5).

Bulgulara bakıldığında, kadınların yaş grubu ile geri çekme yöntemini tercih etme nedenleri arasında anlamlı fark varken ( $p<0,05$ ), geri çekme yöntemini

**Tablo 3. Kadınların şu anda kullandıkları etkili kontraseptif yöntem ve tercih nedenleri (n=200).**

Etkili Aile Planlaması Yöntemleri ve Tercih Nedenleri	Sayı	%
<b>Kullandıkları Etkili Aile Planlaması Yöntemleri</b>		
RİA	112	56,0
Kondom	49	24,5
KOK	36	18,0
Enjekte Edilen Kontraseptif	3	1,5
<b>Yöntem Kullanma Süresi Ortalama (ay): <math>48,25 \pm 6,92</math> (Min.:0,0; Max.: 480,0)</b>		
<b>Etkili Yöntem Kullanma Nedenleri</b>		
Etkili Yöntemlerin Olumlu Özellikleri Nedeni ile	156	78,0
Diğer Yöntemlerin Olumsuz Özellikleri Nedeni ile	12	6,0
Eşi Nedeni ile	12	6,0
<b>Kullanılan Yöntemden Memnuniyet Durumu (n=192)</b>		
Düşük memnuniyet	52	26,0
Yüksek memnuniyet	140	70,0
<b>Kullanılan Yönteme İlişkin Memnuniyet Düzeyi: <math>7,07 \pm 3,12</math> (Min.:0,0; Max.: 10,0)</b>		

**Tablo 4. Kadınların geri çekme yöntemine ilişkin bilgileri (n=200).**

Gerçekme Yöntemine İlişkin Bilgiler	Sayı	%
<b>Gerçekme Yöntemini Tercih Etme Nedenleri</b>		
Eşi Nedeni ile	61	30,5
Diğer Aile Planlaması Yöntemlerini Kullanamama ya da Yan Etki Nedeni İle	52	26,0
Yöntemin Olumlu Yönleri Nedeni İle	50	25,0
Diğer Yöntemler Hakkında Bilgisi Olmaması Nedeni ile	37	18,5
<b>Gerçekme Yöntemini Bırakma Nedenleri</b>		
Yöntemin Olumsuz Yönleri Nedeni İle	68	34,0
Güvenilir Yöntem Kullanmak İsteyenler	54	27,0
Çocuk Sahibi Olmak İsteyenler	41	20,5
Eşi Nedeni ile	37	18,5
<b>Gerçekme Yöntemi Nedeniyle Gebe Kalınması</b>		
Evet	34	17,0
Hayır	166	83,0
<b>Kadınların Gerçekme Yönteminden Memnuniyet Durumu</b>		
Düşük memnuniyet	147	73,5
Yüksek memnuniyet	53	26,5
<b>TOPLAM</b>	<b>200</b>	<b>100,0</b>

**Tablo 5. Kadınların yaş grupları ile geri çekme yöntemini tercih etme ve bırakma nedenlerinin karşılaştırılması.**

	Yaş Grubu					
	19 yaş ve altı		20-34 yaş		35 yaş ve üzeri	
	n	%	n	%	n	%
<b>Gerçekme Yöntemini Tercih Nedenleri</b>						
Diğer yöntemler hakkında bilgisinin olmaması nedeni ile	-	-	23	62,1	14	37,8
Yöntemin olumlu yönleri nedeni ile	3	6	31	62,0	16	32,0
Diğer aile planlaması yöntemlerini kullanamama ya da yan etki nedeni ile	1	1,9	31	59,6	20	3,4
Eşi nedeni ile	-	-	35	57,4	26	42,6
	<b>*p</b>	<b>0,03</b>				
<b>Gerçekme Yöntemini Bırakma Nedenleri</b>						
Gerçekme yöntemin olumsuz yönleri nedeni ile	2	2,9	45	66,1	21	30,8
Güvenilir yöntem kullanmak isteyenler	1	1,9	34	63,0	19	35,2
Çocuk sahibi olmak isteyenler	1	2,4	24	58,6	16	39,0
Eşi nedeni ile	-	-	6	45,9	20	54,0
	<b>*p</b>	<b>0,18</b>				

\*Tek Yönlü Varyans (ANOVA)

bırakma nedenleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kadınların buldukları yaş grubu, gerçekme yöntemini tercih etme nedenlerini etkilemekte, ancak, gerçekme yöntemini bırakma nedenlerini etkilememektedir (Tablo 5).

Kadınların eğitim durumlarına göre gerçekme yöntemini tercih etme ve bırakma nedenleri Tablo 6'da verilmiştir. Yöntemin olumlu yönleri nedeni ile gerçekme yöntemini tercih edenlerin %42,0'si okuryazar/ilkokul mezunudur. Diğer aile planlaması yöntemlerini kullanamama ya da yan etki

nedeni ile gerçekme yöntemini tercih edenlerin %44,2'si okuryazar/ilkokul mezunu, eşi nedeni ile gerçekme yöntemini tercih edenlerin %34,4'ü ve diğer yöntemler hakkında bilgisinin olmaması nedeni ile gerçekme yöntemini tercih edenlerin %40,5'i okuryazar/ilkokul mezunudur. Güvenilir yöntem kullanmak için gerçekme yöntemini bırakan kadınların %44,4'ü, yöntemin olumsuz yönleri nedeni ile gerçekme yöntemini bırakan kadınların %41,2'si ve eşi nedeni ile gerçekme yöntemini bırakan kadınların %27,0'si okuryazar/ilkokul mezunudur.

**Tablo 6. Kadınların eğitim durumları ile geri çekme yöntemi tercih etme ve bırakma nedenlerinin karşılaştırılması.**

Geri Çekme Yöntemi Tercih Etme Nedenleri	Okuryazar değil		Okuryazar/ ilköğretim		Ortaöğretim ve dengi		Lise ve üzeri	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yöntemin Olumlu Yönleri Nedeni ile	3	6	21	42,0	9	18,0	17	34
Diğer Aile Planlaması Yöntemlerini Kullanamama Yada Yan Etki Nedeni ile	4	7,7	23	44,2	8	15,4	17	32,7
Eşi Nedeni ile	7	11,5	21	34,4	14	23,0	19	26,4
Diğer Yöntemler Hakkında Bilgisinin Olmaması Nedeni ile	1	2,7	15	40,5	10	27,0	11	22,2
	<b>*p</b>		0,83					
<b>Geri Çekme Yöntemi Bırakma Nedenleri</b>								
Güvenilir Yöntem Kullanmak İsteyenler	2	3,7	24	44,4	12	22,2	16	29,6
Yöntemin Olumsuz Yönleri Nedeni ile	6	8,8	28	41,2	10	14,7	24	35,3
Çocuk Sahibi Olmak İsteyenler	2	4,9	18	43,9	12	29,3	9	22,0
Eşi Nedeni ile	5	13,5	10	27,0	7	18,9	15	40,5
	<b>*p</b>		0,35					

\*Tek Yönlü Varyans (ANOVA)

Tablo 6’da, kadınların eğitim durumları ile geri çekme yöntemini tercih etme nedenleri ve geri çekme yöntemini bırakma nedenleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kadınların eğitim durumları geri çekme yöntemini tercih etme ve geri çekme yöntemini bırakma nedenlerini etkilememektedir.

## TARTIŞMA

Etkili aile planlaması yöntemi kullanmak üzere aile planlaması kliniğine başvuran 15-49 yaş kadınların geri çekme yöntemini yaşamlarının herhangi bir evresinde kullanma ve bırakma nedenlerini saptamak amacı ile gerçekleştirilen bu çalışmada; kadınların eşlerinin isteği, diğer aile planlaması yöntemini kullanamadıkları için ya da diğer yöntemlerin yan etkileri nedeni, geri çekme yönteminin olumlu yönleri nedeni ve diğer yöntemler hakkında bilgisi olmadığı için geri çekme yöntemini kullandıkları belirlenmiştir. Ancak, geri çekme yöntemi kullanırken yaşadıkları olumsuzluklar,

daha güvenilir yöntem kullanmak istemeleri ve eşlerinin isteği nedeni ile geri çekme yöntemini bırakmak istedikleri belirlenmiştir.

Araştırmada, kadınların gebelik, küretaj ve ideal çocuk sayısı ile geri çekme yöntemini kullanma durumu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Demir, Ozalp, Sal ve Aran’ın<sup>7</sup> çalışmasında da gebelik sayısı ile geri çekme yöntemi arasında anlamlı fark yoktur.<sup>7</sup> Bostancı’nın<sup>18</sup> çalışmasında, gebelik ile geri çekme yöntemi arasında anlamlı fark bulunmuştur.<sup>18</sup> Küretaj oranı da geri çekme yöntemi kullananlarda yüksektir. Benzer şekilde Larsson, Aneblom, Odling ve Tyden’in<sup>26</sup> çalışmasında, küretaj oranı geri çekme yöntemi kullananlarda yüksektir.<sup>26</sup> Nguyen ve ark.’nın<sup>16</sup> çalışmasında da gebelikten kaçınmanın önemi ile geri çekme yöntemi kullanma durumu arasında anlamlı fark olduğu belirtilmiştir.<sup>16</sup> Berber’in<sup>19</sup> çalışmasında, kadınların ideal çocuk sayıları ile yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.<sup>19</sup> Bulgular araştırma verileriyle farklılık göster-



mektedir. Aradaki farkın örneklem grubundan kaynaklandığı söylenebilir.

Ayrıca, kadınların yarısından fazlasının etkili aile planlaması yöntemlerinden RİA'yı tercih ettiği ve şu anda kullandıkları yöntemden memnun oldukları saptanmıştır. TNSA 2018 verilerine göre, kadınların en sık tercih ettiği iki etkili yöntemden biri RİA'dır.<sup>11</sup> Yapılan diğer çalışmalarda da, kadınların en sık kullandığı etkili yöntemin RİA olduğu bildirilmiştir.<sup>27-30</sup> Etkinliği, cinsel ilişkiden bağımsız olması, emzirmeyi engellememesi, güvenli oluşu, yöntemin bırakılmasından sonra doğurganlığın hızla geri dönüşü ve ekonomik oluşu gibi özelliklerinden dolayı RİA sık tercih edilen bir yöntem olduğunu belirtilmiştir.<sup>31</sup> Yapılan çalışmalarda da, kadınların kullandıkları yöntemden memnun oldukları bildirilmiştir.<sup>32-34</sup> Sonuçlar, araştırmamız ile uyumludur. Yöntemin çifte özel ve uygun olması memnuniyet düzeyinin yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır.

İki yüz kadın ile yapılan bu çalışmada, kadınların en yüksek oranda (%30,5) eşlerinin isteği nedeni ile geri çekme yöntemini kullandıkları saptanmıştır. İncelenen çalışmalarda eş tercihi nedeniyle geri çekme yöntemini kullanma oranı %28-62 arasında değişiklik göstermektedir.<sup>7,35-40</sup> İncelenen çalışmalarda, geri çekme yöntemini kullanmada eş tercihi en yüksek orana sahiptir. Bulgular araştırmamızla uyumludur. Bu durum, aile planlaması yöntemi kullanımında eşlerin kadınların karar verme düzeylerine etkisi olduğunu göstermektedir.

Araştırmada, kadınların geri çekme yöntemini bırakma nedenleri incelendiğinde, en yüksek oranla (%34,0) yöntemin olumsuz nedenlerinden dolayı bıraktıkları belirlenmiştir. Ayrıca araştırmaya göre yaklaşık olarak her beş kadından biri geri çekme yöntemini kullanırken gebe kalmıştır. Kaplan ve Zeyneloğlu'nun<sup>41</sup> çalışmasında, kadınların %80,8'inin geri çekme yöntemini kullanırken istenmeyen gebelik meydana geldiği bildirilmiştir.<sup>41</sup> Ay, Yanikkerem ve Mutlu'nun<sup>42</sup> çalışmasında, kadınların %29,5'i gebe kaldığı için yöntemi bırakmak istemiştir.<sup>42</sup> Asadisarvestani ve Khoo'nun<sup>43</sup> yaptığı çalışmada, kadınların geri çekme yöntemini cinsel doyumu olumsuz etkilemesi nedeniyle bıraktıklarını bildirmiştir.<sup>43</sup> Rahna-

ma, Hidarnia, Shokravi ve ark.<sup>44</sup> kadınların geri çekme yöntemini kullandıkları süreçte her ay gebelik endişesi yaşadıklarını bildirmişlerdir.<sup>44</sup> İncelenen araştırmalara ait oranlar farklılık gösterse de, ortak neden istenmeyen gebeliktir.

Kadınların geri çekme yönteminden memnuniyet düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir. Geri çekme yönteminden memnun olmayanların oranı ile şuan kullandıkları etkili yöntemden memnun olanların oranı uyumludur. Yanikkerem, Acar ve Elem'in<sup>45</sup> çalışmasında, kadınların %84,4'ünün<sup>45</sup>, Çiftçioğlu'nun<sup>25</sup> çalışmasında ise, %53,6'sının geri çekme yönteminden memnun oldukları bildirilmiştir.<sup>25</sup> Tadayon, Honarjoo ve Abbaspoor'un<sup>46</sup> çalışmasında, kadınların geri çekme yöntemine ilişkin memnuniyet ortalamaları 10 üzerinden 5,05±0,97 olarak bildirilirken<sup>46</sup>, Ong, Temple-Smith, Wong, McNamee ve Fairley'in<sup>47</sup> çalışmasında, kadınların bu yöntemden memnun olmadıkları bildirilmiştir.<sup>47</sup> İncelenen çalışmalarda, kadınların geri çekme yöntemine ait memnuniyet durumları ve düzeyleri farklılık göstermektedir. Geri çekme yönteminin tercih edilme nedenleri arasında kültür ve inanç da önemli bir yere sahiptir. Aradaki farkın toplumların bulunduğu kültür ve inançtan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kadınların yaş grubu ile geri çekme yöntemini tercih etme durumları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Araştırma bulgularına göre, geri çekme yöntemini 20-34 yaş grubu kadınlar olumlu yönlerinden dolayı tercih etmektedir. İncelenen çalışmalarda da kadınların yaş grubu ile geri çekme yöntemini tercih etme durumları arasında anlamlı fark saptanmıştır.<sup>37,38,48,49</sup> Bulgular, araştırma verileri ile benzerdir.

Ayrıca kadınların eğitim düzeyi ile geri çekme yöntemini tercih etme durumu arasında anlamlı fark bulunmasa da eğitim düzeyi düşük olan grupta, yöntem kullanımını en yüksek orana sahiptir. Literatürde kadınların eğitim durumu ile geri çekme yöntemi arasında anlamlı fark saptanan çalışmalar vardır.<sup>7,13,15,19,49</sup> Bulgular araştırma sonuçlarıyla uyumludur. Kadınların eğitim düzeyi azaldıkça, geri çekme yöntemini kullanma durumları ve bu konu hakkında bilgi düzeyleri artmaktadır. Bu durumun eğitim düzeyi düşük olan kadın-

ların, eğitim düzeyi yüksek olan kadınlara göre geri çekme konusunda daha fazla deneyime sahip olmalarından kaynaklandığı söylenebilir

## SONUÇ

Araştırma, üreme çağında ve yaşamlarının herhangisi bir döneminde geri çekme yöntemini kullanmış kadınlarla yapılmıştır. Bu kadınların geri çekme yöntemini eşi istediği için tercih ettiği ve yöntemin olumsuz yönleri nedeni ile bıraktığı belirlenmiştir. Ayrıca geri çekme yöntemini kullanan kadınların eğitim düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir.

Araştırmadan elde edilen veriler doğrultusunda; aile planlaması kullanımına eşlerin de katılımının sağlanması, kontraseptif yöntemler konusunda etkili danışmanlıkların yapılması, aile planlaması yöntemlerinin yan etkileri ile nasıl baş edileceğinin öğretilmesi, bu konuda danışmanlıkların yapılması, sık gebelik aralıklarının kadın sağlığına zararları konusunda toplum ve aileye eğitim verilmesi ve etkili kontraseptif yöntemlere ulaşımın kolaylaştırılması önerilebilir.

### Sınırlılıklar:

Araştırmanın izin alınan süre içinde bitirilmesi zorunluluğu nedeni ile örneklem sayısı 200 kadın olarak sınırlandırılmıştır.

**Etik Kurul Onayı:** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (7.01.2009).

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** Non-Invasive Research Ethics Committee approval was obtained from Atatürk Training and Research Hospital (16.11.2020/13-17).

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Receipt.

## KAYNAKLAR

1. Kaya H, Tatlı H, Açık Y, Deveci SE. Bingöl ili Uydükent sağlık ocağı bölgesindeki 15-49 yaş kadınların aile planlaması yöntemi kullanım düzeyinin belirlenmesi. F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi.2008; 22(4):185-

- 191.
2. Gavas E, İnal S. Türkiye’de kadınların aile planlaması yöntemleri kullanma durumları ve tutumları: Sistematik derleme, Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi.2019; 1(2):37-43, DOI: 10.33308/2687248X.201912118
3. Woodhams EJ, Gilliam M. Contraception. Annals of Internal Medicine,2019;170(3), ITC18. doi:10.7326/aitc201902050
4. Gılıç E, Ceyhan O, Özer A. Niğde Doğumevi’nde doğum yapan kadınların aile planlaması konusundaki bilgi tutum ve davranışları, Fırat Tıp Dergisi.2009;14(4):237-241.
5. Oltuluoğlu H, Başer M. Malatya il merkezinde yaşayan evli kadınların kullandıkları aile planlaması yöntemleri ve seçme nedenlerinin incelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2012; 19(3):167-74. <https://doi.org/10.7247/jiunf.19.3.7>
6. Şantaş F, Çelik Y. Türkiye’de gebeliği önleyici modern yöntem kullanımı, ACU Sağlık Bil Derg.2018; 9(3):255-265. <https://doi.org/10.31067/0.2018.23>
7. Demir O, Özalp M, Sal H, Aran T, Osmanağaoğlu MA. Evaluation of the frequency of coitus interruptus and the effect of contraception counselling on this frequency. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2020. DOI:10.1080/01443615.2020.1754370
8. Mermer GS, Çeber ET, Sarper B, Gerçek E. 15–49 yaş evli kadınlara verilen aile planlaması eğitiminin etkinliğinin belirlenmesi, 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi,173-176. 2002: Diyarbakır.
9. Bilgin NÇ, Ak B, Potur DC, Özdoğan E. Identifying engaged couples’ knowledge and attitudes about family planning. JAREN. 2019;5(2): 141-148. DOI: 10.5222/jaren.2019.76598.
10. Shabaik SA, Awaida JY, Xandre P, Nelson AL. Contraceptive beliefs and practices of American Muslim women. Journal of Women’s Health. 2019;28(7): 976-983. DOI:10.1089/jwh.2018.7500
11. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye
12. Aksu H. Kontraseptif Yöntemler, Kadın Sağlığı, Edit: Prof. Dr. Ahsen Şirin, Yrd. Doç. Dr. Oya Kavlak, Bedray:İstanbul.2008: 288-324.
13. Liddon N, Olsen EOM, Carter M, Hatfield-Timajchy K. Withdrawal as pregnancy prevention and associated risk factors among US high school students: findings from the 2011 National Youth Risk Behavior Survey. Contraception.2016; 93:126–132. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.08.015>
14. Ghislandi P. Coitus interruptus. Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science. 2016; 1–4. DOI:10.1007/978-3-319-16999-6\_71-1
15. Güngör S, Başer İ, Göktolga Ü, Özkömür E. Koitus interruptus (geri çekme) yönteminin etkinliği ve eğitimin seviyesinin önemi. Gülhane Tıp Dergisi. 2006; 48:8- 10.
16. Nguyen N, Nguyen L, Nguyen H, Gallo MF. Correlates

- of use of withdrawal for contraception among women in Vietnam. *BMC Women's Health*.2020; 20(1):2-7. DOI: 10.1186/s12905-020-00957-z
17. Koyuncuer A. Kontrasepsiyon ve Türkiye'de durum. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*.2004; 13(12):455-459.
  18. Bostancı MS. Doğu Anadolu Bölgesindeki bir ilçede kadınların kullandıkları kontraseptif yöntemleri için bilgi kaynakları ve istenmeyen gebeliklerle ilişkisi, *Dicle Tıp Dergisi*. 2011;38 (2): 202-207.
  19. Berber Ş. Bolu İli Bahçelievler Aile Sağlığı Merkezi 6 ve 7 Nolu Aile Hekimliklerine bağlı, kondom ve geri çekme yöntemi ile korunan çiftlerde kadınların memnuniyet düzeylerinin karşılaştırılması. *Mezuniyet Tezi*. İzmir; Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu 2007; s.8- 9.
  20. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendix.html>, Erişim Tarihi: 20.11.2020
  21. Higgins JA, Gregor L, Mathur S, Nakanjo N, Nalugoda F, Santelli JS. Use of withdrawal (coitus interruptus) for both pregnancy and HIV prevention among young adults in Rakai, Uganda. *The Journal of Sexual Medicine*.2014;11(10):2421-2427. doi:10.1111/jsm.12375
  22. Doherty IA, Stuart GS. Couples, Sexual networks, populations: Implications for use of coitus interruptus. *Sexually Transmitted Diseases*.2011;38(7):675. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31821fffd8>
  23. Leon-Larios F, Macías-Seda J. Factors related to healthy sexual and contraceptive behaviors in undergraduate students at university of Seville: a cross-sectional study. *Reproductive Health*.2017;14(1): 2-9. DOI: 10.1186/s12978-017-0444-9
  24. Daniels K, Abma JC. Unmarried men's contraceptive use at recent sexual intercourse: United States, 2011-2015. *NCHS Data Brief*. 2017; 284.
  25. Çiftçioğlu S. Geri çekmenin aile planlaması yöntemi olarak kullanıma nedenleri. *Erzurum: Atatürk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü*: 2006.
  26. Larsson M, Aneblom G, Odling V, Tyden T. Reasons for pregnancy termination, contraceptive habits and contraceptive failure among Swedish women requesting an early pregnancy termination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 81(1):64-71. <https://doi.org/10.1046/j.0001-6349.2001.00169.x>
  27. Sağıroğlu PÇ, Eray İK, Yurdakul FE, Yavuz AF. Kadınların kontraseptif yöntem tercihleri ve yöntem kullanırken gebe kalma durumlarının değerlendirilmesi. *Ankara Med J*, 2017;(1):21-8. DOI: 10.17098/amj.62695
  28. Ateşer GB, Güzel E, Kaya S, Aydın DS, Şahbaz N. Türk kadınlarının gebelikten korunma yöntem tercihleri, *Okmeydanı Tıp Dergisi*.2017; 33(4):241-246. DOI: 10.5222/otd.2017.1094
  29. Rimmer E, Jamieson MA, James P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*; 2013; 19(6):933-8. doi: 10.1111/hae.12184.
  30. Wildemeersch D, Pett A, Jandi S, et al. Precision intrauterine contraception may significantly increase continuation of use: a review of long-term clinical experience with frameless copper-releasing intrauterine contraception devices. *Int J Womens Health*.2013;5:215-25.DOI <https://doi.org/10.2147/IJWH.S42784>
  31. Kutlu R, Kılıçaslan AÖ. The reasons of intrauterine device discontinuation in women applied to a family planning policlinic. *Turkish Journal of Family Practice*. 2014;18(3): 149-155. DOI: 10.15511/tahd.14.03149
  32. Saydam B, Ertopçu K, Dönmez A. Aile planlaması hizmetlerinde memnuniyeti etkileyen faktörler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*,2006; 22(1):197-210.
  33. Kocaöz S, Peksoy S, Atabekoğlu CS. Kadınların gebelikten önce kullandığı ve doğum sonrası dönemde kullanmayı tercih ettiği kontraseptif yöntemler. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*.2013; 2(1):1-8.
  34. Kurtuldu K. Kadınların aile planlaması yöntem kullanımının endişe düzeyine etkisi [master's thesis]. Ordu: Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
  35. Tanrıverdi G, Özkan A, Senveli S. Çanakkale'deki kadınların aile planlaması yöntemlerini tercih nedenleri, *Fırat Tıp Dergisi*.2008; 13(4): 251-254.
  36. Jones RK, Lindberg LD, Higgins JA. Pull and pray or extra protection? Contraceptive strategies involving withdrawal among US adult women. *Contraception*,2014; 90(4):416-421. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.04.016>
  37. Buldurucu S, Yazıcı S. Geri çekme yöntemini eşlerin tercih etme nedenleri. *HSP*. 2015;2(2):156-166. DOI: 10.17681/hsp.57075.
  38. Öztaş Ö, Artantaş AB, Tetik BK, Yalçıntaş A, Üstü Y, Uğurlu M. 18-49 Yaş grubu evli kadınların üreme sağlığı ve kontrasepsiyon hakkındaki bilgi, tutum ve davranışları, *Ankara Med J*, 2015;15(2):67-76. DOI: 10.17098/amj.13642
  39. Cetişli NE, Top ED, Arkan G, Kaba F, Ertop F. The effects that family planning methods have on married women's sexual health and self-esteem. *HEAD*. 2016; 13(2): 101-106. DOI: 10.5222/HEAD.2016.101.
  40. Cavlin A. Fertility in Turkish demographic and health survey 2018. Ankara, Turkey: Hacettepe University Institute of Population Studies. 2019; 92-105.
  41. Kaplan E, Zeyneloğlu S. Geri çekme yönteminin kadınların cinsel doyumları ve evlilik uyumlarına etkisinin belirlenmesi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*.2018; 1(1).
  42. Ay S, Yanikkerem E, Mutlu S. İstenmeyen gebelik yaşayan kadınların özellikleri ve kontraseptif yöntemleri bırakma nedenleri: Kırsal alan örneği, *TAF Prev Med Bull*. 2012; 11(3): 315-324. <https://doi.org/10.5455/pmb.1-1324378142>
  43. Asadisarvestani K, Khoo SL. Determinants of Withdrawal contraceptive method and its impact on sexual satisfaction: A case study of shiraz county, Iran, *J Midwifery Reprod Health*. 2019; 7(2):1621-1629. DOI: 10.22038/JMRH.2019.31031.1335.
  44. Rahnema P, Hidarnia A, Shokravi FA, Kazemnejad A, Oakley D, Montazeri A. Why Iranian married women use withdrawal instead of oral contraceptives? A qualitative study from Iran. *BMC Public*

- Health. 2010; 10(1):289.  
DOI: 10.1186/1471-2458-10-289.
45. Yanikkerem E, Acar H, Elem E. Withdrawal users perceptions of and experience with contraceptive methods in Manisa, Turkey. *Midwifery*. 2006; 22:274-284.  
<https://doi.org/10.1016/j.midw.2005.04.001>
46. Tadayon M, Honarjoo M, Abbaspoor Z. The relationship of male condoms and withdrawal contraceptive methods with female sexual function and satisfaction: a cross sectional study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2016;2629–2633.  
<https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20162634>
47. Ong J, Temple-Smith M, Wong W, McNamee K, Fairley C. Prevalence of and Characteristics Associated with Use Of Withdrawal. *Perspect Sex Reprod Health*. 45(2):74-7.  
DOI: 10.1363/4507413.
48. Ersin F, Gözükara F, Şimşek Z, Kurçer MA, Kayahan M. Bir sağlık ocağı bölgesinde evli kadınların aile planlaması yöntemi kullanma durumları ve yöntem bırakma nedenleri. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 2003; 5(1): 30-37
49. Arteaga S, Gomez AM. “Is that a method of birth control?” A qualitative exploration of young women’s use of withdrawal. *The Journal of Sex Research*.2016; 53:626–632.  
DOI: 10.1080/00224499.2015.1079296.

# Acute Abdominal Pain Due to Spontaneous Rupture of the Renal Calyx: Clinical Presentation, Diagnosis and Management

## Spontan Renal Kaliks R pt r ne Bağlı Akut Karın Ağrısı: Klinik G r n m, Tanı ve Tedavi

Erem Kaan Başok  

**Cite as:** Başok EK. Acute abdominal pain due to spontaneous rupture of the renal calyx: clinical presentation, diagnosis and management. Forbes J Med. 2021;2(1):41-5.

### ABSTRACT

**Background:** Rupture of renal calyces with urinoma, mimicking acute abdomen, is an unusual condition that is mostly caused by distal ureteral stone.

**Case Presentation:** Ultrasonographic evaluation showed right hydronephrosis in a woman who was admitted to our emergency department with persistent severe abdominal pain. A delayed contrast-enhanced computerized tomography (CT) was required to confirm the diagnosis of rupture in symptomatically worsening patient. Among various treatment options conservative treatment was preferred, the patient was recovered, and urinoma was resolved without any complication. Diagnosis and treatment options are discussed.

**Conclusion:** A spontaneous rupture of the urinary system can mimic acute abdomen, and should always be considered in the differential diagnosis of a patient presenting complex symptoms after renal colic. If a definite diagnosis cannot be established by routine imaging modalities, delayed phase contrast-enhanced CT would be helpful in this regard. Conservative treatment with careful monitoring is an option with good results, thus it may obviate the need for surgical intervention in most of the patients.

**Keywords:** rupture, stone, computed tomography, abdominal pain

###  z

**Giriş:** Renal kaliks rüptürü ve beraberinde oluşan  rinom çoğunlukla distal üreter taşından kaynaklanan ve akut karını taklit eden alışılmadık bir durumdur.

**Olgu Sunumu:** Acil servisimize inatçı ve şiddetli karını ağrısı ile başvuran bir kadını hastaya yapılan ultrasonografik incelemede sağ böbrekte hidronefroz saptandı. Semptomatik olarak kötüleşen hastada rüptür tanısını doğrulamak için gecikmiş faz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) gerekiyordu. Farklı tedavi seçenekleri arasından konservatif tedavi tercih edildi, sonrasında  rinom komplikasyonsuz düzeldi ve hasta iyileşti. Tanı ve tedavi seçenekleri tartışıldı.

**Sonuç:**  riner sistemin spontan rüptürü akut karını taklit edebilir ve renal kolik sonrası kompleks semptomlar gösteren bir hastanın ayırıcı tanısında her zaman d ş n lmelidir. Rutin görüntüleme modaliteleri ile kesin bir tanı konulamazsa, gecikmiş faz kontrastlı BT bu açıdan yardımcı olacaktır. Dikkatli izleme ile konservatif tedavi, iyi sonuçlara sahip bir seçenektir ve bu nedenle hastaların  oğununda cerrahi müdahale ihtiyacını ortadan kaldıracaktır.

**Anahtar kelimeler:** rüptür, taç, bilgisayarlı tomografi, karını ağrısı

Received/Geliş: 01.12.2020

Accepted/Kabul: 03.12.2020

Publication date: 27.04.2021

Erem Kaan Başok

Department of Urology, Izmir  
University of Economics, Faculty of  
Medicine, Izmir - Turkey  
✉ erem.basok@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5186-3090



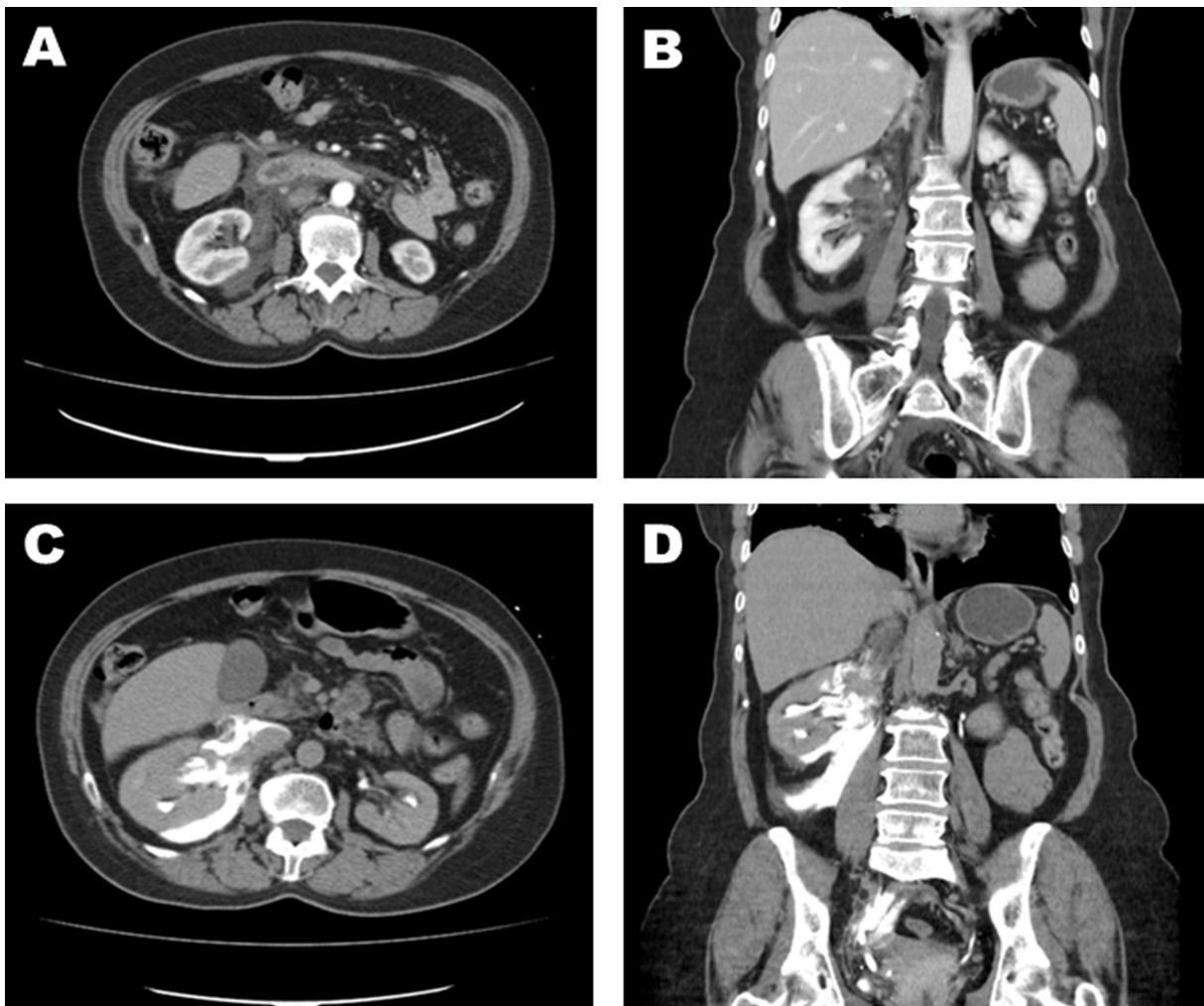
## INTRODUCTION

Spontaneous rupture of the renal calyx and urine extravasation with symptoms of acute abdominal pain is a rare condition. The underlying pathophysiology of the rupture is the increased pressure in the renal pelvis exceeding the critical level of 20 to 77 mmHg<sup>1, 2</sup>. The frequent cause is a stone, mostly located at the distal part of the ureter followed by malignant extrinsic ureteric compression<sup>3</sup>. I herein report a case of spontaneous rupture of the renal calyx due to ureteral stone, and its etiology, diagnosis, and treatment options are discussed.

## CASE PRESENTATION

A 67-year old woman presented to the emergency department with severe abdominal pain.

Her symptoms started a day ago as of right flank pain and nausea that did not respond to various analgesic drugs adequately. She had no history of urolithiasis. On physical examination, she had pain at the right lower quadrant of the abdomen, and rebound tenderness was detected. An immediate ultrasonographic evaluation revealed right hydronephrosis associated with a 3 mm distal ureteral stone. Analgesics were administered appropriately, and complete laboratory evaluations were performed. Vital parameters, biochemical analysis, and urine test results of the patient were within normal limits (body temperature: 36.9°C, white blood cell count: 9,950/mm<sup>3</sup>, C reactive protein: 3.43, creatinine: 0.93). The patient had persistent acute abdominal pain; therefore, an abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) was mandatory. CT



**Figure 1.** a-d Contrast- enhanced computed tomography showing right hydronephrosis, and suspicious extravasation 10 minutes after injection of the contrast material (A, B). Delayed phase images documenting contrast extravasation and urinoma (C, D).

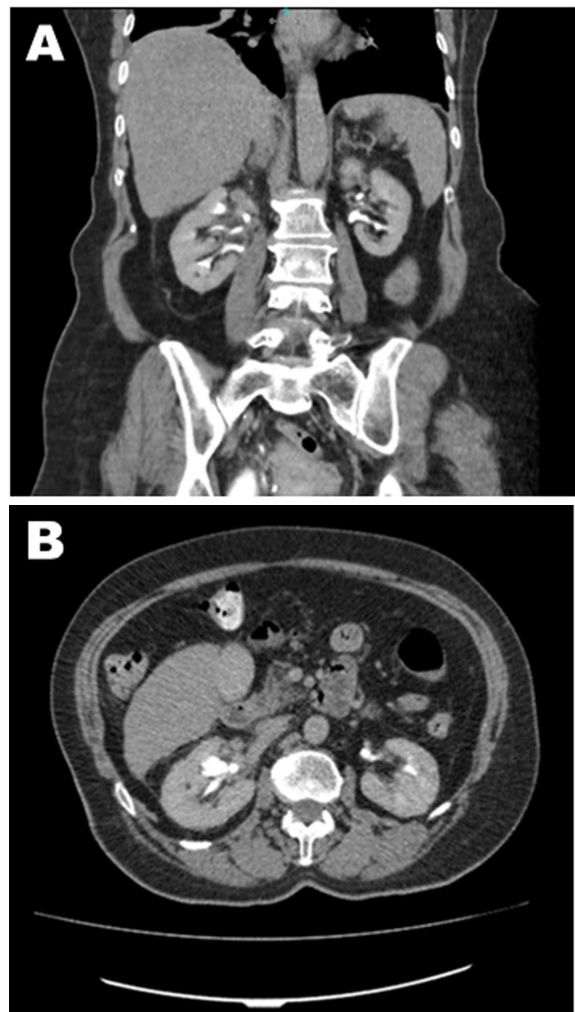
showed right hydroureteronephrosis 10 minutes after the injection of contrast medium. However, delayed phase images demonstrated contrast extravasation from the upper calyx of the right kidney into the perirenal space associated with an urinoma. Ureteral dilatation was observed throughout the right ureter down to the ureterovesical junction without evidence of ureteral stone (Figure 1).

Percutaneous nephrostomy and/or ureterorenoscopic evaluation were scheduled. The next day, the general condition of the patient improved without abdominal pain. Before the intervention, ultrasonographic control did not show any dilatation at the right pelvicalyceal system. Thus, surgical intervention was postponed and conservative treatment was continued. On the third day of the patient's hospital stay, a contrast-enhanced CT was performed. The right renal hydronephrosis was minimal, and the calibration of the right ureter was normal. CT did not show any extravasation of the contrast out of the upper calyx (Figure 2). One week after the patient's discharge, ultrasonographic evaluation could not reveal any sign of urinoma.

## DISCUSSION

Spontaneous rupture of renal calyces or ureter has been reported with an incidence of 0.08–1% per urogram. It usually occurs with ureteral stone(s) in 50% of the cases, leading to ureteral obstruction and transmission of backpressure with resultant high hydrostatic intraluminal pressure<sup>4</sup>. Other reported causes are tumor, postirradiation stricture, congenital abnormality, retroperitoneal fibrosis, connective tissue disorder, pregnancy, renal transplant, vesicoureteral reflux, urinary tract infection, urinary retention, and chemotherapy<sup>1, 3-5</sup>. Fornix rupture of the right kidney is the most common site followed by the upper ureter. Urine extravasation may lead to urinoma formation; usually limited within the Gerota's fascia, but rarely it might exceed the midline<sup>1</sup>.

Precise diagnosis requires a careful physical examination and detailed clinical history. The



**Figure 2. a, b. No extravasation of contrast material from the upper calyx of the right kidney is shown at control computed tomograms obtained after treatment (A, B).**

symptoms are diverse, ranging from renoureteral colic, nausea, and vomiting to unremitting severe abdominal pain or acute abdomen with peritoneal irritation. Sometimes, it is associated with fever or hematuria. Differential diagnosis includes pyelonephritis, appendicitis, diverticulitis, duodenal ulcer, biliary colic, and cholecystitis<sup>6</sup>. Therefore, a spontaneous urinary tract rupture should be considered in patients with acute abdomen, or sudden deterioration of the symptoms in patients with flank or abdominal pain.

Ultrasonography is usually performed as the first line of investigation method for renal colic. It can identify hydronephrosis, calculi, and perinephric urinoma. Enhanced and non-enhanced CT is the most accurate and efficient technique in patients

presenting complex symptoms after renal colic<sup>4</sup>. In this case, a contrast- enhanced CT was also obtained to exclude the other causes of persistent acute abdominal pain. Delayed phase CT scans are essential to demonstrate ureteral entity, and identify the attenuation increase of the urinoma, which can range from 0 to 20 HU before intravenous contrast administration and then enhance up to 200 HU after contrast administration<sup>1,4</sup>.

Since the first case was reported in 1856, spontaneous rupture of the urinary system has attracted less attention than it deserves through the years, despite occasional reports appeared in the literature including the one series consisted of 12 cases published in 1976<sup>2</sup>. The most common reason for spontaneous rupture was determined as ureteral stone (74.1%) among 108 patients in a retrospective study. Malignancy (8.3%), benign lesions (1.9%), ureteropelvic junction obstruction (1.9%), and vesicoureteric junction stenosis (0.9%) were other identified causes, and no reason was evident in 8.3% of the cases. In the same study, the level of obstruction was found significant, and the stones were located at the distal part of the ureter in 58.1 % of the cases<sup>3</sup>. A recent review showed similar results that the most common cause was an ureteral stone (56%) for spontaneous ureteral rupture, whilst no cause was identified in 22% of the patients<sup>7</sup>.

Treatment decision has to be made according to the underlying pathology and patients' symptoms. The options are double- J ureteral stent placement, ureteroscopic lithotripsy, percutaneous nephrostomy, and conservative treatment in the presence of small ruptures<sup>1, 2, 6, 8</sup>. Drainage of urinoma or open surgery is rarely indicated, and can only be an option in difficult cases associated with extensive rupture or in case of sudden clinical deterioration<sup>8, 9</sup>. Ureteral stenting can be appropriate management of the calyceal rupture with upper ureteral and ureteropelvic junction stones. Distal and middle ureteral obstructive stones can be treated by ureteroscopic lithotripsy combined with ureteral stenting<sup>4, 6</sup>. When percutaneous nephrostomy is preferred; the catheter should be left in situ to inject contrast

medium to confirm that the injury is completely healed<sup>1</sup>. In this case, the stone was at the distal ureter and extravasation was from the upper calyx. Since hydroureteronephrosis subsided in a short period, conservative treatment was the preferred method of choice in our case, contrary to the tendency for percutaneous nephrostomy at the beginning of the course. Lien et al.<sup>10</sup> reported good results and mostly an uneventful recovery with conservative treatment including antibiotics in the presence of a distal ureteric stone with calyceal rupture, as is the case with most of the relevant literature<sup>5, 7</sup>.

A spontaneous rupture of the urinary system can mimic an acute abdomen, and should always be considered in the differential diagnosis of a patient presenting complex symptoms after renal colic. If a definite diagnosis cannot be established by routine imaging modalities, such as plain abdominal films, ultrasonography, and non-enhanced CT scans, close follow-up is important. Delayed phase contrast- enhanced CT would be helpful in this regard. Spontaneous rupture of renal calyces should be evaluated and managed on an individual basis. Conservative treatment with careful monitoring is an option with good outcomes, thus it may obviate the need for surgical intervention in most of the patients.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Hastadan onam alınmıştır.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Receipt.

## REFERENCES

1. Pampana E, Altobelli S, Morini M, Ricci A, D'Onofrio S, Simonetti G. Spontaneous ureteral rupture diagnosis and treatment. *Case Rep Radiol.* 2013; 2013: 851859. <https://doi.org/10.1155/2013/851859>
2. Reva S, Tolkach Y. Spontaneous pelvic rupture as a result of renal colic in a patient with klinefelter syndrome. *Case Rep Urol.* 2013; 2013: 374973. <https://doi.org/10.1155/2013/374973>
3. Gershman B, Kulkarni N, Sahani DV, Eisner BH.



- Causes of renal forniceal rupture. *BJU Int.* 2011; 108: 1909-11.  
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10164.x>
4. Chen CK, Su YJ, Lai YC. Non-traumatic ureteral rupture despite initial normal appearance assessed by computed tomography. *International Journal of Gerontology* 2009; 3: 85-7.  
[https://doi.org/10.1016/S1873-9598\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1873-9598(09)70025-0)
  5. Tas T, Cakiroglu B, Aksoy SH. Spontaneous renal pelvis rupture: unexpected complication of urolithiasis expected to passage with observation therapy. *Case Rep Urol.* 2013; 2013: 932529  
<https://doi.org/10.1155/2013/932529>
  6. Chaabouni A, Binous MY, Zakhama W, Chrayti H, Sfaxi M, Fodha M. Spontaneous calyceal rupture caused by a ureteral calculus. *African Journal of Urology.* 2013; 19: 191-3.  
<https://doi.org/10.1016/j.afju.2013.09.001>
  7. Chen GH, Hsiao PJ, Chang YH, Chen CC, Wu HC, Yang CR, et al. Spontaneous ureteral rupture and review of the literature. *Am J Emerg Med.* 2014; 32: 772-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.03.034>
  8. Stravodimos K, Adamakis I, Koutalellis G, Koritsiadis G, Grigoriou I, Scretis K, et al. Spontaneous perforation of the ureter: clinical presentation and endourologic management. *J Endourol.* 2008; 22: 479-84.  
<https://doi.org/10.1089/end.2007.0196>
  9. Choi SK, Lee S, Kim S, Kim TG, Yoo KH, Min GE, et al. A rare case of upper ureter rupture: ureteral perforation caused by urinary retention. *Korean J Urol.* 2012; 53: 131-3.  
<https://doi.org/10.4111/kju.2012.53.2.131>
  10. Lien WC, Chen WJ, Wang HP, Liu KL, Hsu CC. Spontaneous urinary extravasation: an overlooked cause of acute abdomen in ED. *Am J Emerg Med.* 2006; 24: 347-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2005.09.01>

# İzole Aberran Sağ Subklavian Arter ve Trizomi 21 Olgusu

## Isolated Aberrant Right Subclavian Artery and Trisomy 21 Case

İbrahim Ömeroğlu<sup>®</sup>, Halil Gursoy Pala<sup>®</sup>, Hakan Gölbaşı<sup>®</sup>

Cite as: Ömeroğlu İ, Pala HG, Gölbaşı H. İzole aberran sağ subklavian arter ve trizomi 21 olgusu. Forbes J Med. 2021;2(1):46-8.

### ÖZ

Anormal sağ subklavyen arter (ASSA) %0,5-1,4 oranıyla arkus aortanın en sık görülen konjenital anomalisidir. Normalde aortik arkta üç damar çıkarken ASSA'da dört damar çıkar. ASSA aortik arkın distalinden çıkarak özofagus ve trakeanın arkasından geçer. Aynı zamanda anormal retroözofageal sağ subklavyen arter olarak da adlandırılır. Genel olarak asemptomatik iyi huylu bir bulgudur, ancak disfajiye neden olan özofagus kompresyonu oluşturabilir. Bu makalede, gebeliğin ikinci trimestrinde kliniğimize refere edilen ve ultrasonografik olarak saptanan bir izole ASSA ve trizomi 21 olgusu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** prenatal, assa, trizomi 21

### ABSTRACT

Abnormal right subclavian artery (ARSA) is the most common anomaly of the aortic arch with a rate of 0.5-1.4%. Normally, three vessels arise from the aortic arch, while four vessels arise in ARSA. ARSA leaves the distal of the aortic arch and passes behind the esophagus and trachea. It is also called the abnormal retroesophageal right subclavian artery.

It is generally an asymptomatic benign finding, but it can cause esophageal compression causing dysphagia.

In this article, an isolated ARSA and trisomy 21 case referred to our clinic in the second trimester of pregnancy and detected ultrasonographically is presented.

**Keywords:** prenatal, arsa, trisomy 21

Received/Geliş: 01.11.2020

Accepted/Kabul: 10.12.2020

Publication date: 27.04.2021

İbrahim Ömeroğlu

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tepecik Eğitim Ve Araştırma  
Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir  
✉ dbrahimomeroglu@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9200-0208

H.G. Pala 0000-0003-1569-4474

H. Gölbaşı 0000-0001-8682-5537

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tepecik Eğitim Ve Araştırma  
Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir



## GİRİŞ

Normal aort arkı üçe ayrılır: brakiosefalik gövde, sol ortak karotid arter ve sol subklavyen arter. Kısa bir üst rotadan sonra, brakiosefalik arter sağ subklavyen ve sağ ortak karotid arterlere bölünür. Aortik arkın dallanma paterninde gelişimsel bir anormallik, dört dalın varlığıyla sonuçlanır: sağ ortak karotid arteri, sol ortak karotid arteri, sol subklavyen arteri ve inen aorttan anormal şekilde çıkan sağ subklavyen arteri. Sağ subklavyen arterin bu orijini orta hattın solundadır ve sağ kola ulaşmak için arter hem trakeanın hem de yemek borusunun arkasından geçer. Buna anormal sağ subklavyen arter (ASSA) adı verilir. Genel olarak ASSA asemptomatik iyi huylu bir bulgudur, ancak bazı durumlarda özofageal kompresyon nedeniyle disfajiye neden olabilir.<sup>1</sup>

Prenatal ultrason çalışmaları, ikinci trimesterde ASSA insidansının öploid fetüslerde yaklaşık %1,5, trizomi 21'li fetüslerde %30 ve trizomi 18'li fetüslerde %18 olduğunu bildirmiştir. Sonuç olarak, ASSA bulgusu trizomi 21 riskinde 20 kat artış ve trizomi 18 riskinde 12 kat artışla ilişkilidir. Bununla birlikte, anöploid fetüslerin çoğunda ek sonografik belirteçler vardır ve bu nedenle izole ASSA için olasılık oranı olasılıkla çok daha düşüktür.<sup>1</sup>



Resim 1. Aberran sağ subklavyen arter'in ultrasonografik görüntüsü (ok).

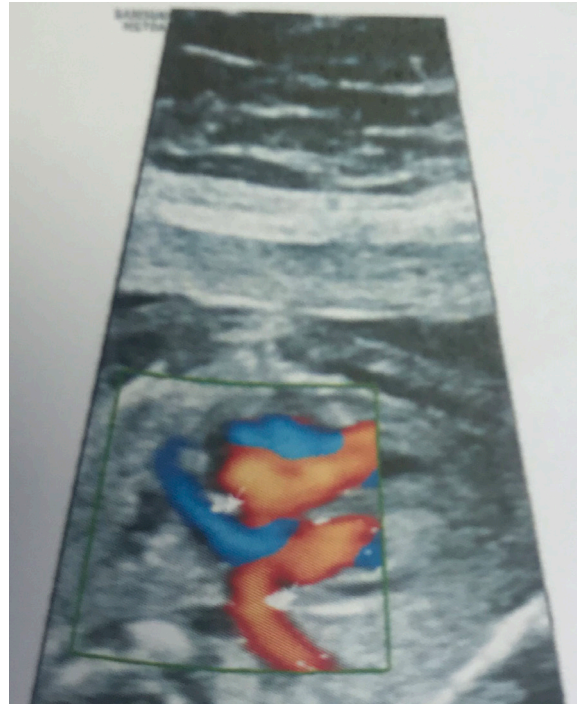
## OLGU

Otuz dokuz yaşında, gravidası 2 paritesi 1 olan olgu kliniğimize dış merkezden refere edildi. Yapılan değerlendirmede özgeçmişinde özellik yoktu ve eşi ile akrabalığı bulunmuyordu. Detaylı ultrasonografik değerlendirmede, 20 haftalık gebelikle uyumlu ölçümler izlendi. Olguda kardiyak ekojen odak ve ASSA izlenmesi üzerine hastaya karyotip önerildi (Resim 1, 2). Olgunun sitogenik incelemesi sonucu trizomi 21 ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hasta ilgili branşlarında bulunduğu perinatoloji konseyinde değerlendirildi. Hastaya kötü prognoz nedeniyle bilgi verilip terminasyon seçeneği sunuldu.

## TARTIŞMA

ASSA, Down sendromunun klinik olarak yararlı bir doğum öncesi ultrason belirteci gibi görünmektedir. ASSA teşhis edildiğinde ek testler, tüm risk faktörlerinin değerlendirilmesini içermelidir. İzole ASSA olgularında fetal karyotiplemeyi önermek için yeterli kanıt yoktur. Ek belirteçler mevcutsa, 22q11 mikrolelesyon analizi dâhil olmak üzere tam fetal karyotipleme önerilir.

İzole ASSA ve düşük trizomi 21 riski olan tüm



Resim 2. Aberran sağ subklavyen arter'in ultrasonografik görüntüsü (ok).

olgularda invaziv test ve fetal karyotipleme önermek için yeterli kanıt yoktur. Bu gibi durumlarda, ek trizomi 21 ve 22q11 belirteçlerinin araştırılması için ayrıntılı genetik ve kardiyak taramalar yapılmalıdır. mikrodelsyonlar (ör. timik aplazi) . ASSA'nın ailesel rekürrensini dışlamak için maternal ekokardiyografi önerilebilir. Bununla birlikte, ebeveynlere uzman danışmanlığı sunulmalıdır ve bireysel durumlarda ek testler istenebilir. Arka plan riski daha yüksekse veya ek anomali belirteçleri varsa 22q11 mikrodelsyon analizi de dâhil olmak üzere tam fetal karyotipleme istenebilir.<sup>2,3,4</sup>

Sağ subklavyen arterin başarılı bir şekilde gösterilmesi, ultrasonografi ile yapılabilir. İlk trimesterde fetüslerin %82,4-%85,3'ü ve ikinci trimesterde %95,4-%100'ü saptanır.<sup>5,6,7</sup> Literatürde ASSA ile trizomi 21 ilişkisine ilişkin çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı yazarlar, izole ASSA ve trizomi 21 arasında güçlü bir pozitif ilişki bildirirken diğerleri, trizomi 21 ve izole bir bulgu olarak ASSA arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirmektedirler.<sup>5,8</sup> De Leon-Luis ve diğerleri tarafından yapılan bir meta-analiz, ilişkili iken, Scala ve diğerleri tarafından daha yeni bir meta-analizde Trizomi 21 için ASSA'nın olasılık oranı (LR) 26,93'tür.<sup>9,10</sup>

Sonuç olarak, Down sendromlu fetüslerde ASSA prevalansı normal fetüslere göre yaklaşık 24 kat daha yüksektir ve ASSA'nın değerlendirilmesi çoğu durumda fetal ekokardiyografide uzman operatörler tarafından yapılabilir. ASSA, görünüşte bağımsız ve klinik olarak yararlı bir trizomi 21 belirteçidir ve trizomi 21 için multidisipliner ve kapsamlı risk değerlendirmesinin yapıldığı merkezlerde fetal ekokardiyografi ve genetik ultrason taramalarında kullanılmalıdır. Ultrason (abdominal ve vajinal) veya manyetik rezonans görüntüleme kullanarak ASSA'nın doğum öncesi tanısının doğruluğunu değerlendirmek ve diğer tekniklerle doğum sonrası doğrulama ile doğum öncesi tanı doğruluğunu doğrulamak için gelecekteki çalışmalara gereksinim vardır. Ek olarak, ASSA olgularında cff - DNA testinin yararı aydınlatılmalıdır. Olgumuzda olduğu gibi ASSA'nın varlığının fetüsün diğer anormallikler veya yumuşak belirteçler için dikkatli değerlendirilmesi ve varsa trizomi 21'i dışlamak için fetal karyotip için amniyosentez yapılması da göz önünde bulundurulabilir.

**Çıkar Çatışması:** Yok.

**Finansal Destek:** Yok.

**Hasta Onamı:** Aileden yazılı onay alındı.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Written confirmation from the family.

## KAYNAKLAR

1. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, et. al.: Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: pp. 247-261. <https://doi.org/10.1002/uog.12364>
2. Zalel Y, Achiron R, Yagel S, Kivilevitch Z. Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 25- 9. <https://doi.org/10.1002/uog.5230>
3. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 247-261. <https://doi.org/10.1002/uog.12364>
4. Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, Tennstedt C, Bommer C, Körner H. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 546-552 <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00864.x>
5. Borenstein M, Minekawa R, Zidere V, et al. Aberrant right subclavian artery at 16 to 23 + 6 weeks of gestation: a marker for chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):548-52. <https://doi.org/10.1002/uog.7683>
6. Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, et al. Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1) <https://doi.org/10.1002/uog.5226>
7. Willruth AM, Dwinger N, Ritgen J, et al. Fetal aberrant right subclavian artery (ARSA)-a potential new soft marker in the genetic scan? *Ultraschall Med*. 2012;33(7): E114-8. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245935>
8. Gul A, Corbacioglu A, Bakirci IT, Ceylan Y. Associated anomalies and outcome of fetal aberrant right subclavian artery. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):27-30. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1907-9>
9. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Candiani M, et al. Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):266-76. <https://doi.org/10.1002/uog.14774>
10. De Leon-Luis J, Gamez F, Bravo C, et al. Second-trimester fetal aberrant right subclavian artery: original study, systematic review and meta-analysis of performance in detection of Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(2):147 <https://doi.org/10.1002/uog.13336>

# Castleman's Disease: Due to a Rare Intraabdominal Location

## Castleman Hastalığı: Nadir Intraabdominal Yerleşim Nedeniyle

Mehmet Cihan Karacaoğlu<sup>®</sup>, Nursel Yurttutan<sup>®</sup>, Betül Kızıldağ<sup>®</sup>, Turgay Kara<sup>®</sup>, Sezen Koçarslan<sup>®</sup>

**Cite as:** Karacaoğlu MC, Yurttutan N, Kızıldağ B, Kara T, Koçarslan. Castleman's disease: due to a rare intraabdominal location. Forbes J Med. 2021;2(1):49-53.

### ABSTRACT

Castleman disease (CD) is a rare benign disease with unknown etiology. It is also called angiofollicular lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, lymph node hamartoma, benign giant lymphoma. Histologically, it is classified as hyaline vascular and plasma cell variant, but rarely features of two types can coexist. Most of the cases with unisentric disease are hyaline vascular and most of the cases with multicentric disease are in plasma cell histological type. Although it is frequently located in thorax, it can be found throughout the body. Salivary glands, lungs, pancreas, larynx, parotid gland, meninges, and even limb muscles can be affected as extralymphatic spread. Since it is localized in the middle and anterior mediastinum in the thorax, it should be differentiated from mediastinal autoimmune and neoplastic diseases. In this case report, we aimed to present the radiological findings of a CD case with a rare intraabdominal location.

**Keywords:** Castleman Disease, computed tomography, lymph nodes, lymphoma

### ÖZ

Castleman hastalığı (CH), etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve nadir görülen benign bir hastalıktır. Anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi, dev lenf nodu hiperplazisi, lenf nodu hamartomu, benign giant lenfoma olarak da adlandırılır. Histolojik olarak hyalin vasküler ve plazma hücreli varyant olarak sınıflandırılır ancak nadiren iki tipe ait özellikler bir arada bulunabilir. Unisentrik hastalığı olan olguların çoğu hyalin vasküler, multisentrik hastalığı olan olguların çoğu ise plazma hücreli histolojik tipindedir. Sıklıkla toraksta yerleşim göstermekle beraber tüm vücutta bulunabilir. Tükürük bezleri, akciğer, pankreas, larinks, parotis bezi, meninksler hatta ekstremiteler kasları ekstralenfatik olarak tutulabilir. Toraksta genellikle orta ve ön mediastende lokalizedir. Mediastinal otoimmün ve neoplastik hastalıklardan ayırt edilmesi gerekir. Burada, nadir bir yerleşim yeri olan intraabdominal yerleşimli CH olgusunun radyolojik bulgularının sunulması amaçlandı.

**Anahtar kelimeler:** Casteman Hastalığı, bilgisayarlı tomografi, lenf nodları, lenfoma

**Received/Geliş:** 20.11.2020

**Accepted/Kabul:** 24.12.2020

**Publication date:** 27.04.2021

**Nursel Yurttutan**

Kahramanmaraş Sütçü İmam  
University, Department of Radiology  
✉ raddrnursel@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-3685-6025

**M.C. Karacaoğlu** 0000-0002-8510-4866

**B. Kızıldağ** 0000-0002-0545-0110

**T. Kara** 0000-0001-8448-9066

Kahramanmaraş Sütçü İmam  
University, Department of Radiology

**S. Koçarslan** 0000-0002-1101-4294

Kahramanmaraş Sütçü İmam  
University, Department of Pathology



## INTRODUCTION

Castleman Disease (CD) was firstly described in 1956 as “localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma”.<sup>1</sup> Later, the definition was expanded and extramediastinal lymph nodes and spleen were included in the definition.<sup>2</sup>

Although more than 70% of cases are located in the mediastinum or hilus in the thorax, it can rarely localize in the neck, pelvis, pleura, muscle, retroperitoneal region, abdomen and axillary region.<sup>2-4</sup>

It is a rare disease with two histological types defined as hyaline-vascular and plasmocellular CD. Hyaline-vascular type is more common, and it is generally localized in the mediastinum and progresses asymptotically. Plasmacellular type is less frequent; unlike the hyalen type, fever, weakness, weight loss can be seen. Anemia, leukopenia, hypoalbuminemia, polyclonal hypergammaglobulinemia can be detected.<sup>2-5</sup>

Thymoma, lymphoma, tuberculosis, sarcoidosis and malignant lesions should be considered in the differential diagnosis.<sup>3-4</sup>

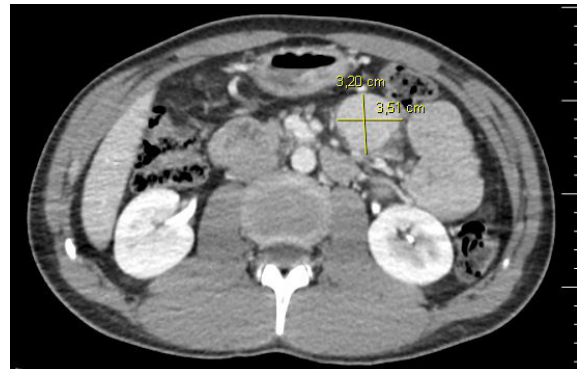
Castleman disease should be distinguished from other autoimmune and neoplastic diseases present as a mediastinal mass. Follicular lymphoma, Kaposi’s sarcoma, AIDS (“Acquired Immune Deficiency Syndrome”) are the diseases that imitate CD.<sup>2</sup> Histopathological evaluation is required for definitive diagnosis. Due to difficulties in differential diagnosis, patients are usually diagnosed during thoracotomy. In this article, we aimed to present the computed tomography (CT) findings and histopathological features of an intraabdominal CD case which was confirmed by total excisional biopsy.

## CASE PRESENTATION

A 25-year-old male patient was referred to our tertiary hospital with symptoms of fever, night sweats and weight loss persisting for a month. No significant disease was found in the patient’s history. On

physical examination, there was no pathological finding other than a 5 mm palpable inguinal lymph node. Laboratory test results, including complete blood count, inflammatory markers (ESR, CRP), full metabolic panel, albumin levels were within normal limits. Anti HIV test result was negative.

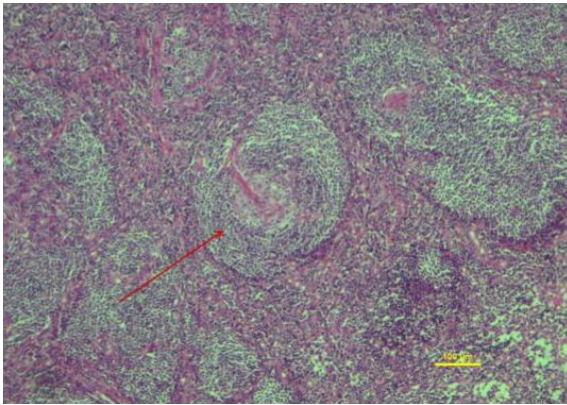
Abdominal ultrasound (US) revealed a solid hypoechoic mass lesion of 4 cm in size in the left upper quadrant. For further investigation, contrast-enhanced abdomen CT was performed. A well-circumscribed, round, soft tissue mass with dimensions of 35 x 32 x 41 mm (transverse x anteroposterior x craniocaudal diameters) adjacent to the mesenteric vascular structures, and demonstrating significant homogeneous contrast enhancement (mean HU=146.3) in the portal venous phase after intravenous injection of non ionic iodinated contrast agent (2 cc/kg), was detected in the upper left quadrant of the abdomen (Figure 1). There were also heterogeneous densities in the mesenteric adipose tissue around the mass.



**Figure 1. Abdominal Computed Tomography examination is showing, a homogeneous and markedly enhancing mass measured in 35 \* 32 mm within the mesenteric fatty tissue in the upper left quadrant.**

In PET-CT, a hypermetabolic mass with an increase in activity at the level of malignancy (SUVmax=6.3) was detected. The patient did not display any evidence of pathology based on the results of physical examination US and analysis of tumor markers for primary testicular cancer.

The patient underwent laparoscopic mass excision performed by the general surgery clinic. A mass lesion with a brown-yellow colored shiny surface surrounded by a 5 x 5 x 3 cm fine capsule was removed.



**Figure 2.** When viewed with a light microscope using 100 magnification with HE stain; the shrinkaged hyalinized germinal centers in the lymph node were radially penetrated by the capillary vein (red arrow) and the lymphoid follicle had the typical “lollipop” appearance. The hyalinized germinal centers are found to be surrounded by a thick mantle zone surrounded by concentric layers of small lymphocytes (target follicle).

In histopathological examination; it was observed that the shrunken hyalinized germinal centers in the lymph node were radially penetrated by the capillary veins and the lymphoid follicle had the typical “lollipop” appearance. The hyalinized germinal centers were found to be surrounded by a thick mantle zone surrounded by concentric layers of small lymphocytes (target follicle) (Figure 2).

The patient was diagnosed pathologically as “hyaline-vascular CD”. Since a single focus was detected in PET-CT examination, the patient was considered as having unicentric CD. One month later, the patient was evaluated by abdominal US examination and no mass lesion was detected. Currently, the patient is being followed up by the hematology department.

## DISCUSSION

CD belongs to an atypical lymphoproliferative disease group. Clinically, it is grouped as localized type that affects one region or systemic type that affects more than one region. Localized form was firstly described by Castleman in 1956 and systemic form by Gaba<sup>6</sup> in 1978.

The pathogenesis of CD is not fully understood, but the role of IL-6 in unicentric disease, IL-6 and HHV-8 in multicentric disease are well defined. Increased production of IL-6 stimulates the production of acute phase reactants in the liver which

induces constitutional symptoms and laboratory abnormalities such as anemia, elevation in inflammatory markers, hypergammaglobulinemia, hypoalbuminemia etc. IL-6 also stimulates B cell proliferation and increases angiogenesis.<sup>7</sup>

Systemic form has the risk of developing malignant diseases such as multiple myeloma, B cell neoplasms, Kaposi's sarcoma. It is usually symptomatic and interleukin 2 increase is blamed for this. No consensus has yet been reached in the treatment of its systemic form. Different treatment combinations are being applied. The most commonly used treatment is the combination of surgical excision, corticosteroid and chemotherapy. In recent years, interferon alpha, retinoic acid and anti interleukin 6 antibodies have been recommended for treatment. However, the prognosis of the multicentric form is poor.

The localized form is 51% asymptomatic. It is detected on routine radiographs. The size of the mass can vary from 1 cm to 12 cm ya da vary between 1-12 cm. Depending on the location and size of the mass, pressure findings such as pain and shortness of breath can be seen. It is less likely to turn into malignancy. Permanent cure is provided with surgical treatment which achieves 5-year survival in all (100%) cases.<sup>1-2</sup>

Two histopathological types as hyaline-vascular and plasma-cellular, variants have been described by Keller et al.<sup>8</sup> Plasma cellular type is less common. It is usually multicentric. Hyaline-vascular type is encountered 10 times more frequently than plasma-cellular type. It is usually localized, and most common in the mediastinum (52%). It may also be located in the neck, axilla, retroperitoneal region, mesentery and pelvis.<sup>9</sup>

Although our case had the most common hyaline-vascular type histopathologically, it was seen in rarely encountered intraabdominal location.

The diagnosis is made by excisional lymph node biopsy. Core biopsy is preferred for fine needle aspiration for deep and difficult to reach lymph nodes because fine needle aspiration has a low sensitivity.<sup>7</sup>

Castleman disease is a diagnosis of exclusion. Histological features can be confused with both benign and neoplastic conditions. Careful histological examination, immunohistochemical methods, flow cytometry, molecular genetic testing, clinical, laboratory and radiological findings provide a distinction. Conditions that may show histopathological characteristics similar to CD are angioimmunoblastic T cell lymphoma, early interfollicular Hodgkin lymphoma, early-stage follicular lymphoma, early-stage mantle cell lymphoma, Waldenström macroglobulinemia, rheumatoid arthritis lymphadenitis, syphilitic lymphadenitis, HIV-related common lymphadenopathy and IgG4 associated disease.<sup>7</sup>

After the final diagnosis of CD is established and the histological subtype is defined, clinical staging should be made to determine the treatment decision and prognosis. The objectives of staging and pretreatment evaluation are to decide whether the patient has unicentric or multicentric disease, to identify systemic inflammatory findings and to reveal the presence of HIV.<sup>7</sup>

Initial laboratory tests include complete blood count, analyses of inflammatory markers (ESR, CRP), complete metabolic panel and albumin. HIV testing should be requested from all patients. Plasma HHV-8 DNA level should also be checked because it correlates with symptoms and supports the diagnosis of multicentric CD. It is also a helpful biomarker in monitoring disease activity and treatment response. Although cytokine levels, especially IL-6 and IL-10, are used as disease activity markers in clinical studies, routine measurements are not recommended. If POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes) syndrome is suspected, immunofixation should be requested with serum protein electrophoresis. Careful skin examination should be performed in patients with HIV-associated multicentric CD for Kaposi's sarcoma, which has not been previously diagnosed.<sup>7</sup>

Chest, abdomen, and pelvis CT should be performed to assess the presence of adenopathy and splenomegaly. With these imaging methods, the

resectability status in unicentric CD is revealed. Although the lymph nodes retain fluorodeoxyglucose in multicentric CD, the diagnostic role of routine PET-CT is not clear.<sup>7</sup>

CD is generally seen in CT as a well-circumscribed soft tissue mass. Calcification is not frequent. Small masses can be homogeneous, large masses may be more heterogeneous. The hyaline-vascular type is more contrast-enhanced due to its hypervascular nature. With angiography, bronchial, internal mammary or intercostal arteries feeding the vascular tumor can be displayed.<sup>10</sup>

Conventional T1 and T2-weighted magnetic resonance (MRI) and dynamic MR images do not provide different information from CT.<sup>11</sup> In imaging with MRI, the lymph nodes of the CD appear as solid masses. The mass displays medium or high signal intensity in the T1-weighted series compared to the muscles, and mild hyperintense in the T2-weighted series. The presence of intralésional flow in T1 and T2-weighted images reflects the vascularity of the mass.

Abnormal uptake can be detected in lymph nodes with PET-CT while they retain their normal size. The method is also useful in detecting multifocal foci. Thus, it can be used in the exact staging of the disease and in directing the treatment.

Several studies have been published showing that intraoperative bleeding is minimized by preoperative arterial embolization in vascular type tumors.<sup>12</sup>

Surgical treatment of hyaline-vascular type is the first option. The 5-year life span is 100% with surgical excision. In the unifocal type of the hyaline-vascular type, there is little possibility of developing malignancy. In cases inappropriate for surgical treatment, radiotherapy or treatment with a steroid accompanied radiotherapy is recommended.<sup>4</sup>

## CONCLUSION

Castleman disease is a rare, lymphoproliferative disease often localized in the mediastinum or



hilus. Less often it can be seen in other regions. Regardless of its localization, CD should be considered in the differential diagnosis in the presence of a hypervascular mass.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** None.

## REFERENCES

1. Yeh CM, Chou CM, Wong LC. Castleman's disease mimicking intrapulmonary malignancy. *Ann Thorac Surg.* 2007 Aug;84(2):e6-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.042. PMID: 17643599.
2. Jemi Olak. Benign lymph node disease involving the mediastinum. In: *General thoracic surgery*. 5.th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000 p. 2254–2255.
3. Dural K, Ulaşan N, Yıldırım E, Ulan S. Castleman hastalıklı bir olgu. Özyardımcı N, editör. 25. yıl Akciğer günleri kongre kitabı. Bursa / Türkiye; 6 -10 Mayıs 2000:267–71.
4. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer.* 1999;85(3):706-717 doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<706::aid-ncr21>3.0.co;2-7
5. Blankenship ME, Rowlett J, Timby JW, Roth RS, Jones RE. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) presenting with chylous pleural effusion. *Chest.* 1997 Oct;112(4):1132-3. doi: 10.1378/chest.112.4.1132. PMID: 9377933.
6. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1978 Jan;69(1):86-90. doi: 10.1093/ajcp/69.1.86. PMID: 619617.
7. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control.* 2014 Oct;21(4):266-78. doi: 10.1177/107327481402100403. PMID: 25310208.
8. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer.* 1972;29(3):670-683. doi:10.1002/1097-0142(197203)29:3<670::aid-ncr2820290321>3.0.co;2-#
9. Somdas MA, Ketenci I, Bicer S, Senturk M, Guney E. Castleman's disease as an unusual neck mass: case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004 Jun;113(6):459-61. doi: 10.1177/000348940411300608. PMID: 15224829.
10. Madan R, Chen JH, Trotman-Dickenson B, Jacobson F, Hunsaker A. The spectrum of Castleman's disease: mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management. *Eur J Radiol.* 2012 Jan;81(1):123-31. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.06.018. Epub 2010 Jul 18. PMID: 20643523.
11. Pekçevik Y, Gürel D, Şanlı A, Kargı A, Osma E, Yılmaz E. Mediastinal Castleman Disease: Preoperative Radiological Evaluation of Vascularity. *Tur Toraks Der.* 2010;11: 127–130. doi:10.5152/ttd.2010.19
12. Yurttutan N, Çiftçi T, Sağlam A, et al. Pelvic Positioned Castleman Disease; Radiological and Pathological Findings: Case Report. *Medical Journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University.* 2011;(8)1: 44-48

# A Rare Complication: Blue Urine Developed After Laparoscopic Chromopertubation

## Laparoskopik Tubal Geçirgenlik Kontrolü Sonrasında Mavi İdrar

Duygu Uçar<sup>®</sup>, Burcu Artunc Ulkumen<sup>®</sup>

**Cite as:** Uçar D, Artunc Ulkumen B. A rare complication: blue urine developed after laparoscopic chromopertubation. Forbes J Med. 2021;2(1):54-7.

### ABSTRACT

Methylene blue is a dye that is widely used in medicine. The underlying reason this widespread use is that it is easily accessible, inexpensive and safe. Although rarely seen, some complications may develop during use of methylene blue. It is important that clinicians should be aware of these unwanted conditions, recognize these complications at an earlier stage, and take suitable measures.

**Keywords:** blue urine, laparoscopy, tubal patency, methylene blue

### Öz

Metilen mavisi, tıpta yaygın kullanım alanına sahip bir boyadır. Ayrıca, kolayca ulaşılabilir olması, ucuz ve güvenli olması, yaygın kullanımındaki başlıca nedenlerdir. Ancak, nadiren de olsa metilen mavisi kullanımı sonrasında bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Klinisyenlerin bu istenmeyen durumlardan haberdar olup, komplikasyonları erken tanınması ve uygun önlemleri alması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** mavi idrar, laparoskopi, tubal geçirgenlik, metilen mavisi

**Received/Geliş:** 29.12.2020

**Accepted/Kabul:** 08.01.2021

**Publication date:** 27.04.2021

**Burcu Artunc Ulkumen**

Celal Bayar Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Manisa - Türkiye

✉ artunc.burcu@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-3128-8751

**D. Uçar** 0000-0003-4751-5944

Celal Bayar Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Manisa - Türkiye



## INTRODUCTION

Methylene blue is an inexpensive and reliable dye that is widely used in gynecology. It has different areas of use, including the chromopertubation procedure to evaluate the tubal patency in infertile patients. In addition to being a staining material, it is used as an antiseptic in the genitourinary system, as a topical agent with polychromatic light in some viral infections (herpes simplex virus), and in the treatment of urolithiasis in combination with ascorbic acid.<sup>1</sup>

It should be kept in mind that methylene blue, like all drugs, can have side effects and drug interactions. Ramin et al. reported that the use of methylene blue is safer compared to other blue dyes.<sup>2</sup>

However, there have been reported cases of methemoglobinemia and / or allergic reactions in patients who underwent laparoscopic chromopertubation.<sup>3</sup> These patients have demonstrated a variable range of signs and symptoms ranging from bluish staining of body fluids to anaphylactic shock.

Methylene blue contains four heme groups with reduced iron (+2) under normal conditions of hemoglobin. When hemoglobin is oxidized, it transforms into methemoglobin form that cannot bind to oxygen. This transformation occurs as a result of the oxidation of the iron in its content from +2 to +3. Methemoglobin cannot bind to oxygen, and this causes tissues to remain oxygen free. As a result, hypoxia, anemia, even metabolic acidosis and death may occur.

Methemoglobin formation in healthy individuals is in a balance and the level of methemoglobin is less than 1% of the total hemoglobin value thanks to the protection provided by endogenous mechanisms.<sup>4</sup> However, even normal levels of methylene blue can be dangerous in those with G-6PD deficiency, cardiovascular disease or anemia. These protective mechanisms may also be insufficient due to drugs or exposure to high doses of methylene blue. Interestingly, methylene blue converts methemoglobin back to hemoglobin by exerting the opposite effect at low concentration. Therefore, methylene blue is

also accepted as a treatment for methemoglobin.

The diagnosis is made by co-oximetry (photopectrometry). In this process, support is obtained from pulse oximetry and arterial blood gas analyzers. The higher the percentage of methemoglobin, the more severe the symptoms and clinical findings. Primary treatment is supportive care. In cases where it is not sufficient, oral or IV methylene blue can be given.

## CASE REPORT

Thirty-seven year-old female patient, who could not conceive before, had a child request for 2.5 years. We could not find any pathology that would prevent her from getting pregnant in her examinations and tests. After that, laparoscopic chromopertubation was planned for the patient under general anesthesia due to primary infertility. Methylene blue was used to show tubal transition during the procedure. Uterus and adnexal areas were noted as usual. A total of 20 mg of methylene blue at a concentration of 0.5 mg / ml was administered into the cavity through a uterine manipulator. Simultaneously, free shedding was observed from the bilateral fimbrial end. The procedure was completed without any problem and the patient was followed up postoperatively.

In the postoperative follow-ups, it was observed that the patient's urine turned blue. The patient's vitals were stable as follows: pulse rate: 80/min, blood pressure: 125/85 mmHg , O<sub>2</sub> saturation: 99%. No abnormal parameter was found in the arterial blood gas taken from the patient. Oxygen saturation was monitored closely and oxygen support was planned when necessary. Urine output of the patient, whose vitals were not impaired, remained within normal limits despite blue color of urine. The urine color started to lighten on the first day of the postoperative period and returned to normal completely on the second postoperative day. There was no need for any intervention in the patient whose general condition was good and vital signs were stable. The patient, who did not have any problems in the follow-up, was discharged on the second postoperative day without any problem.

## DISCUSSION

The severity of symptoms due to methemoglobinemia increases as hypoxia deepens. The situation that caused methemoglobinemia should be eliminated as soon as possible. Mild symptoms regress successfully with simple measures, supportive treatment, and close follow-up. However, severe symptoms can rapidly worsen the clinical course. In this case, methylene blue can be administered orally or IV. Acceptable toxic levels with this treatment are reached at 7 mL/kg.<sup>5</sup>

In our case, 20 mg of methylene blue was used at a concentration of 0.5 mg/ml. Despite this very low concentration, methemoglobinuria developed. No pathology was found in the patient that would cause this complication to occur. She had no known disease and had never developed a reaction to a drug before.

In the literature, it was reported that a patient with pelvic tuberculosis had blue urine for six days after an operation performed using methylene blue.<sup>6</sup> Cases of systemic anaphylaxis, pulmonary edema and inflammatory peritonitis have been also reported after the use of methylene blue in laparoscopic chromopertubation.<sup>7,8</sup> Dewachter et al., cutaneous test positivity, confirmed an anaphylactic reaction against methylene blue based on positive skin tests.<sup>9</sup>

Considering the common characteristics of the reported cases, it seems likely that blue urine will appear in the presence of an infection that causes obstruction of the tubes (pelvic tuberculosis, PID) or as a mild symptom of systemic anaphylaxis. However, there was no underlying disease in our patient that could explain the formation of blue urine. It is thought that methylene blue used in small amounts under these conditions is extravasated from the pelvic cavity to the bladder.

Even if it is considered relatively safe, it should be kept in mind that complications may develop against all drugs used. This includes methylene blue, which is commonly used in infertile patients. Blue urine may be a precursor to a possible systemic anaphylaxis. If a process that can be

overcome with oxygen support and supportive treatment is overlooked, then it may be possible to enter an irreversible path.

For this reason, clinicians should keep in mind that use of methylene blue may also have complications and they should be alert to signs of its toxicity. Only with this approach an early diagnosis can be made and possible worse consequences can be prevented.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Alındı.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Receipt.

## REFERENCES

1. Clifton J, Leikin JB. (2003). Methylene Blue. *American Journal of Therapeutics*, 10(4), 289–291. doi: 10.1097/00045391-200307000-00009
2. Ramin S, Azar FP, Malihe H. Methylene blue as the safest blue dye for sentinel node mapping: emphasis on anaphylaxis reaction *Acta Oncol*, 50 (2011), pp. 729-731. doi:10.3109/0284186X.2011.562918
3. Akazawa M, Wu Y-H, Liu W-M. (2019). Allergy-like reactions to methylene blue following laparoscopic chromopertubation: A systematic review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.03.019
4. Cortazzo JA, Lichtman AD. (2014). Methemoglobinemia: A Review and Recommendations for Management. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 28(4), 1043–1047. doi: 10.1053/j.jvca.2013.02.005
5. Groeper K, Katcher K, Tobias JD. (2003). Anesthetic Management of a Patient with Methemoglobinemia. *Southern Medical Journal*, 96(5), 504–509. doi: 10.1097/O1.smj.0000051342.99317.99
6. Mhaskar R, Mhaskar A. (2002). Methemoglobinemia following chromopertubation in treated pelvic tuberculosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 77(1), 41–42. doi: 10.1016/s0020-7292(01)00574-4
7. Nolan DG. Inflammatory peritonitis with ascites after methylene blue dye chromopertubation during diagnostic laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 995;2(4):483–5. doi: 10.1016/s1074-3804(05)80076-3
8. Millo T, Mishra R, Giridhar S, Rajutji R, Lalwani S, Dogra TD. Fatal pulmonary oedema following

laparoscopic chromopertubation. national journals of India. 2006;19(2):78–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16756195/>

9. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Trechot P, Llieu JC, Mertes PM. Severe anaphylactic shock with methylene blue instillation. *Anesth Analg.* 2005;101:149–50.  
doi: 10.1213/01.ANE.0000153497.60047.80

# An Unusual Pediatric Case with Spontaneous Pneumoperitoneum: Pneumatosis Cystoides Intestinalis Induced by Constipation

## Spontan Pnömooperitoneumu Olan Olağan Dışı bir Pediatrik Vaka: Kabızlığın Neden Olduğu Pnömatozis Sistoides Intestinalis

Oktay Ulusoy<sup>®</sup>, Efil Aydın<sup>®</sup>, Osman Zeki Karakuş<sup>®</sup>, Yasin Ertuğ Çekdemir<sup>®</sup>, Oğuz Ateş<sup>®</sup>

**Cite as:** Ulusoy O, Aydın E, Karakuş OZ, Çekdemir YE, Ateş O. An unusual pediatric case with spontaneous pneumoperitoneum: pneumatosis cystoides intestinalis induced by constipation. Forbes J Med. 2021;2(1):58-61.

### ABSTRACT

Pneumoperitoneum almost always indicates a perforation. However, perforation is not detected approximately 5% to 15% of all exploratory laparotomies and it is called spontaneous pneumoperitoneum (SP). One of the rare causes of SP is Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI). An 11-year-old female patient was transferred to the pediatric emergency department due to suspicion of intestinal perforation. Erect abdominal X-ray revealed pneumoperitoneum below the right diaphragm. Emergent exploratory laparotomy was performed. No perforation was detected during exploratory laparotomy. Both the absence of fever, peritoneal irritation signs and normal biochemical parameters SP must be considered. It should be kept in mind that PCI induced by constipation may be a cause of SP.

**Keywords:** Spontaneous pneumoperitoneum, perforation, pneumatosis cystoides intestinalis

### Öz

Pnömooperitoneum hemen her zaman perforasyonu gösteren bir durumdur. Bununla birlikte, tüm laparotomilerinin yaklaşık %5 ile %15'inde perforasyon tespit edilmez ve bu durum spontan pnömooperitoneum (SP) olarak adlandırılır. SP'nin nadir nedenlerinden biri Pnömatozis sistoides intestinalis (PCI) 'dir. 11 yaşında kız hasta perforasyon şüphesiyle çocuk acil servisine sevk edildi. Ayakta direk karın grafisinde sağ diyafhramın altında serbest hava saptandı. İntestinal perforasyon şüphesi ile acil laparotomi yapılan hastada perforasyon saptanmadı. Ateş ve peritoneal tahriş belirtilerinin olmaması ve normal biyokimyasal parametreler SP düşündürmelidir. Kabızlığın neden olduğu PCI'in SP'nin nadir bir nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Spontan pnömooperitoneum, Perforasyon, Pnömatozis sistoides intestinalis

Received/Geliş: 04.01.2021

Accepted/Kabul: 15.01.2021

Publication date: 27.04.2021

### Oktay Ulusoy

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Izmir

✉ oktay.ulusoy@deu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-0992-8724

E. Aydın 0000-0003-1467-6100

O.E. Karakuş 0000-0002-5083-3647

O. Ateş 0000-0001-7267-941X

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Izmir

Y.E. Çekdemir 0000-0002-3713-8826

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Division of Pediatric Radiology, Izmir



## INTRODUCTION

Pneumoperitoneum almost always indicates an intestinal perforation and requires emergent surgical intervention in more than 90% of cases.<sup>1</sup> However, perforation is not detected in approximately 5% to 15% of all exploratory laparotomies is called spontaneous pneumoperitoneum (SP).<sup>2</sup> Intrathoracic, abdominal, gynecological, iatrogenic and miscellaneous etiologies may cause SP.<sup>3,4</sup> A rare cause of SP is pneumatosis cystoides intestinalis (PCI).<sup>5</sup> Regardless of reasons, SP may cause a dilemma for the pediatric emergency specialists and pediatric surgeons.

In the literature, one adult case has been reported showing a relationship between SP and PCI induced by constipation.<sup>6</sup> Herein, we report a pediatric case with SP. To the best of our knowledge, this is the first pediatric case presentation showing coexistence of SP and PCI induced by constipation.

## CASE

An 11-year-old female patient was transferred to the pediatric emergency department (ED) from an external center due to suspicion of intestinal perforation. Complaints of patient were right upper quadrant pain, shoulder pain and non-bilious vomiting. Free air has been detected under the right diaphragm on erect abdominal X-ray. She had no history of acute or chronic respiratory disease, abdominal surgery, trauma or chronic medication use.

On physical examination, the patient was afebrile with normal vital signs. Chest breath sounds were equal bilaterally. The patient had no subcutaneous emphysema, abdominal distention and defense or rebound tenderness on abdominal examination. The painless solid mass was palpated in the pelvic area. Laboratory values showed normal leukocyte count ( $9500/\text{mm}^3$ ), hemoglobin value (12.4 g/dl) and platelet count ( $329000/\text{mm}^3$ ). Coagulation parameters and other biochemical parameters were within normal limits. No pneumothorax or pneumomediastinum was detected on the chest radiography. Erect



Figure 1. Free air below the right diaphragm on X-ray (arrow).

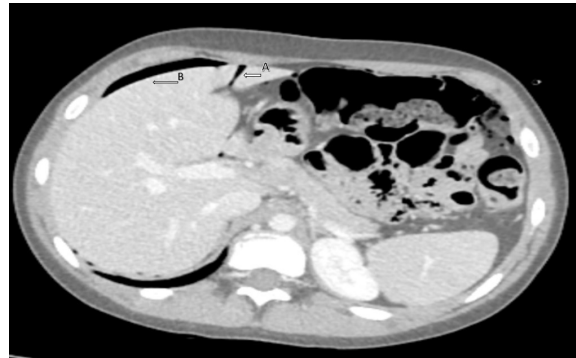


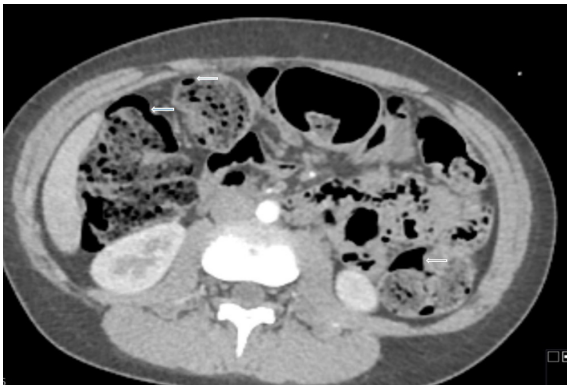
Figure 2. Free air in the falciform ligament (A) and intraperitoneal area (B).

abdominal X-ray has been reported as pneumoperitoneum below the right diaphragm (Figure 1). Abdominal CT has been performed due to detecting palpable mass in physical examination. Abdominal CT has been reported as free air in the abdominal cavity, retroperitoneum and falciform ligament (Figure 2). In addition, a large amount of feces was seen in the colon and rectum. Since perforation could not be ruled out, emergent exploratory laparotomy was performed.

## Operative Procedure

Under general anesthesia with endotracheal intubation, the patient was placed in the supine

position. A nasogastric tube was placed perioperatively. Upon entering the peritoneum, a small egress of gas was noted. There was no free fluid in the abdominal cavity. When the distal esophagus, stomach and duodenum were evaluated, there was no evidence of perforation. Both leaflets of the diaphragm were intact. The air was injected into the nasogastric tube to evaluate stomach and there was no evidence of air leakage. The ascending, transverse and descending colon were mobilized and examined, any evidence of perforation was not detected. The huge fecalomas were detected in the whole colon. Laparotomy was terminated and position of patient was converted from supine to lithotomy position. Total colonic irrigation was applied and fecalomas were evacuated. Preoperative abdominal CT was re-evaluated by pediatric radiology department. PCI was detected in the ascending, transverse and descending colon (Figure 3). Oral intake started on the postoperative 2<sup>nd</sup> day and the patient was discharged on the postoperative 4<sup>th</sup> day with maintenance of treatment for constipation.



**Figure 3. Abdominal CT revealed PCI in colon (arrow)**

## DISCUSSION

Visceral perforations usually present with signs of peritonitis. Biochemical acute phase reactants have been found almost always increased.<sup>1, 3</sup> Improper evaluation of visceral perforations may endanger the lives of pediatric patients. Extensive surgery is performed to detect SP, but perforation cannot be detected. This situation may create a surgical dilemma for surgeons in terms of treatment strategies. In the present case, the

patient did not demonstrate signs of peritoneal irritation on physical examination and levels of acute phase reactants were within normal limits.

Although in a number of case reports, any etiologic factors have not been indicated, still SP with different etiologies has been classified in the literature.<sup>3, 4</sup> The SP may be commonly observed after the post-abdominal surgery, post-colonoscopy, peritoneal dialysis and blunt trauma.<sup>1-3, 6</sup> The SP may occur when air passes upward through genital tract via the uterus and fallopian tubes. Unlike to adult cases with SP, gynecologic etiologies of SP are rare in pediatric population.<sup>2</sup> Thoracic etiologies including mechanical ventilation, pneumothorax, broncho-peritoneal fistula and pneumomediastinum are more common in pediatric patients.<sup>2</sup> Emphysematous cholecystitis, spontaneous bacterial peritonitis, liver abscess and PCI are etiologic factors for the development of intra-abdominal SP.<sup>1-3, 5-7</sup>

As a characteristic feature of PCI, intramural gas filled cysts in the gastrointestinal tract are seen. If these cysts rupture into the intraabdominal cavity SP may occur.<sup>2, 5, 8</sup> PCI is generally associated with other primary diseases. Necrotizing enterocolitis, peptic ulcers, pyloric obstruction, intestinal obstruction, inflammatory bowel disease and connective disease may cause SP in childhood.<sup>2, 5, 7</sup> In the literature, there is one adult case report about SP related to PCI induced by constipation.<sup>6</sup> In the present case, there is no history of hospitalization, trauma, chronic disease, medications or surgery. In this case, evidence of perforation was not detected during extensive laparotomy. The patient was successfully treated after negative exploratory laparotomy with total colonic irrigation and oral treatment for constipation. Our patient was discharged on the 4<sup>th</sup> postoperative day without any problem.

The operative treatment may not always be necessary for pneumoperitoneum. The clinicians must analyze medical history, physical examination findings, laboratory and imaging results of the patients. In the absence of signs of peritoneal irritation, fever, increased levels of



acute phase reactants, severe abdominal pain or abdominal distension, SP must be considered. Preoperative abdominal CT should be evaluated in detail with consideration of PCI. It should be kept in mind that PCI induced by constipation may be a cause of SP. Symptoms can regress, if the constipation is treated. Careful differentiation of SP from pneumoperitoneum induced by intestinal perforation may reduce unnecessary operative intervention in childhood.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** None.

## REFERENCES

1. Gutkin Z, Iellin A, Meged S, et al. Spontaneous pneumoperitoneum without peritonitis. *Int Surg.* 1992; 77: 219-22.
2. Karaman A, Demirbilek S, Akin M, et al. Does pneumoperitoneum always require laparotomy? Report of six cases and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21(10): 819-24. <https://doi.org/10.1007/s00383-005-1489-3>
3. Mularski RA, Sippel JM, Osborne ML. Pneumoperitoneum: a review of nonsurgical causes. *Crit Care Med.* 2000; 28(7): 2638-44. <https://doi.org/10.1097/00003246-200007000-00078>
4. Gant Jr CB, Daniel WW, Hallenbeck GA. Non-surgical pneumoperitoneum. *Am J Surg.* 1977; 134: 411-4. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(77\)90418-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(77)90418-4)
5. Du Vernoi JG: Anatomische Beobachtungen der unter der äussern und innern Haut der Gedärme eingeschlossenen Luft. *Phys Med Abhandl Akad Wiss Petersb.* 1783; 2: 182–8.
6. Yamana I, Noritomi T, Takeno S, et al. Spontaneous pneumoperitoneum due to constipation. *Case Rep Gastroenterol.* 2015; 9(3): 361-5. <https://doi.org/10.1159/000441999>
7. Tallant C, Tallant A, Nirgoitis J, et al. Spontaneous pneumoperitoneum in pediatric patients: A case series. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 22: 55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.03.017>
8. Ueda T, Tanaka T, Yokoyama T, et al. Spontaneous pneumoperitoneum with duodenal diverticulosis in an elderly patient: a case report. *Surg Case Rep.* 2020 Jan 6; 6(1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0769-4>

# Rare Birth Defects in Pregnancies of Women with Pregestational Diabetes: Absent Radius

## *Diyabetik Anne Bebeklerinde Nadir Görülen Bir Defekt: Radius Yokluğu*

Huseyin Ustun<sup>®</sup>, Mehmet Yekta Oncel<sup>®</sup>, Ozgun Uygur<sup>®</sup>, Esra Bal<sup>®</sup>, Defne Engür<sup>®</sup>, Melek Akar<sup>®</sup>

**Cite as:** Ustun H, Oncel MY, Uygur O, Bal E, Engür D, Akar M. Rare birth defects in pregnancies of women with pregestational diabetes: absent radius. Forbes J Med. 2021;2(1):62-5.

### ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is an important disease that negatively affects fetal development and women with pregestational diabetes have an increased risk for adverse pregnancy outcomes, including a markedly increased risk for birth defects. In this report, a newborn with absent radius associated with pregestational diabetes was presented. A male newborn was born at 40<sup>th</sup> gestational week from a 20-year-old mother by cesarean section. The patient had shortness in the limbs, hypoplastic right thumb and flexion contracture at his right hand besides respiratory distress. To our knowledge, with this case report, we would like to share the second case of diabetic mother's infant with absent radius in the literature.

**Keywords:** Absent radius, diabetes mellitus, newborn

### Öz

Diabetes mellitus (DM), fetal gelişimi olumsuz etkileyen önemli bir hastalıktır. Pregestasyonel diyabeti olan kadınlar doğumsal malformasyonlar için önemli ölçüde artmış bir riske sahiptir. Bu makalede, pregestasyonel diyabet ile ilişkili radius yokluğu olan bir yenidoğan sunulmuştur. 20 yaşındaki bir anneden sezaryen ile 40. gebelik haftasında doğan erkek bebek; ekstremitelerinde kısalık, sağ baş parmağında hipoplazi, solunum sıkıntısı yanında sağ elinde fleksiyon kontraktürü vardı. Bu olgu sunumu ile literatürde radius yokluğu ile ilişkili ikinci diyabetik anne bebeğini paylaşmak istiyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Radius yokluğu, diyabet, yenidoğan

**Received/Geliş:** 04.01.2021

**Accepted/Kabul:** 23.02.2021

**Publication date:** 27.04.2021

### Huseyin Ustun

Health Sciences University, Izmir  
Tepecik Training and Research  
Hospital, Division of Neonatology,  
Izmir, Turkey  
✉ hsynustun@hotmail.com  
**ORCID:** 0000-0002-1440-3754

**MY. Oncel** 0000-0003-0760-0773

Izmir Katip Celebi University  
Faculty of Medicine, Department of  
Pediatrics, Division of Neonatology,  
Izmir, Turkey

**O. Uygur** 0000-0002-7580-915X

**E. Bal** 0000-0001-8708-7070

**D. Engür** 0000-0003-0405-085X

**M. Akar** 0000-0002-0178-2011

Health Sciences University, Izmir  
Tepecik Training and Research  
Hospital, Division of Neonatology,  
Izmir, Turkey



## INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is an important disease that negatively affects fetal development during pregnancy and causes important metabolic disorders in newborns.<sup>1</sup> Gestational diabetes occurs in 4-7% of pregnancies.<sup>2</sup> Among gestational diabetics, the incidence of infants born to diabetic mothers with gestational DM is 93% and mothers with insulin dependent pregestational DM is 7%.<sup>3</sup> Babies of pregestational diabetic mothers have an increased risk of congenital malformations. Birth defects are less common in babies of gestational diabetic mothers.<sup>4</sup>

Pregestational diabetes was found to be a statistically significant etiologic factor for birth defects (range, 2.5-80.2) and the highest probability was observed in sacral agenesis (adjusted odds ratio; 80.2) according to the latest National Birth Defects Prevention Study Group. More than 10-fold increased risk was also observed for longitudinal limb deficiency, single ventricle complex, truncus arteriosus, atrioventricular septal defect, holoprosencephaly and truncus arteriosus.<sup>5</sup>

Preventing hyperglycemia during pregnancy is important in preventing malformations and complications.<sup>6</sup> It is suggested that the frequency of congenital anomalies reflects that the mother had poorly controlled diabetes and increased HbA1c levels are effective in the first trimester of pregnancy.<sup>7</sup>

In this report, a newborn with absent radius associated with pregestational diabetes was presented with literature highlights. Informed consent was obtained for publication.

## CASE REPORT

A male newborn was born at 40<sup>th</sup> gestational week from a 20-year-old mother by cesarean section. The newborn's 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute APGAR scores were 8 and 9, respectively. The patient was admitted to neonatal intensive care unit (NICU) with the diagnoses of transient tachypnea and infant of mother with Type 1 DM. On physical examination, birth weight was 3150 g (50-75 p), length was 52 cm (50-75 p)

and head circumference was 35 cm (50-75 p). He had tachypnea, dyspnea and chest withdrawal. Ampicillin and gentamicin were started because neonatal sepsis could not be ruled out in the case that is followed with nasal Continuous Positive Airway Pressure. Additionally, he had shortness in the limbs, hypoplastic right thumb and flexion contracture at his right hand. However, inspection of the face did not reveal any dysmorphic facial features. In his skeletal X-ray, right radius was found to be absent and hypoplastic right thumb was detected (**Figure 1**). Other systemic



**Figure 1. 1a. Infant's face with no dysmorphic features. 1b. Extremity anomalies of the patient.**

findings were found to be normal. He had hypoglycemia and hypocalcemia. His laboratory investigations including complete blood count and blood biochemical tests except glucose and calcium were within normal range. The treatment was organized in accordance with the Turkish Neonatology Association protocols. Intraventricular septal hypertrophy was observed in the echocardiography of the patient. Abdominal ultrasonography (US) revealed horseshoe kidney. His respiratory distress regressed on the second day of his hospitalization. His chromosomal analysis was found to be normal and the infant was discharged on day 12.

## DISCUSSION

Gestational diabetes is a problem that remains important at the present time due to increased

fetal, neonatal risks and long-term complications. Many factors have been accused for increasing congenital anomalies in infants of diabetic mothers including genetic causes, teratogenic agents, maternal vascular disease and metabolic effects of maternal diabetes. However, hyperinsulinemia and hyperglycemia developing on the basis of beta cell damage and fetal insulin resistance are the main effective pathogenic factors.<sup>8</sup> Although there is not enough information about the early pregnancy process, it has been observed in studies that excessive proinsulin occurring in the embryos of diabetic mothers causes teratogenic effect by reducing apoptosis.<sup>3,8,9</sup> Congenital malformations, maternal age, parity are also associated with a history of gestational diabetes and glycemic parameters.<sup>10</sup> The frequency of minor and major malformations was reported as 6% and 3.8%, respectively, in infants born to mothers with gestational diabetes.<sup>6,8</sup> No difference was detected in terms of congenital anomaly risk between diabetic pregnant, with HbA1c value below 7%, and non-diabetic pregnant. However, it has been observed that the risk of congenital malformations increases in infants born to mothers with a HbA1c value above 7%.<sup>11</sup> Until 2012, there is not a case report explaining absent radius as a manifestation of infants of diabetic mothers. Firstly, Gupta et al. reported a rare case of newborn, who presented with an additional feature of absent radius, which is not yet reported again in the literature<sup>12</sup>. According to the National Birth Defects Prevention Study Group; pregestational diabetes was found to be strong and significant etiologic factor for birth defects. There was also an increased risk for longitudinal limb deficiency (adjusted odds ratio, 10.1; 95% confidence interval, 6.2-16.5). However, the rate for absent radius is not specified.<sup>5</sup>

Isolated radial ray defects affect 2:10,000 of the newborns, but the incidence of more complex upper limb deficiency is approximately 5.25:10,000.<sup>13</sup> Radial ray defects and associated anomalies include a large group. Majority of these defects are unilateral and bilateral defects are part of multiple anomaly syndromes.<sup>14</sup> In the study by Goldfarb; 67% of the patients with radial ray deficiency had medical or musculoskeletal

abnormalities; only 33% had an isolated radial ray deficiency. The most common associated medical conditions with radial ray deficiency were cardiac anomalies (20%), TAR syndrome (15%), VACTERL (Vertebral, anorectal, cardiac, tracheoesophageal fistula, renal and limb) association (13%), Holt-Oram syndrome (4%), and Fanconi anemia (1%).<sup>15</sup> Congenital limb deficiencies are common birth anomalies associated with other anomalies or may occur isolated. A multidisciplinary assessment and management strategy tailored to a particular patient is required for best results and accurate genetic counseling.<sup>16</sup> It is also known that there may be speculations in the related literature about the relationship between VACTERL and maternal diabetes.<sup>17</sup> Our case may be evaluated as incomplete VACTERL due to cardiac, renal and limb deformities. In addition to metabolic disorders such as hypoglycemia, hypocalcemia, structural anomalies such as absent radius, hypoplastic right thumb, intraventricular septal hypertrophy, and horseshoe kidney were detected in our diabetic mother's infant.

To our knowledge, with this case report, we would like to report the first case of diabetic mother's infant associated with absent radius and horseshoe kidney in the literature.

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained for publication.

## REFERENCES

1. Cowent RM, Schwartz R. The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29(5):1213-31. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34256-0](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34256-0)
2. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:103-5 <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S103>
3. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(2): 111-8. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.11.007>
4. Lucas MJ. Medical complications of pregnancy: diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28(3):513-36. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70215-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70215-1)
5. Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabe-

- tes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):176.e1-176.e11.  
doi:10.1016/j.ajog.2019.08.028
6. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):780-786.  
doi:10.2337/dc11-1790
  7. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmail SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012;12(1):792-97.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-792>
  8. García-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(3):509-514.  
doi:10.1007/s00125-004-1337-3
  9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes [retracted in: *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):405]. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):525-538.
  10. Rajdl D, Racek J, Steinerova A, et al. Markers of oxidative stress in diabetic mothers and their infants during delivery. *Physiol Res* 2005; 54(4): 429-36.
  11. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHB concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1920-5.  
<https://doi.org/10.2337/dc07-0278>
  12. Gupta P, Khatri PC, Agarwal R, Gupta P. Caudal dysplasia, femoral hypoplasia-unusual facies syndrome and absent radius: a new association in infant of diabetic mother?. *Indian J Pediatr.* 2012; 79(11): 1517-9.  
<https://doi.org/10.1007/s12098-011-0650-3>
  13. Koskimies E, Lindfors N, Gissler M, et al. Congenital upper limb deficiencies and associated malformations in Finland: a population-based study. *J Hand Surg Am.* 2011;36(6):1058-1065.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2011.03.015>
  14. Kennelly, M. M., & Moran, P. (2007). A clinical algorithm of prenatal diagnosis of Radial Ray Defects with two and three dimensional ultrasound. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, 27(8), 730-737.  
<https://doi.org/10.1002/pd.1770>
  15. Goldfarb CA, Wall L, Manske PR. Radial longitudinal deficiency: the incidence of associated medical and musculoskeletal conditions. *J Hand Surg Am.* 2006; 31(7): 1176-1182.  
doi:10.1016/j.jhsa.2006.05.012
  16. Wilcox WR, Coulter CP, Schmitz ML. Congenital limb deficiency disorders. *Clin Perinatol.* 2015;42(2):281-viii.  
doi:10.1016/j.clp.2015.02.004
  17. Castori M, Rinaldi R, Capocaccia P, Roggini M, Grammatico P. VACTERL association and maternal diabetes: a possible causal relationship?. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(3):169-172.  
doi:10.1002/bdra.20432

## ERRATUM

### Prematür Ovaryen Yetmezlikli Hastalarda Karyotip Değerlendirmesi

#### *Karyotype Evaluation in Patients with Premature Ovarian Failure*

Aslı Akdöner<sup>®</sup>, Murat Celiloğlu<sup>®</sup>, Erkan Çağlıyan<sup>®</sup>, Murat Derya Erçal<sup>®</sup>, Elçin Bora<sup>®</sup>, Tufan Çankaya<sup>®</sup>

**Cite as:** Akdöner A. et al. Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda karyotip değerlendirilmesi. Forbes J Med. 2020;1(3):61-7.

#### ERRATUM

30.12.2020 tarihinde yayınlanan FORBES J MED 2020;1(3) "Araştırma" makaleleri bölümünde yer alan "Prematür Ovaryen Yetmezlikli Hastalarda Karyotip Değerlendirmesi" başlıklı makalede yapılan değişiklikler aşağıdaki gibidir.  
doi: 10.5222/forbes.2020.47955

s.61;

#### YAYINLANMIŞ OLAN

Aslı Akdöner, Murat Celiloğlu, Erkan Çağlıyan

#### BİLDİRİLEN DÜZELTME

Aslı Akdöner, Murat Celiloğlu, Erkan Çağlıyan, Murat Derya Erçal, Elçin Bora, Tufan Çankaya

**Received/Geliş:** 29.11.2020

**Accepted/Kabul:** 10.12.2020

**Publication date:** 30.12.2020

**Erratum:** 27.04.2021

#### Aslı Akdöner

Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı,  
İzmir - Türkiye

✉ drasliakdoner@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-9269-0859

**M. Celiloğlu** 0000-0002-2412-2403

**E. Çağlıyan** 0000-0001-6864-6551

Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

**M.D. Erçal** 0000-0001-5409-3618

**E. Bora** 0000-0003-0940-5840

**T. Çankaya** 0000-0002-5189-6420

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

*Antalya-Belek'te, 2017'de,  
19. Dünya İn Vitro Fertilizasyon  
Kongresi'nde sözlü bildiri  
olarak sunulmuştur.*