



**SAğLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ**

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

**JOURNAL OF
İZMİR FACULTY
OF MEDICINE**

Cilt 3
Sayı 2
Yıl 2024
Sayfalar 66-101



İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF IZMIR FACULTY OF MEDICINE

İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Kemalettin Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Baş Editör/Editor-in-Chief

Prof. Dr. Enver İlhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı S.B.Ü. İzmir

Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Editör/Editor

Prof. Dr. Yücel Karaman

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İdari Editör / Deputy Editor

Prof. Dr. Mehmet Yıldırım

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

EDİTÖR YARDIMCILARI

(Akademik Ünvan ve Alfabetik İsim Sıralamasına Göre Yapılmıştır)

Prof. Dr. Ali TURGUT

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Altınay GÖKSEL KARATEPE

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış KILIÇARSLAN

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Eyüp AVCI

Balikesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melek AKAR

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şeniz AKÇAY

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tolga ATAY

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ülkü KÜÇÜK

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hakan YILMAZ

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat GÜMÜŞSOY

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orhan ÜREYEN

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem ÖZ GERGİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Umut GÖK BALCI

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yelda DERE

Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER
CONTENTS

EDİTÖRE MEKTUP
LETTER TO THE EDITOR

A Case of Renal Cell Carcinoma Causing Multiple Endobronchial Metastases
Multipl endobronşiyal metastazlara neden olan renal hücreli karsinom olgusu
Levent ÖZDEMİR, Burcu ÖZDEMİR, Savaş GEGİN
Sayfa:66-67

Anterior Temporal Lobe Perivascular Spaces: A Case Report Highlighting Diagnostic Challenges and Clinical Implications
Ön Temporal Lob Perivasküler Boşlukları: Tanısal Zorlukları ve Klinik Uygulamaları Vurgulayan Bir Olgu Sunumu
Ahmet BOZER, Yeliz PEKÇEVİK
Sayfa:68-69

ARAŞTIRMA MAKALELERİ
RESEARCH ARTICLES

Detection of Possible Trigger Nutrition Factors in Migraine Patients with Alternating Diet Model
Migren Hastalarında Olası Tetikleyici Beslenme Faktörlerinin Değişimli Diyet Modeliyle Saptanması
Mustafa EMRECAN ULUDAĞ, Nihat ŞENGEZE, Özge TÜRK, Adnan KARAİBRAHİMOĞLU
Sayfa:70-76

Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşunda Kan Ürünü Transfüzyonu İlişkili İstenmeyen Reaksiyonların 5 Yıllık Retrospektif Analizi
Five-Years Retrospective Analysis of Blood Product Transfusion Related Adverse Reactions in a Tertiary Health Care Facility
Arzu TEKBİL, Sitem KAYGUSUZ SOY, Mehmet CAN UĞUR
Sayfa:77-80

Anevrizmal Kemik Kisti Tedavisinde Küretaj ve Grefonaj Eşliğinde Yeni Kimyasal Koterizasyon Tekniği: Formaldehit ve Metanol Adjuvan Terapisi
A New Chemical Coterization Technique Accompanied by Curettage and Grafting in the Treatment of Aneurysmal Bone Cyst: Formaldehyde and Methanol Adjuvan Therapy
Volkan TAŞDEMİR, Ahmet KAYA, Mustafa İNCESU
Sayfa:81-84

Yenidoğan Hiperbilirubineminde Kan Değişimi: 5 Yıllık Deneyimimiz
Exchange Transfusion in Hyperbilirubinemia: 5 Years Experience
Oğuz HAN KALKANLI, Senem ALKAN ÖZDEMİR, Şebnem ÇALKAVUR, Tülin GÖKMEN YILDIRIM
Sayfa:85-91

DERLEME
REVIEW

The Role of Work and Occupational Factors in the Development of Pulmonary Thromboembolism
Pulmoner Tromboemboli Gelişmesinde İş ve Mesleki Etmenlerin Rolü
Yasemin YURT AK
Sayfa:92-97

OLGU SUNUMU
CASE REPORT

***Streptococcus Mitis* Keratitis: A Case Report**

Streptococcus Mitis Keratiti: Olgu Sunumu

İbrahim AZİMLİ, Tuncay KÜSBECİ, Bora YÜKSEL

Sayfa:98-101

A Case of Renal Cell Carcinoma Causing Multiple Endobronchial Metastases

Multipl Endobronşiyal Metastazlara Neden Olan Renal Hücreli Karsinom Olgusu

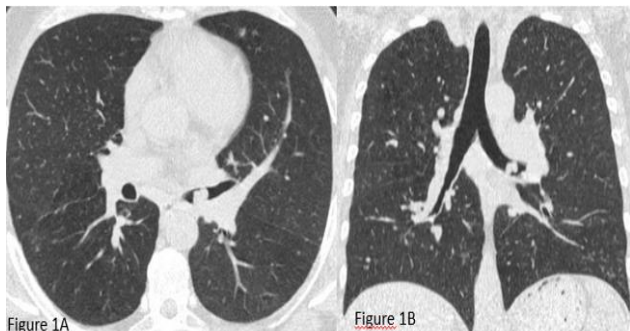
Levent Özdemir, Burcu Özdemir, Savaş Gegin

University of Health Sciences, Turkey, Samsun Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases, Samsun, Turkey

We wanted to draw attention to the case of renal cell carcinoma, which causes multiple endobronchial metastases, since it is a rare condition. Endobronchial metastasis of extrathoracic tumors is a rare condition. It is 1.1% of all endobronchial malignancies (1,2). In studies, the extrathoracic tumors that most commonly cause endobronchial metastasis are colorectal carcinoma, breast carcinoma and renal carcinoma, respectively. The most common symptoms are shortness of breath, cough and hemoptysis (3,4).

A 57-year-old male patient applied with a complaint of cough for six months. His smoking history was 30 cigarettes/year. Due to the patient's complaint of chronic cough, computed tomography (CT) was performed. In thoracic CT, an endobronchial lesion was observed in the left lower lobe bronchus and the right upper lobe bronchus in coronal and axial sections. (Figure 1A-B)

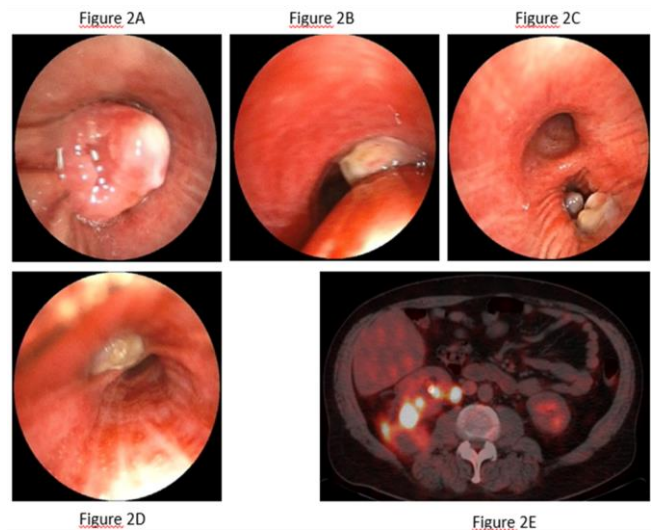
Figure 1: (A-B) Endobronchial lesion at left lower lobe bronchus and the right upper lobe bronchus



The patient underwent bronchoscopy with the preliminary diagnosis of endobronchial lesion. During bronchoscopy, an endobronchial lesion was observed in the left main bronchus (Figure 2A).

An endobronchial lesion was observed at the entrance of the right upper lobe (Figure 2B). An endobronchial lesion was observed at the entrance to the superior segment of the right lower lobe (Figure 2C). An endobronchial lesion was observed at the entrance of the medial segment of the right middle lobe (Figure 2D). A biopsy was taken from the lesion at the entrance of the left lower lobe and the entrance of the right upper lobe. After pathological examination, it was reported as renal cell carcinoma metastasis. In the patient's abdominal CT, a lesion compatible with an exophytic and heterogeneous enhancing mass was observed in the right kidney (Figure 2E).

Figure 2: Endobronchial lesion in the left main bronchus (A), at the entrance of the right upper lobe (B), at the entrance to the superior segment of the right lower lobe (C) and entrance of the medial segment of the right middle lobe (D). Exophytic and heterogeneous enhancing mass in the right kidney (E).



Corresponding Author: Levent Özdemir

University of Health Sciences, Turkey, Samsun Training and Research Hospital,
Department of Chest Diseases, Samsun, Turkey
E-mail: levent2408@myinet.com

The patient did not accept the operation and kidney biopsy. He was referred to oncology. Although renal cell carcinoma ranks third among endobronchial metastases in the literature, we wanted to draw attention to the fact that it was the first case in which multiple endobronchial metastases were seen.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

Written consent was obtained from the patient that her medical data could be published.

REFERENCES

1. Akoglu S, Ucan ES, Celik G, Sener G, Sevinc C, Kilinc O, et al. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis*. 2005;22:587–91.
2. Breta M, Arava S, Madan K, Singh A, Jain D, Guleria R. Endobronchial metastasis from extrathoracic malignancies: A clinicopathological study of 11 cases. *Lung India*. 2019;36:212–5.
3. Sakumoto N, Inafuku S, Shimoji H, Nomura K, Honma K, Kawabata T, et al. Endobronchial metastasis from renal cell carcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2000;30:744–6.
4. Abdul Rahman SA, Abdul Rahman A, Rajab S, Mansour S, Mansour M, Salloum E, et al. Endobronchial metastasis secondary to occulting renal cell carcinoma: literature review and a rare case report. *BMC Pulm Med*. 2023;23:8.

Anterior Temporal Lobe Perivascular Spaces: A Case Report Highlighting Diagnostic Challenges and Clinical Implications

Ön Temporal Lob Perivasküler Boşlukları: Tanısal Zorlukları ve Klinik Uygulamaları Vurgulayan Bir Olgu Sunumu

Ahmet Bozer¹, Yeliz Pekçevik^{2,3}

¹Izmir City Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey

²University of Health Sciences, Turkey, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey

³University of Health Sciences, Turkey, Izmir Faculty of Medicine, Department of Radiology, Izmir, Turkey

Perivascular spaces, also known as Virchow-Robin spaces, are interstitial fluid-filled spaces surrounding cerebral vessels, covering the penetrating arterioles along variable distances with the piamater. When perivascular spaces are significantly enlarged, they are termed as tumefactive perivascular spaces. Tumefactive perivascular spaces are commonly identified in the basal ganglia, convexity white matter, mesencephalon, and occasionally in the cerebellum. Recognizing tumefactive perivascular spaces is essential as they can easily be mistaken for neoplasms, and the rarely resulting local mass effect can lead to complications.

Anterior temporal lobe perivascular spaces, also known as opercular perivascular spaces, are a specific variant of tumefactive perivascular spaces that can mimic cystic tumors with surrounding edema (1,2).

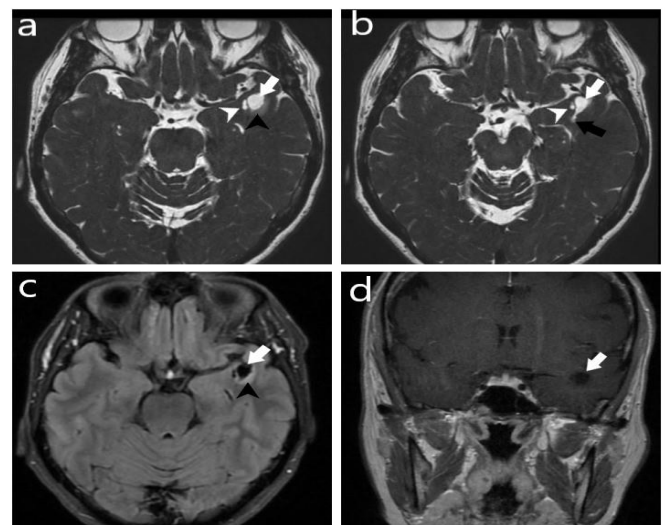
A 58-year-old female patient visited the outpatient clinic with complaints of tinnitus. Temporal magnetic resonance imaging (MRI) was conducted on the patient following a normal clinical examination to investigate the etiology of tinnitus. Incidentally discovered during the MRI, imaging revealed a non-contrast-enhancing cystic lesion exhibiting perilesional T2-weighted (T2W) and FLAIR hyperintensity in the anterior segment of the left temporal lobe, accompanied by adjacent millimetric cysts (Figure 1).

Axial 3D Cube T2-weighted (T2W) images (a,b), axial FLAIR (c), and post-contrast coronal T1-weighted (T1W) (d) images show a non-enhancing enlarged perivascular space (white arrow) in the white matter of the left anterior temporal lobe. Smaller perivascular spaces are also visible (white arrowheads). Perilesional hyperintensity is seen in images (a) and (c) (black arrowheads), and a cerebrospinal fluid intensity tract extending to the lesion is shown in image (b) (black arrow).

the middle cerebral artery (MCA) branch and a cerebrospinal fluid intensity tract extending to the cystic lesion were observed in this area. These radiological findings and lesion location are typical of anterior temporal lobe perivascular spaces.

Diagnosis can sometimes be challenging due to perilesional T2W/FLAIR hyperintensity. Studies in the literature have reported cases where lesions were misinterpreted as tumors (1), resulting in unnecessary surgeries or biopsies. These lesions have been mistakenly reported with preliminary diagnoses such as neuroepithelial cyst, low-grade glioma, DNET (dysembryoplastic neuroepithelial tumors), and choroid fissure cyst.

Figure 1: Magnetic Resonance imaging findings of an incidentally detected anterior temporal lobe perivascular space in a 57-year-old female patient.



Corresponding Author: Ahmet Bozer

Izmir City Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey

E-mail: drahetmetbozer@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 21.04.2024/03.06.2024

In the literature, these lesions have been noted to be stable in the long-term follow-up (3). The severity of perilesional T2W/FLAIR hyperintensity can fluctuate over time (4). They are asymptomatic, occur across all age groups, and are generally reported in females, as in our case (1-4). The MRI findings are quite typical, highlighting the important role of radiologists. Recognizing these lesions accurately is crucial to avoid unnecessary interventions.

Anterior temporal lobe perivascular spaces, unlike tumefactive perivascular spaces elsewhere in the brain, typically have surrounding edema that can range from mild to extensive. Additionally, they are often associated with a branch of the MCA and focal cortical thinning. The cerebrospinal fluid intensity tract extending to the lesion supports the diagnosis.

When correctly diagnosed, no treatment is necessary. Despite being a newly identified lesion, these lesions can be categorized as "do not touch" lesions. Detailed information about the approach to these lesions will be provided with extensive case series and long-term follow-ups in the literature. Biopsy may be required in some cases, especially when there is an increase in perilesional edema, to rule out other conditions. However, biopsy can be confusing in this context, as it can be mistaken for reactive astrogliosis, resembling a glial tumor, leading to more surgical and treatment interventions, especially when the tissue is naturally IDH wildtype.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

The authors disclose that no grants or support resources were used.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

Written consent was obtained from the patient that her medical data could be published.

REFERENCES

1. Lim AT, Chandra R V., Trost NM, McKelvie PA, Stuckey SL. Large anterior temporal Virchow-Robin spaces: unique MR imaging features. *Neuroradiology*. 2015;57:491–9.
2. Rawal S, Croul SE, Willinsky RA, Tymianski M, Krings T. Subcortical cystic lesions within the anterior superior temporal gyrus: a newly recognized characteristic location for dilated perivascular spaces. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:317–22.
3. Capasso R, Negro A, Cirillo S, Iovine S, Puoti G, Cirillo M, et al. Large anterior temporal Virchow–Robin spaces: Evaluating MRI features over the years. Our experience and literature review. *Clin Transl Neurosci*. Published online March 31, 2020.

doi.10.1177/2514183X20905252

4. McArdle DJT, Lovell TJH, Lekgabe E, Gaillard F. Opercular perivascular cysts: A proposed new subtype of dilated perivascular spaces. *Eur J Radiol*. 2020;124:108838.



Detection of Possible Trigger Nutrition Factors in Migraine Patients with Alternating Diet Model

Migren Hastalarında Olası Tetikleyici Beslenme Faktörlerinin Değişimli Diyet Modeliyle Saptanması

Mustafa Emrecañ Uludağ¹, Nihat Şengeze¹, Özge Türk¹, Adnan Karaibrahimoğlu²

¹Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Neurology. Isparta, Turkey

²Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics. Isparta, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study is to determine the effects of diet programs on the severity and duration of migraines and the number of attacks by administering cheese, caffeine, and chocolate-restricted diet programs to patients.

Materials and Methods: The migraine patients included in the study (92,6% is female, average age: 36,66±12,32, while no comorbid disease was detected in 57.7% of the patients, the two most common chronic diseases were iron deficiency anemia and rheumatoid arthritis with a rate of 7.7%.) were given three different (chocolate-free, cheese-free, caffeine-free) dietary recommendations and were given a chart in which they could record their migraine attacks. The dietary recommendations were administered separately every two weeks. The chart filled out by the patients was collected through face-to-face interviews at the end of the total six weeks.

Results: The study determined a decrease in the duration, severity, and number of migraine attacks in the period of a diet free from cheese, caffeine, and chocolate. Except for the decrease in the number of attacks on the caffeine-free diet (p=0.069), all the decreases are statistically significant (p<0,05).

Conclusion: This study shows that using a cheese-free, chocolate-free, or caffeine-free diet in managing migraine patients may improve the quality of life, and the need for drug treatment may decrease. Dietary modification is as important as medical treatment in migraine management. However, further studies with larger sample sizes and longer follow-up periods are needed to confirm these results.

Keywords: Migraine; alternating diet model; nutrition factors

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastalara peynir, kafein ve çikolatadan kısıtlı diyet programları uygulayarak, diyet programlarının migrenin şiddeti, süresi ve atak sayısı üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya alınan migren hastalarına (%92.6'sı kadın, ortalama yaş: 36.66±12.32, %57.7'sinde herhangi bir komorbid hastalık saptanmamışken en çok saptanan iki kronik hastalık %7.7 oranlarıyla demir eksikliği anemisi ve romatoid artrit) üç farklı (çikolatasız, peynirsiz, kafeinsiz) beslenme önerisiyle beraber migren ataklarını kaydedebilecekleri bir çizelge verildi. Bu üç diyet önerisi her biri ikişer hafta olmak üzere toplamda altı hafta ayrı ayrı uygulandı. Hastaların diyet programları esnasında doldurduğu çizelge, toplam altı hafta sonunda yüz yüze görüşmeyle toplandı.

Bulgular: Çalışma, peynir, kafein ve çikolatadan kısıtlı diyet döneminde migren ataklarının süresi, şiddeti ve sayısında azalma tespit etti. Kafeinsiz diyet esnasında oluşan atak sayısındaki azalma (p=0.069) dışında tüm düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sonuç: Bu çalışma, migren hastalarının yönetiminde peynirsiz, çikolatasız veya kafeinsiz bir diyet kullanmanın yaşam kalitesini artırabileceğini ve ilaç tedavisine olan ihtiyacı azaltabileceğini göstermektedir. Bu türden bir diyet düzenlemesi, migren yönetiminde medikal tedavi kadar önemlidir. Ancak, bu sonuçları doğrulamak için daha büyük örnekleme ve daha uzun takip sürelerine sahip daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Migren; değişimli diyet modeli; beslenme faktörleri

Corresponding Author: Mustafa Emrecañ Uludağ

Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Neurology. Isparta, Turkey

E-mail: dremrecañuludag@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 31.05.2023/22.05.2024

INTRODUCTION

A migraine is a severe headache with recurrent attacks, typically unilateral and throbbing, lasting between 4-72 hours with photophobia and nausea (1). A migraine is a disease that impacts one's personal and social life (1). Although the prevalence of migraines varies with age, studies show that it peaks between 20 and 50 (2). Lifelong prevalence is 10% in men and 25% in women (3). It is estimated that three billion people worldwide suffer from headaches, and 1.04 billion of them are migraine sufferers (4).

Individuals with migraines state that their headaches are triggered by some factors (5,6). Trigger factors are either exogenous or endogenous that are likely to increase the number of attacks for a short period of time as a result of these exposures (7). Some classic and most cited trigger factors of migraines are chocolate, cheese, citrus fruits, nuts, processed meats, monosodium glutamate, aspartame, red wine, and coffee (6,8-11).

In this study we aimed to determine the effects of these factors and diet on the severity and duration of migraines by applying cheese, caffeine, and chocolate-restricted diet programs to patients.

MATERIALS and METHODS

Ethical approval for the study was obtained from the local Clinical Research Ethics Committee (Date: 23.12.2021 and decision no:370). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and a signed informed consent form was obtained from all patients. Following one-on-one interviews with patients diagnosed with migraines, their current attack frequency, eating habits, and demographic information was obtained. Exclusion criteria (advanced age >70, patients with limited cooperation due to dementia, cerebrovascular disease, aphasia, severe dysarthria, patients who are not suitable for diet due to diabetes diagnosis, headache types other than migraines). These patient groups were not included in the study. The patients included in the study were given three different dietary recommendations, which included a caffeine-free, cheese-free, and chocolate-free diet, in cooperation with the dietitians at the hospital. The diet recommendations were presented in a brochure. The patients were given a chart in which they could record their migraine attacks, their visual analog scale (VAS) score during the attack, the onset and ending time of the attack, the drugs they used during the attack, and the potential triggering factors accompanying the attack. Dietary recommendations were applied for two weeks and each attack was recorded by the patient on the chart given to them during the diet, and collected through face-to-face interviews with the patients at the end of the six weeks.

The statistical analysis of the study was performed by SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA). The descriptive statistics were presented as mean \pm SD or median; min-max where needed for numerical variables; frequency (percentage) for categorical variables. The normality was checked by the Kolmogorov-Smirnov test for continuous variables. However, the distributions were not normal ($p < 0.05$), therefore nonparametric methods were performed for comparisons. The Wilcoxon signed-rank test was used for pre and post-measurements. The $p < 0.05$ value was considered as statistically significant result for 5% type-I error.

The power analysis of the study was performed by GPower 3.1.9.2 (Universitaet Kiel, Germany). The VAS score values, found in a pilot study, were used to determine the effect size for paired measurements. The test family was chosen as "t test" and the analysis was "Means: paired sample means". The effect size was calculated as $d = 0.984$, with the power as 95% and the type-I error as 0.05. The sample size was calculated as $n = 27$. Therefore, the total of 27 patients were enrolled in the study.

RESULTS

In this study; 25 of the 27 patients examined were female, who had previously been diagnosed with migraines and emitted to the neurology outpatient clinic. The mean age of the examined patient population was 36.7 ± 12.3 years, while the mean time elapsed since the patients were diagnosed with migraine was 11.6 ± 8.4 years. Majority of the patients were university graduates (74.1%) while 18.5% were primary school graduates, and 7.4% were high school graduates. The most frequently performed occupations in the patient population were nurses (23.8%) and housewives (18.5%). 46.2% of the patients were married. The history of the patients included hypertension in three patients, hyperlipidemia in one patient, asthma-COPD in three patients, iron deficiency anemia in two patients, sarcoidosis in one patient, brucellosis in one patient, depression in one patient, and rheumatoid arthritis in two patients.

When the regular dietary habits of the patients included in the study were examined, 24 patients were consuming cheese, 21 patients were consuming chocolate, and 27 patients were consuming caffeine regularly. In our entire patient population, average cheese consumption was 4.2 ± 3.2 servings (One serving of approximately 30 g) per week, caffeine consumption was 2172.2 ± 1153.0 mg per week, and chocolate consumption (One serving of approximately 70 g) was 2.66 ± 2.75 servings per week. These patients had an average of 3.8 ± 3.0 migraine attacks per month, and

their VAS score during their attacks was found to be 7.8 ± 1.4 on average.

Among all the patients, 55.6% of them were not receiving any prophylactic treatment for migraine. The incidence of photophobia or phonophobia during migraine attacks was 92.6%. In our patients, the frequency of attacks for two weeks before the diet was 1.8 ± 1.5 , and the average duration of attacks was 20.8 ± 8.0 hours (Table 1).

Table 1. Identifiable information of patients

Specifications	Mean \pm SD*	Median	Min-Max
Age	36.66 ± 12.32	35	21-69
Cheese Consumption per week (1 serving of approximately 30 g)	4.18 ± 3.29	3.50	0-14
Caffeine Consumption per week (mg)	2172.22 ± 1153.04	1800	300-5080
Chocolate Consumption per week (1 serving of approximately 70 g)	2.66 ± 2.75	1.50	0-10
Years Passed After Patient Received Migraine Diagnosis	11.60 ± 8.42	10	2-35
Average Duration for a Migraine Attack (hours)	20.8 ± 8.0	24	2.50-72.00
Average VAS Score for a Migraine Attack	7.79 ± 1.40	7	5-10
Average Number of Attacks Along 2 Weeks	3.75 ± 3.00	2.75	0.50-12.00

*SD = Standard Deviation

When the patients were asked about some possible migraine triggers, the rate of those who saw caffeine as a trigger was 14.8%, those who saw chocolate as a trigger 11.1%, and then those who saw cheese as a trigger 7.4% (Table 2).

Table 2. Subjective examination of potential triggers from the patients perspective

Potential Triggers	Yes (%)	No (%)	Do not know (%)
Stress	96.3	3.7	0
Hunger	85.2	14.8	0
Bright Light	81.5	11.1	7.4
Weather Change	63.0	37.0	0
Fruit And Vegetable Consumption	18.5	29.6	51.9
Caffeinated Beverage Consumption	14.8	59.3	25.9
Chocolate Consumption	11.1	77.8	11.1
Cheese Consumption	7.4	48.1	44.4
Alcohol Consumption	7.4	18.5	74.1
Nicotine Intake	7.4	81.5	11.1

Three different diets were applied to all patients, lasting two weeks each, totaling six weeks. These diets were labeled as cheese-free, chocolate-free, and caffeine-free. The mean VAS score of migraine attacks decreased and was statistically significant in all three diet programs ($p=0.001$) (Table 3). According to the results of the analysis, the pre-diet VAS score was 7.79 ± 1.40 ; It was determined as 5.41 ± 2.71 after the cheese-free diet period, 4.47 ± 3.31 in the chocolate-free diet period ($p=0.001$), and 5.05 ± 3.23 in the caffeine-free diet period ($p=0.001$, $p=0.001$) (Table 3).

Table 3. Pre and after-diet pain intensity (VAS Score) information

	Mean VAS Score \pm SD*	Median	Min-Max	P
Before Any Diet Program Period	7.79 ± 1.40	7.00	5-10	
After Cheese-Free Diet Period	5.41 ± 2.71	5.50	0-10	$p=0,001^{**}$
After Chocolate-Free Diet Period	4.47 ± 3.31	5.00	0-10	$p=0,001^{**}$
After Caffeine-Free Diet Period	5.05 ± 3.23	5.75	0-10	$p=0,001^{**}$

VAS: Visual Analog Scale

*SD = Standard Deviation

** Significant at the level of 0.05 according to Wilcoxon analysis

The mean duration of migraine attacks decreased and was statistically significantly after all three diet programs ($p=0.001$) (Table 4).

Table 4. Pre and after-diet pain duration information

	Attack Duration Mean \pm SD*	Median	Min-Max	P
Before Any Diet Program Period (hours)	20.8 ± 8.0	24.00	2.50-72.00	
After Cheese-Free Diet Period (hours)	7.27 ± 5.72	6.60	0-19	$p=0,001^{**}$
After Chocolate-Free Diet Period (hours)	5.89 ± 5.82	4.50	0-17.66	$p=0,001^{**}$
After Caffeine-Free Diet Period (hours)	5.15 ± 4.78	3.50	0-13.75	$p=0,001^{**}$

*SD = Standard Deviation

** Significant at the level of 0.05 according to Wilcoxon analysis

According to the results of the analysis, the mean attack duration before the research was 20.8 ± 8.0 hours; It was found to be 7.27 ± 5.72 hours when a cheese-free diet was applied, 5.89 ± 5.82 hours when a chocolate-free diet was applied, and 5.15 ± 4.78 hours when a caffeine-free diet was applied ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$).

Before our study, the frequency of migraine attacks was 3.75 ± 3.00 on average within the two weeks, but when we applied cheese-free and chocolate-free diets, the number of attacks within the two weeks decreased ($p=0.008$, $p=0.003$). However, there was no statistically significant change in the number of attacks following a caffeine-free diet ($p=0.069$) (Table 5).

Table 5. Pre and after diet attack frequency information

	Attack Numbers Mean \pm SD*	Median	Min- Max	<i>P</i>
Before Any Diet Program Period	3.75 \pm 3.00	2.75	0.50- 12.00	
After Cheese-Free Diet Period	2.44 \pm 1.67	3.00	0-6	<i>p</i> =0,008 **
After Chocolate-Free Diet Period	2.00 \pm 1.90	2.00	0-8	<i>p</i> =0,003 **
After Caffeine-Free Diet Period	2.59 \pm 2.85	2.00	0-14	0.069

*SD = Standard Deviation

** Significant at the level of 0.05 according to Wilcoxon analysis

DISCUSSION

Migraine is a prevalent and debilitating neurological disorder affecting millions of people worldwide (4). The preventive effects of elimination diets on headaches have been previously examined in various studies, and they have been found to be effective in some patient groups (12-14). Our study is important in demonstrating the improvement of life quality in migraine patients of the three elimination diets in the clinical setting. To our knowledge, no study has tested these three elimination diets in clinical settings.

Before starting the elimination diets, during the interviews conducted with the patients participating in our study, 7.4% of them defined cheese, 11.1% chocolate, and 14.8% caffeine consumption as triggering factors. These percentages are consistent with previous studies on migraine trigger factors (5,13,15).

Patients experienced a decrease in the VAS score (representing the severity), duration, and number of migraine attacks in all three elimination diet periods. These reductions indicate that elimination diets can be used as adjunctive therapy in the treatment of migraines. Furthermore, the varying degrees of impact of the applied diet programs on patients emphasize the importance of personalizing elimination diets for migraine patients.

There is no consensus on the effect of food triggers on headaches (12). In a study by Marcos et al., involving 63 individuals with chronic headaches, chocolate was used as a vasoactive amine and carob as a placebo, yielding similar results (16). Half of the patients included in the study had migraine-type headaches, while the remaining group had tension-type and mixed. After implementing a restricted diet of vasoactive amine-containing foods, participants were given two samples of chocolate and two of carob in a double-blind fashion. Throughout the study, patients kept headache diaries. It was demonstrated that chocolate did not trigger headaches more than carob did (16).

Studies by Wöber et al. found no negative effects of dietary factors on migraines (17). Out of 14 studies conducted, chocolate was implicated as a trigger for migraines. Four of these studies were population-based (18-21) even were retrospective, one was both retrospective and prospective, one was prospective, and one was a randomized controlled trial (11). In our study, a statistically significant decrease in the VAS Score was observed in the chocolate elimination diet compared to before the diet. The VAS score before the diet was 7.79, while it was 4.47 after the chocolate elimination diet.

Regarding the effects of cheese on migraines, studies by Takeshima et al. and Yadav et al. did not find cheese to be a migraine trigger (18,22). However, there are literature suggesting that cheese could trigger migraines (23). In our study, both the VAS score and migraine attack duration and frequency were statistically different compared to before the diet in the cheese-free diet group.

Population-based studies have reported higher migraine frequency in adolescents and adults who consume caffeine (24,25). However, Rasmussen did not show this relationship (21). In our study, the VAS score and migraine attack duration were statistically different with the caffeine-free diet compared to before the diet.

It is known that diet triggers affect migraines. Elimination diets are popular; however, completely eliminating certain substances from the diet can lead to inadequate nutrition. Therefore, it is recommended to choose an appropriate diet and seek guidance from physicians and dietitians. This is to ensure the biopsychosocial well-being of migraine patients, as strictly avoiding foods can lead to stress and decreased quality of life (26).

Although our study yielded similar findings to the literature, it is one of the rare studies where elimination was applied under the supervision of a dietitian. We wanted to emphasize that diet modification is as effective as medical treatment in our study.

The biggest limitation of our study is that the elimination diets were limited to two weeks for patients. We believe that elimination diet implementations conducted over a longer period in a clinical setting will be more successful in helping individuals identify migraine triggers and reduce disability due to migraine attacks. Further research is warranted to explore the mechanisms underlying these dietary effects and to develop tailored dietary recommendations for migraine patients.

CONCLUSION

Our study has shown that caffeine, chocolate and cheese elimination diets are clinically effective in preventing migraine attacks and improving patients' life quality. The use of these elimination diets, in addition their medical therapy, by choosing them according to their personal characteristics and their dietary habits is one of the options that can improve their life quality. However, further studies with larger sample sizes and longer follow-up periods are needed to confirm these results.

Author's Contribution

The authors declare no conflict of interest.

All authors declared their contribution to the study at all stages and approved the final version of the manuscript.

All authors declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

This research was carried out with the support of Süleyman Demirel University Scientific Research Projects Coordination Unit - Undergraduate Degree Support (Project Number: TLP-2022-8589). All stationery expenses covered by this support.

This research was orally presented in "Uludag Nöroloji Günleri" congress in Uludag/Bursa/Turkey in March 11, 2023.

REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
2. Rossi MF, Tumminello A, Marconi M, Gualano MR, Santoro PE, Malorni W, et al. Sex and gender differences in migraines: A narrative review. *Neurol Sci*.2022;43:5729-34.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*.2007;68:343-49.
4. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17:954-76.
5. Fukui PT, Gonçalves TRT, Strabelli CG, Lucchino NMFL, Matos FCi, Santos JPM et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2008;66:494-9.
6. Mollaoğlu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol*. 2013;18:984-94.
7. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache*. 2014;54:1661-9.
8. Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:81.
9. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache*. 2014;54:1670-9.
10. Blau JN. Migraine triggers: practice and theory. *Pathol Biol*. 1992;40:367-72.
11. Rockett FC, de Oliveira VR, Castro K, Chaves MLF, Perla A da S, Perry IDS. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutr Rev*. 2012;70:337-56.
12. Razeghi JS, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M. School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. *J Headache Pain*. 2019;20:106.
13. Martin VT, Vij B. Diet and headache: Part 1. *Headache*. 2016;56:1543-52.
14. Martin VT, Vij B. Diet and headache: Part 2. *Headache*. 2016;56:1553-62.
15. Zaeem Z, Zhou L, Dilli E. Headaches: A review of the role of dietary factors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:101.
16. Marcus DA, Scharff L, Turk D, Gourley LM. A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia*. 1997;17:855-62.
17. Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia*. 2007;27:304-14.
18. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: The Daisen study. *Headache*. 2004;44:8-19.
19. Bánk J, Márton S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache*. 2000;40:164-9.
20. Ulrich V, Russell MB, Jensen R, Olesen J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in non-migraineurs: a population-based study. *Pain*. 1996;67:501-6.

21. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia*. 1996;16:239-45.
22. Yadav RK, Kalita J, Misra UK. A study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010;11:44-7.
23. Xie YJ, Lin M, Wong YT, Yan L, Zhang D, Gao Y. Migraine attacks and relevant trigger factors in undergraduate nursing students in Hong Kong: A Cross-Sectional Study. *J Pain Res*. 2022;15:701-13.
24. Milde-Busch A, Blaschek A, Borggräfe I, Heinen F, Straube A, von Kries R. Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache*. 2010;50:1104-14.
25. Hagen K, Thoresen K, Stovner LJ, Zwart J-A. High dietary caffeine consumption is associated with a modest increase in headache prevalence: Results from the Head-HUNT Study. *J Headache Pain*. 2009;10:153-9.
26. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 2020;12:1658



Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşunda Kan Ürünü Transfüzyonu İlişkili İstenmeyen Reaksiyonların 5 Yıllık Retrospektif Analizi

Five-Years Retrospective Analysis of Blood Product Transfusion Related Adverse Reactions in a Tertiary Health Care Facility

Arzu Tekbil¹, Sitem Kaygusuz Soy¹, Mehmet Can Uğur²

¹ Bakırçay Üniversitesi, İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hemovijilans Birimi, İzmir, Türkiye

² Bakırçay Üniversitesi, İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Yandal Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Doğru hastaya, doğru kan ürününün uygun zamanda ve miktarda transfüzyonu hayat kurtarıcıdır. Ancak transfüzyona bağlı gelişen komplikasyonlar morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesi amacıyla hemovijilans programları geliştirilmiştir. Bu çalışmada, Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2018-2022 yılları arasında Hemovijilans Birimi tarafından kaydedilen transfüzyon ilişkili reaksiyonların retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hemovijilans Birimi'nde akut transfüzyon reaksiyonları için tutulan dosya ve bilgisayar kayıtları retrospektif incelenerek 2018-2022 yılına ait veriler kaydedildi.

Bulgular: Beş yılda toplam 35.948 eritrosit, 11.714 taze donmuş plazma (TDP), 2511 trombosit, 243 kriyopresipitat, 161 tam kan ve COVID-19 pandemisinin yaşandığı 2020-2021 yıllarında 605 immün plazma kullanılmıştı. Transfüzyon ilişkili reaksiyon prevalansı eritrosit için 100/100.000, TDP için 128/100.000 ve trombosit için 79/100.000 olarak saptandı. Toplam 36 hafif alerjik reaksiyon, 10 febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu, iki anafilaksi ve bir transfüzyon ilişkili akut akciğeri hasarı görüldü.

Sonuç: Hemovijilans programlarına olan farkındalığın artırılması, kan ürünlerinin doğru kullanılması ve transfüzyon ilişkili reaksiyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Kan ürünleri, transfüzyon, hemovijilans

Abstract

Aim: Transfusion of the right blood product to the right patient, at the appropriate time and in the amount, is life-saving. However, transfusion-related complications can cause morbidity and mortality. Hemovigilance programs have been developed to prevent these complications. This study aimed to retrospectively evaluate the transfusion-related reactions recorded by the Bakırçay University Çiğli Training and Research Hospital Hemovigilance Unit between 2018 and 2022.

Materials and Methods: The files and computer records kept for acute transfusion reactions in the Hemovigilance Unit were retrospectively examined and data for the years 2018-2022 were recorded.

Results: In five years, a total of 35.948 erythrocytes, 11.714 fresh frozen plasma (FFP), 2511 platelets, 243 cryoprecipitates, 161 whole blood and 605 immune plasmas were used in 2020-2021, when the COVID-19 pandemic occurred. The prevalence of transfusion-related reactions was determined as 100/100,000 for erythrocytes, 128/100,000 for FFP and 79/100,000 for platelets. A total of 36 mild allergic reactions, 10 febrile nonhemolytic transfusion reactions, two anaphylaxis and one transfusion-related acute lung injury were observed.

Conclusion: Increasing awareness of hemovigilance programs is important for the correct use of blood products and prevention of transfusion-related reactions.

Keywords: Blood products, transfusion, haemovigilance

Sorumlu Yazar: Mehmet Can Uğur

Bakırçay Üniversitesi, İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Yandal Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: med.can@hotmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 02.08.2023/21.04. 2024

GİRİŞ

Kan ürünü transfüzyonu, akut veya kronik kanama sonrası dokulara yeterli oksijen sunumunun sağlanması, pıhtılaşma faktörleri ve kan elemanlarının yerine koyulması için uygulanan bir doku naklidir. Doğru hastaya, doğru kan ürününün uygun zamanda ve miktarda transfüzyonu hayat kurtarıcıdır. Ancak kan ürünü transfüzyonuna bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar, zamanında uygun şekilde müdahale edilmezse mortaliteye neden olma potansiyeline sahiptir.

Transfüzyon reaksiyonları başlangıç süresi bakımından akut ve gecikmiş reaksiyonlar olarak iki gruba ayrılır (1). Akut transfüzyon reaksiyonları; alerjik transfüzyon reaksiyonları, febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları (FNHTR), akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları, anafilaktik reaksiyonlar, akut akciğer hasarı (TRALI), dolaşım yüklenmesi ve sepsistir. Gecikmiş transfüzyon reaksiyonları ise hemolitik reaksiyonlar, alloimmunizasyon, enfeksiyonlar, demir yüklenmesi ve graft versus host hastalığıdır.

Kan ürünlerinin donörlerden elde edilmesi, ayrıştırılması, saklanması ve alıcıya transfüzyonuna kadar geçen tüm süreçler, alıcıda gelişen transfüzyon reaksiyonları hemovijilans prosedürleri ile kayıt altına alınır ve değerlendirilir. Bu sayede reaksiyon sıklığını azaltmaya yönelik yöntem ve politikalar geliştirilmesi mümkün hale gelmektedir (2).

Çalışmamızda üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2018-2022 yılları arasında Hemovijilans Birimi tarafından kaydedilen transfüzyon ilişkili reaksiyonların retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Yerel Etik Kurulun 12.04.2023 tarih ve 987 no'lu onayı alındıktan sonra Hemovijilans Birimi'nde akut transfüzyon reaksiyonları için tutulan dosya ve bilgisayar kayıtları retrospektif incelenerek 2018-2022 yılına ait transfüzyon reaksiyonlarına ait veriler kaydedildi. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

BULGULAR

Beş yılda toplam 35.948 eritrosit, 11.714 taze donmuş plazma (TDP), 2511 trombosit, 243 kriyopresipitat, 161 tam kan ve COVID-19 pandemisinin yaşandığı 2020-2021 yıllarında 605 immün plazma verildi. Beş yıllık verilerde tam kan, kriyopresipitat ve immün plazma sonrası herhangi bir transfüzyon reaksiyonu saptanmadı. Kan ürünlerinin kullanım miktarları ve görülen toplam transfüzyon reaksiyonu sayılarının yıllara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yıllara göre kan ürünü kullanımı ve transfüzyon reaksiyonları

		Eritrosit	TDP	Trombosit	Kriyopresipitat	Tam Kan	İmmün Plazma
2018	Toplam Kullanım (n)	7103	2349	162	0	43	0
	Reaksiyon (n)	8	4	0	0	0	0
2019	Toplam Kullanım (n)	7156	2792	575	0	84	0
	Reaksiyon (n)	4	7	1	0	0	00
2020	Toplam Kullanım (n)	5933	1636	429	0	23	595
	Reaksiyon (n)	5	2	0	0	0	0
2021	Toplam Kullanım (n)	7219	1542	474	0	11	10
	Reaksiyon (n)	6	1	0	0	0	0
2022	Toplam Kullanım (n)	8537	3395	871	243	0	0
	Reaksiyon (n)	11	1	1	0	0	0

Karşılaşılan transfüzyon reaksiyonlarının kan ürünlerine göre dağılımı ve sıklığı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Transfüzyon reaksiyonlarının kan ürünlerine göre dağılımı (TDP: taze donmuş plazma, FNHTR: febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları, TRALI: akut akciğer hasarı)

	Eritrosit (n, %)	TDP (n, %)	Trombosit (n, %)
Hafif Alerjik Reaksiyon	21, 0.050	13, 0.11	2, 0.07
FNHTR	8, 0.020	2, 0.017	0
Anafilaksi	2, 0.005	0	0
TRALI	1, 0.002	0	0
Tanımlanamamış	4, 0.011	0	0
Toplam	36, 0.100	15, 0.128	2, 0.079

Tanımlanamamış reaksiyonların tamamı eritrosit transfüzyonu ile görüldü. Bu reaksiyonları gösteren hastaların ikisi dispne, biri ellerde kasılma ve biri de konuşma güçlüğü ile başvurdu. Dispne görülen iki hastada klinik bulgular TRALI ve anafilaksiyi desteklemekteydi. Konuşma güçlüğü ve ellerde kasılma görülen hastaların ise reaksiyon sonrası görülen elektrolit değerleri normaldi ve başka nörolojik semptomu yoktu. Dört hastada da destek tedavi ve izlem sonrası reaksiyonlar sekelsiz iyileşti.

TARTIŞMA

Akut transfüzyon reaksiyonları, hafif semptomlardan hayatı tehdit edici reaksiyonlara kadar geniş bir yelpazede seyreder. Karşılaşılan semptomların bir transfüzyon reaksiyonuna bağlı olup olmadığı kolayca anlaşılamayabilir. Çünkü ciddi transfüzyon reaksiyonları dahi ateş, titreme, döküntü gibi nonspesifik semptomlarla başlar. Ayrıca transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda genellikle transfüzyon reaksiyonunu taklit edebilecek komplike klinik tablolar mevcuttur. Bu nedenle şüpheli hastalar hızla değerlendirilmeli ve olası bir transfüzyon reaksiyonunun seyri ilerlemeden gerekli tedavi başlanmalıdır (3).

Alerjik transfüzyon reaksiyonları oldukça yaygın görülür. Farklı çalışmalarda %1-3 arasında olduğu bildirilmiştir (4,5). Genellikle basit döküntü ve kaşıntı ile seyreder. En yaygın nedeni hasta ve kan ürünü arasında meydana gelen antijen-antikor etkileşimidir. Hayatı tehdit eden başka alerjik semptomlar eşlik etmediği sürece transfüzyona devam edilmesi için bir kontrendikasyon yoktur. Ancak nadiren anafilaktik bir tabloya ilerleyebilir. Transfüzyon ilişkili anafilaksi sıklığı 2-8/100.000’dir ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi verilerine göre %7 oranında bir mortaliteye sahiptir (6,7).

Transfüzyon başlangıcına göre ateşte 1 °C artış olması FNHTR olarak tanımlanır. Bu, en yaygın transfüzyon reaksiyonlarından biri olup sıklığı %1’dir (8,9). Ateş yüksekliğine sıklıkla titreme atakları da eşlik eder ancak diğer sistemik semptomlar beklenmez. Ateşe neden olabilecek enfeksiyon gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. Tedavide genellikle asetaminofen semptomatik olarak kullanılır.

Ateş ile seyredilen diğer bir transfüzyon reaksiyonu ise anti-HLA veya anti-nötrofil antikorlarının, akut akciğer hasarına neden olduğu TRALI’dir. Doğru tanı koyulmasındaki zorluklar nedeniyle görülme sıklığı tartışmalıdır. Ancak farklı çalışmalarda sıklığı 8-25/100.000 olarak bildirilmektedir (10-11). Klinik bulgularda temel ayırt edici semptom dispnedir. Ateş ve titreme gibi diğer nonspesifik semptomlar eşlik edebilir. Tedavi stratejisi destek tedaviye dayanır. Gerekliğinde invaziv veya non-invaziv ventilasyonla oksijenizasyonun sağlanması esastır.

Çalışmamızda transfüzyon ilişkili reaksiyon prevalansı; eritrosit için 100/100.000, TDP için 128/100.000 ve trombosit için 79/100.000 olarak saptandı. Gelişmiş ülkelerin hemovijilans verileri ile karşılaştırıldığında bu oranın oldukça düşük olduğu görüldü. Bu farkın en önemli nedenlerinden birisinin, karşılaşılan reaksiyonların hemovijilans birimimize eksik bildirilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda yıllara göre dağılım incelendiğinde 2020 ve 2021 yıllarında karşılaşılan reaksiyonların diğer yıllara göre daha düşük olduğu görüldü. Bu durum, COVID-19 pandemisi süresince sağlık personelinin ilgi odağının diğer nedenlere yönelmesi ve reaksiyon bildirimlerinin eksik yapılmasıyla açıklanabilmektedir. Reaksiyon sayılarındaki 2022 yılında görülen bu artışın nedeninin hemovijilans birimimizin, hastane genelindeki eğitim faaliyetlerinin de etkisiyle, reaksiyonların tanınması ve bildirilmesi konusundaki farkındalığın artması ile ilişkilendirildi.

SONUÇ

Transfüzyonun morbidite ve mortaliteye neden olabilen komplikasyonlarından korunmak amacıyla tüm dünyada hemovijilans çalışmalarına verilen önem artmaktadır. Özellikle kan ürünlerini nispeten daha sık kullanan branşlarda hekimlerin bu hemovijilans programlarına dikkatlerini çekmek komplikasyonların azaltılması için önemlidir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Wang Y, Sun W, Wang X, Ren X, Gao A, Li M, et al. Comparison of transfusion reactions in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29842.
2. Pektaş G, Çetin D. Transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyonların 7 yıllık retrospektif analizi: Tek merkez deneyimi. *Abant Med J*. 2021;10:47-54.
3. Pawar A, Chatterjee T, Mallhi RS, Biswas AK, Dimri U. Non infectious complications related to blood transfusion: An 11 years retrospective analysis in a tertiary care hospital. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32:292-8.
4. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM et al. Biomedical excellence for safer transfusion (BEST) collaborative. transfusion reactions: Prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2016;388:2825-36.
5. Savage WJ. Transfusion reactions. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:619-34.
6. Mazzei CA, Popovsky MA, Kopko PM. Noninfectious complications of blood transfusion. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, editors. *Technical Manual 18th ed*. AABB;2014.p.667,678-9.
7. <https://www.fda.gov/media/147628/download> (Accessed on December 22, 2021).
8. Chang CC, Lee TC, Su MJ, Lin HC, Cheng FY, Chen YT et al. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction. *Oncotarget*. 2017;9:4385-94.
9. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood*. 2019;133:1831-39.
10. Finlay HE, Cassorla L, Feiner J, Toy P. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 2005;124:601-9.
11. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R et al. TRALI Study Group. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood*. 2012;119:1757-67.



Anevrizmal Kemik Kisti Tedavisinde Küretaj ve Grefonaj Eşliğinde Yeni Kimyasal Koterizasyon Tekniği: Formaldehit ve Metanol Adjuvan Terapisi

A New Chemical Coterization Technique Accompanied by Curettage and Grafting in the Treatment of Aneurysmal Bone Cyst: Formaldehyde and Methanol Adjuvan Therapy

Volkan Taşdemir¹, Ahmet Kaya^{2,3}, Mustafa İncesu²

¹Konya Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Konya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada; Anevrizmal kemik kisti (AKK) cerrahisinde, küretaj ve grefonaj işlemi ile kombine olarak uygulanan ve maliyeti düşük olan formaldehit ve metanol lokal tedavilerinin nüks oranının literatürde tanımlanmış diğer tedaviler ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2009-2013 yılları arasında, histopatolojik olarak AKK tanısı konup opere olmuş 32 hasta retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya alınan hastaların tamamında, küretaj işlemi takiben sırasıyla beşer dakika formaldehit ve metanol ile kimyasal koterizasyon sonrası grefonaj işlemi aynı cerrahi ekip tarafından uygulandı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, takip süreleri, lezyonun anatomik bölgeleri, Capanna sınıflamasına göre radyolojik ve klinik olarak nüks varlığı belirlenmiş olup, literatürde yer alan diğer modaliteler ile nüks oranı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 18'i (%56) kadındı, 26'sı (%81) 18 yaşın altındaydı ve 17'sinde (%53) tümöral yerleşim alt ekstremitededeydi. Ortalama takip süresi 24,2 (18-64) aydı. Nüks görülen hastaların tamamı (n=4) Capanna sınıflaması tip 2'ydi (p=.334) ve olguların tamamının 20 yaş altı oldukları görüldü. Üç (%75) hastada nüks tedavi sonrası ilk yıl içinde gerçekleşti. Nüks gelişen hastaların üçünde kitle humerus proksimal lokalizasyonlu oldu.

Sonuç: Anevrizmal kemik kisti tedavisinde nüks oranını azaltmak amaçlı küretaj işlemine ek bir adjuvan terapinin eklenmesi önerilmektedir. Formaldehit ile metanol düşük maliyetli ajanlar olduğundan ve nüks oranını diğer adjuvan terapiler ile benzer şekilde düşürdüğünden AKK tedavisinde uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Anevrizmal kemik kistleri; benign kemik kistleri; kemik tümörü, küretaj

Abstract

Aim: This study aimed to compare the recurrence rate of low-cost formaldehyde and methanol local treatments, which are applied in combination with curettage and grafting in aneurysmal bone cyst (ABC) surgery, with other treatments described in the literature.

Materials and Methods: Thirty-two patients who were histopathologically diagnosed with ACC and operated on in our clinic between 2009 and 2013 were retrospectively screened. All of the patients who included in the study, following the curettage procedure, chemical cauterization with formaldehyde/methanol for five minutes and grafting was performed by the same surgical team. The gender, age, follow up period of the patients, anatomical region of the lesion, radiological and clinical recurrence according to the Capanna classification were determined compared with other modalities in the literature in terms of recurrence rate.

Results: Eighteen (%56) of the patients included in the study were female, 26 (%81) were under 18 age, 17 (%53) had tumoral localization at lower extremities. The mean follow up period was 24.2 (18-64) months. All of the patients with relapse (n=4) were Capanna classification type 2 (p=.334) and were below 20 years of age, Recurrence occurred in the three (%75) patients with in the first year of the treatment which was located proximal humerus in three patients who developed recurrence.

Conclusion: In order to reduce the recurrence rate in the treatment of ABC, it is recommended to add an additional adjuvant therapy to the curettage procedure. It was concluded that formaldehyde and methanol reduces the recurrence risks and are applicable in the treatment of ABCs due to their low cost and similar effects like other adjuvant treatments.

Keywords: Aneurysmal bone cyst; benign bone cysts; bone tumors; curettage

GİRİŞ

Anevrizmal kemik kistleri (AKK) ilk defa 1942'de diğer kemik lezyonlarından ayrılarak Jaffe ve Lichtenstein tarafından tanımlanmıştır. İlk başta bu lezyonlara bu araştırmacıların adı verilmiş, daha sonra Jaffe bu lezyonların karakterinin kistten daha ziyade anevrizmaya benzediği için anevrizmal ismini vermiştir (1,2). Kadınlarda erkeklerden biraz daha fazla ve 10-20 yaş arası daha sık görülür. Anevrizmal kemik kistlerinin oluşumunda en çok kabul gören teori; kemiğin o bölgedeki damarsal yapılarının varyasyonu veya hemodinamik değişiklikleri nedeniyle kistin oluştuğudur (3).

Görüntüleme yöntemi olarak direk grafi, manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) en sık kullanılır. Manyetik rezonans görüntülemeye sıvı-sıvı seviyelerinin görülmesi, direk grafide bal peteği görünümü patognomonik olmasa da tanı koymada yardımcı olur (4,5). Kesin tanı biyopsi ile histopatolojik inceleme ile koyulur.

Capanna ve ark. beş morfolojik alt gruba göre sınıflama yapmışlar. Tip I lezyonlar; santralde yerleşmiş ve hiçbir şekilde dışarıya ekspansiyon olmamışlardır. Tip II lezyonlar; tüm kemik segmentinde ekspansiyon ve kortikal incelleme yapar. Tip III lezyonlar; tipik olarak metafizel ekzantrik ve tek korteks tutulumudur. Tip IV lezyonlar; subperiosteal büyüme ile kemikten uzağa ekspansiyon olur. Tip V lezyonlarda kortikal yıkım şiddetli ve periferik büyüme hızlıdır (6).

Anevrizmal kemik kistleri, lokal agresif, nüks oranı yüksek ve patolojik kırığa sebep olması nedeniyle birçok tedavi modalitesi denenmiştir. En sık kullanılan tedavi yöntemleri küretaj ve greftleme, kriyoterapi, radyoterapi, perkütan enjeksiyon, sementleme, selektif embolizasyon, yüksek hızlı burr ve geniş rezeksiyon olarak tanımlanmıştır (7).

Bu çalışmada agresif seyri nedeniyle nüks oranı yüksek olan ve tedavisinde literatürde birçok adjuvan terapi tanımlanan AKK'nin düşük maliyetli formol ve alkol yıkama terapisi ile hastalarda düşük nüks ve yüksek kür oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma; yerel etik kurulun 20.11.2023 tarih ve 2023/10-01 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Bu araştırmada; 2009-2013 yılları arasında, ekstremite yerleşimli tümöral lezyonla kliniğimize başvuru opere edilen hastalar (n=346) retrospektif olarak taranmıştır. Dışlama kriterleri olarak; malign kemik ve yumuşak doku lezyonları (n=78), AKK dışı benign osseöz lezyonlar (n=168), benign yumuşak doku lezyonları (n=56), en az 18 aylık süreyle takibe gelmeyen hastalar (n=12) olarak belirlendi. Hastaların tamamında histopatolojik olarak AK tanısı mevcuttu. Çalışmaya

alınan hastaların (n=32) (%9) tamamında, küretaj işlemini takiben sırasıyla beşer dakika formaldehit ve metanol ile kist kavitesinin sırayla doldurularak kimyasal koterizasyon sonrası grefonaj işlemi aynı cerrahi ekip tarafından uygulandı.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, takip süreleri, lezyonun anatomik bölgeleri, Capanna sınıflamasına göre radyolojik ve klinik olarak nüks varlığı belirlendi ve literatürde yer alan diğer modaliteler ile nüks oranı açısından karşılaştırıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare analizi kullanıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde AKK tanısıyla 32 hasta, geriye dönük olarak çalışmaya alındı. Bütün hastaların histopatolojik tanıları jam-shıdı ve frozen ile koyuldu. Hastaların 18'i kadın, 14'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 14 (3-38) olup %81'i (26) on sekiz yaşın altındaydı. 15 hastada (%46,8) üst ekstremite, 17 hastada (%53,2) alt ekstremite tutulmuştu. Pelvis ve vertebra tutulumuna rastlanmadı. Otuz iki hastanın tamamı küretaj, greftleme, formol/alkol adjuvan terapisi ile tedavi edildi. Ortalama takip süremiz 24,2 (9-64) aydı. Hastaların hepsi primer AKK idi.

Hastaların hepsi aynı cerrahi ekip tarafınca opere edildi. Otuz iki hastanın 24 tanesi (%75) ağrı ve şişlik şikayetiyle, sekiz tanesi (%25) patolojik kırık tanısıyla yatırıldı. Patolojik kırık daha çok üst ekstremite tutulumlu hastalarda görüldü (%62).

Bütün hastalara küretaj, formol ve alkol terapisi ve greftleme uygulandı. Hiçbir hastada allerjik reaksiyon ve yara yeri enfeksiyonu görülmedi. İki hasta dışında bütün hastalar alçı atel ile takip edildi. Ortalama takip süresi 24.2 aydı. 28 hastada tam iyileşme görüldü (%87.5). Hastaların ekstremite muayenelerinde nörolojik probleme rastlanmadı. Kallus formasyonunun görülmesi ve ağrı olmayışı ile atel kullanımını sonlandırıldı. Nüks gözlenen dört (%12.5) hasta Capanna sınıflaması tip 2'ydi (p:0.334).

Nükslerin birisi hariç diğerleri ilk bir yıl içinde gerçekleşti. Nükslerin %75 i humerus AKK'lerinde görüldü. Nüks gözlenen hastaların tamamı 20 yaş altı çocuklardı (ortalama yaş 9).

Sekiz patolojik kırık tanı hastanın iki tanesinde nüks gözlendi (p:0.217). Nüks ile patolojik kırık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Anevrizmal kemik kistleri en sık 2.dekatta görülür. Tüm tümörlerin %1'ini oluşturur. Tüm iskelet sisteminde görülebilmemesine karşın en sık uzun kemiklerde görülür. Kadınlarda erkeklere nazaran biraz daha sık görülür. Çalışmamızda kadın/erkek oranı literatür ile uyumlu yaş ortalaması ise daha yüksek idi (Tablo 1).

Tablo 1. Literatür taraması; kadın/erkek oranı yaş dağılımı

Literatür	Kadın	Erkek	Ortalama Yaş
Ramirez	23	14	9.8
Bollini	14	13	10
Arlet	15	13	9.1
Dormans	17	9	11.2
Carlson	17	8	10.5
Epeldequi	8	6	11.2
Çalışmamız	18	14	14

Anevrizmal kemik kisti benign özellikler gösteren tümör benzeri lezyonlar grubuna girmesine karşın klinik ve radyolojik prezentasyonu son derece agresiftir. Yetersiz ve eksik tedavi sonucu nüks oranı yüksektir. Tedavide amaç ekstremitte fonksiyonunu korumak ve nüks oranını azaltmaktır. Nüks oranını azaltmak ve hastayı ikincil cerrahi işlemlerden, nüksten korumak için hastanın klinik ve radyolojik bulguları çok iyi değerlendirilmelidir. Histopatolojik tanı koymadan cerrahi prosedüre başlanmamalıdır. Anevrizmal kemik kistin literatürde tanımlanan

birçok tedavi yöntemi vardır. Bu tedaviler arasında nüks oranı en düşük olan tedaviler; radikal rezeksiyon, kriyoterapi ve adjuvan radyoterapi destekleridir.

Blok rezeksiyon dışında diğer tedavi yöntemlerinde nüks mevcuttur. Nüks oranı en düşük cerrahi tekniktir. Bununla beraber morbiditesinin yüksek olması ve ekstremitte fonksiyonlarını kötü etkilemesi nedeniyle ilk başvuru teknik olmamıştır.

Toplamda 108 hastayı kapsayan Campannacci, Arlet, Bollini, Vergel de Dios, Gibbs, Biesecker, Farsetti tarafınca yapılan çalışmalarda nüks görülmediği bildirilmiştir (1,8,9,13-16). Fibula başı, klavikula, pubis gibi fonksiyonel problem yaratmayacak yerlerde uygulanabilir.

Kriyoterapi ile nüks oranı düşük olmasına rağmen kırık, osteomyelit, osteonekroz, yumuşak doku nekrozu, nörovasküler hasar gibi komplikasyonlarının görülebileceği nedeniyle kullanımı çok yaygın değildir. Sıvı nitrojenin kullanılması ve muhafazası zordur. Schreuder çalışmasında 27 hastada bir nüks görüldüğünü (%3.7) bildirmiştir (17). Marcove kriyoterapi uyguladığı 51 hastanın dokuzunda nüks geliştiğini (%17.6) bildirmiştir (18).

Radyoterapi, büyüme plağı üzerindeki olumsuz etkisi ve sekonder malignitelere sebep olabileceği için ancak bir alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır. Literatürde küretaj sonrası radyoterapi ve yalnız radyoterapi uygulamaları mevcuttur (1,13). Literatür verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Literatür taraması; adjuvan tedavi sonrası nüks oranları

Literatür	Hasta Sayısı	Nüks Sayısı	Nüks Oranı
Küretaj ve Greftleme	669	205	%30
Küretaj ve Sementleme	55	11	%20
Küretaj ve Cryoterapi	85	11	%12.9
Küretaj ve Radyoterapi	37	5	%13.5
Küretaj ve High Speed Burr	78	12	%15.3
Marjinal veya Geniş Eksizyon	175	7	%4
Perkütan Ethibloc	83	31	%26
Çalışmamız	32	4	%12.5

Çalışmamızda formol ve alkol adjuvan terapisinin gözlem süresi kısa olmakla birlikte fizisler üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi görülmedi. Radyoterapi sonucu görülebilecek sekonder malignite tespit edilmedi.

Uygulanan adjuvan tedavi sonucu perkütan enjeksiyonlar sonrası görülen lokal ağrı, enflamasyon, aseptik apse ve fistül gözlenmedi. Nüks oranı ciddi morbidite oluşturan blok rezeksiyon ve kriyoterapinin üzerinde olmasına rağmen ekstremitte fonksiyonel

sonuçlarının daha iyi olması ve morbiditesinin az olması nedeniyle formol ve alkol adjuvan terapisini daha avantajlı kılmaktadır. Çimentolama sonrası görülen nüks vakalarının revizyon ameliyatlarında kemik stoğundaki kayıp ekstremitte fonksiyonlarını kötü etkilemektedir. Çalışmamızda görülen nüks vakaların revizyon operasyonlarında kemik stoğunda azalma da görülmedi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezde yapılması ve hasta sayısının yüksek olmamasıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda ve literatürde nüks için en önemli faktör hastanın yaşı olduğu için 20 yaş altı hastalarda daha dikkatli olunmalı ve aile nüks için bilgilendirilmelidir. Çalışmamızda nükslerin tamamı Capanna tip 2 lerde gözüktüğü için istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tüm metafizin tutulum gösterdiği lezyonlarda küretaj ve greftleme yaparken daha dikkatli olunmalıdır. Sadece küretaj ve greftleme yapılan olgularda nüks oranı yüksek olduğu için tedaviye adjuvan terapi mutlaka eklenmelidir. Formol ve alkol maliyetleri düşük olan solusyonlardır. Bulundurma ve saklama koşulları zor değildir. Aneurizmal kemik kistinde adjuvan terapi olarak kullanılması nüks oranını kabul edilebilir seviyelere indirmektedir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayımlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

Çalışma; Kemik ve Eklem Kongresi'nde (3-6 Mayıs 2023, Antalya/Türkiye) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Campanacci M. Aneurysmal bone cyst. In: Campanacci M (editor): Bone and soft tissue tumors. 2nd ed. New-York: springer- verlag; 1999, pp 813-40.
2. Cottalorda J, Kohler R, Sales de Gauzy J, Chotel F, Mazda K, Lefort G, et al. Epidemiology of aneurysmal bone cyst in children: a multicenter study and literature review. *J Pediatr Orthop B.* 2004;13:389-94.
3. Ramírez AR, Stanton RP. Aneurysmal bone cyst in 29 children. *J Pediatr Orthop.* 2002;22:533-9.
4. Berger FH, Verstraete KL, Gooding CA, Lang P. MR imaging of musculoskeletal neoplasm. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000;8:929-51.
5. Stoller DW. Magnetic resonance imaging in orthopaedics and sports medicine. 2nd ed. Lippincott-Raven, 1997.
6. Capanna R, Bettelli G, Biagini R, Ruggieri P, Bertoni F, Campanacci M. Aneurysmal cysts of long bones. *Ital J Orthop Traumatol.* 1985;11:409-17.
7. Cottalorda J, Bourelle S. Modern concepts of primary aneurysmal bone cyst. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127:105-14.
8. Arlet V, Rigault P, Padovani JP, Mallet JF, Finidori G, Touzet P. Le kyste anévrysmal des os chez l'enfant. Etude de 28 cas [Aneurysmal bone cysts in children. Study of 28 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1987;73:337-48.
9. Bollini G, Jouve JL, Cottalorda J, Petit P, Panuel M, Jacquemier M. Aneurysmal bone cyst in children: analysis of twenty-seven patients. *J Pediatr Orthop B.* 1998;7:274-85.
10. Dormans JP, Hanna BG, Johnston DR, Khurana JS. Surgical treatment and recurrence rate of aneurysmal bone cysts in children. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;421:205-11.
11. Carlson DH, Wilkinson RH Bhakkaviziam A. Aneurysmal bone cysts in Children. *Am J Roentgenol* 1972;116:644-50.
12. Epeldegui Torre T. Aneurysmal bone cyst. In: Bone tumors in children and adolescents. *Mapfre Medicina* 1997;8(suppl I):160-5.
13. Vergel De Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer.* 1992;69:2921-31.
14. Gibbs CP Jr, Hefele MC, Peabody TD, Montag AG, Aithal V, Simon MA. Aneurysmal bone cyst of the extremities. Factors related to local recurrence after curettage with a high-speed burr. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:1671-8.
15. Biesecker JL, Marcove RC, Huvos AG, Miké V. Aneurysmal bone cysts. A clinicopathologic study of 66 cases. *Cancer.* 1970;26:615-25.
16. Farsetti P, Tudisco C, Rosa M, Pentimalli G, Ippolito E. Aneurysmal bone cyst. Long-term follow-up of 20 cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1990;109:221-3.
17. Schreuder HW, Veth RP, Pruszczynski M, Lemmens JA, Koops HS, Molenaar WM. Aneurysmal bone cysts treated by curettage, cryotherapy and bone grafting. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:20-5.
18. Marcove RC, Sheth DS, Takemoto S, Healey JH. The treatment of aneurysmal bone cyst. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;311:157-63.



Yenidoğan Hiperbilirubinemisinde Kan Değişimi: 5 Yıllık Deneyimimiz

Exchange Transfusion in Hyperbilirubinemia: 5 Years Experience

Oğuz Han Kalkanlı¹, Senem Alkan Özdemir^{1,2}, Şebnem Çalkavur¹, Tülin Gökmen Yıldırım^{1,2}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yenidoğan sarılığı genellikle fizyolojik bir durum olmakla birlikte nadiren yüksek bilirubin düzeyine bağlı olarak akut veya kronik bilirubin ensefalopatisine neden olabilir. Çalışmamızdaki amaç yenidoğan dönemindeki hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılan hastalarla ilgili klinik deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2017 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında, yenidoğan yoğunbakım kliniğinde yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeniyle kan değişimi yapılan ve ≥ 35 gestasyonel hafta yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 45 yenidoğanda 47 defa kan değişimi saptandı. Hastaların ortalama gestasyonel haftası 38.2 (± 1.4) hafta, doğum ağırlığı 3290 (± 480) g ve hastaneye ortalama başvuru süresi postnatal 3.6 (± 2.1) gündü. Kan değişim süresi ortalama 86.6 (± 23.4) dakika olup en sık kan değişim nedeni AB0 kan grubu uygunsuzluğuna (%24.4) bağlıydı. Hastaların 13'ünde hiperbilirubinemi nedeni tespit edilemedi. Kan değişimine bağlı en sık komplikasyon trombositopeni (%95.5), sonrasında hiperglisemi (%86.4) olarak gözlemlendi. Başvuru anında hastaların %6.6'sında orta ve ileri derecede akut bilirubin ensefalopatisi gözlenmesine rağmen sonraki dönem izlemlerde %17.7'sinde kronik bilirubin ensefalopatisi izlendi. Kan değişimine bağlı mortalite görülmedi.

Sonuç: Yenidoğanın ciddi hiperbilirubinemisinde bilirubin ensefalopatisi hastaların büyük bir çoğunluğunda ilk başvuru anında gözlenmeyebilir. Kan değişim her ne kadar serum bilirubin düzeyini hızlı bir şekilde düşürse de kronik bilirubin ensefalopatisi ileri dönemde gözlenebilir.

Anahtar sözcükler: Bilirubin ensefalopatisi; hiperbilirubinemi; kan değişimi; yenidoğan

Abstract

Aim: Most jaundice is benign, but because of the potential toxicity of bilirubin, newborn infants must be monitored to identify those who might develop severe hyperbilirubinemia and in rare cases acute and chronic bilirubin encephalopathy. The aim of our study was to describe our clinical experience in exchange transfusion in the treatment of severe neonatal hyperbilirubinemia.

Materials and Methods: The clinical data and examination results of severe neonatal hyperbilirubinemia in neonates with ≥ 35 gestational weeks treated by exchange transfusion from January 2017 to August 2022 at newborn intensive care unit were analyzed retrospectively.

Results: Exchange transfusion was performed 47 times in a total of 45 neonates. Most of the patients (55.6%) were female, mean gestational age was 38.2 (± 1.4) weeks, mean birth weight was 3290 (± 480) g. respectively. The mean age of admission to hospital was 3.6 (± 2.1) days. Mean duration of exchange transfusion was 86.6 (± 23.4) minutes. Although the most common cause of is AB0 incompatibility (24,4%), the cause could not be determined in 13 patients (28,9%). The most common complications after exchange transfusion were thrombocytopenia (95,5%) and hyperglycemia (86,4%). Although moderate to advanced acute bilirubin encephalopathy hyperbilirubinemia was observed in three neonates (6.6%) at the time of hospital administration, chronic bilirubin encephalopathy was observed in 17.7% (n=8) of the patients in follow-up. No exchange transfusion related mortality was documented.

Conclusion: Acute bilirubin encephalopathy may not be observed in the majority of newborns at the time of initial presentation in severe hyperbilirubinemia. Although exchange transfusion rapidly reduces serum bilirubin levels, chronic bilirubin encephalopathy may still be observed in some cases.

Keywords: Bilirubin encephalopathy; hyperbilirubinemia; exchange transfusion; newborn

Sorumlu Yazar: Oğuz Han Kalkanlı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş ve Kabul Tarihi: 21.02. 2024/22.05.2024

GİRİŞ

Yenidoğan sarılığı postnatal ilk bir haftada sıklıkla görülür. Bu yenidoğanların yaklaşık %2-16'sında, kan değişimi sınırında total serum bilirubin (TSB) düzeyi yükselir (1,2). Yüksek TSB erken dönemde müdahale edilmezse santral sinir sisteminde geri dönüşsüz hasara neden olabilir. Hiperbilirubinemi için risk altında olan yenidoğanların (izoimmün hemolitik hastalık, Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği gibi) erken dönemde tespit edilip müdahale edilmesi ile hiperbilirubinemiye bağlı sekel ve ölüm riski azalır (3). Kan değişimi ilk olarak 1940'lı yıllarda Rh uygunsuzluğuna bağlı kernikterus vakalarının önlenmesi amacıyla uygulanmış, takip eden yıllarda ciddi hiperbilirubinemi tedavisi için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (4,5). Kan değişimi ile yenidoğanda bulunan yüksek TSB ve/veya aneden geçen antikörler alınarak yerine taze donör kanı verilir. Ciddi hiperbilirubinemi vakalarında kan değişimi her ne kadar ilk seçenek tedavi yöntemi olsa da ciddi komplikasyonlara (trombositopeni, tromboz, apne gibi) neden olabilen girişimsel bir uygulama olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (6-10).

Yenidoğan sarılığı için alternatif tedaviler geliştirilip (fototerapi, intravenöz immünglobülin gibi) kan değişimi ile TSB düzeyi hızlıca düşürülse de hiperbilirubinemiye bağlı akut ve/veya kronik komplikasyonlar günümüzde hala görülmektedir. Yüksek TSB'nin en önemli komplikasyonu, geri dönüşsüz sinir hasarına bağlı, sinirsel işitme kaybı ve serebral palsi'dir (11-13). Hiperbilirubinemi sonucu kan değişimi yapılan 132 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %9.8'inde akut bilirubin ensefalopatisinin (ABE) geliştiği bildirilmiştir (14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kan değişimi yapılan 306 yenidoğanın 17'sinde kernikterus geliştiği ve bu hastaların %64.7'sinin başvuru TSB düzeyinin ≥ 30 mg/dl olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmamızda amacımız; kan değişimi yapılan yenidoğanlardaki etiyolojik faktörleri saptamak, kan değişimine bağlı komplikasyonları belirlemek ve kan değişimi yapılan hiperbilirubinemi hastalarının akut ve kronik dönem etkilerini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma; yerel etik kurulu onamı alındıktan sonra (protokol no: 2022/769). Ocak 2017 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında, yenidoğan yoğunbakım kliniğininde yatan, yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeniyle kan değişimi yapılan ve ≥ 35 gestasyonel hafta olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Doğum haftası < 35 hafta olan, hiperbilirubinemi dışında kan değişimi yapılan (polisitemi, sepsis, anemi gibi), doğumsal metabolik veya genetik hastalığı olan ve tıbbi

kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, hastaneye başvuru yaşı ve ağırlığı, başvuru anındaki bilirubininin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) skoru, kan değişimine kadar geçen süre ve kan değişim süresi, kan değişimi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, kan değişimine bağlı komplikasyonlar, hiperbilirubinemiye bağlı uzun dönem komplikasyonları kayıt altına alındı. **Kan değişimi:** Ciddi hiperbilirubinemiye bağlı kan değişim endikasyonlarının belirlenmesinde Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2004 yılındaki kılavuzu baz alındı (15). Kan değişimi yenidoğan yandal asistanı ya da uzmanı tarafından yapıldı. İşlem öncesi hasta ve aneden alınan kan örnekleri, kan bankasında analiz edilerek, cross uyumlu olacak şekilde 450 cc tam kan hazırlandı. Kan değişimi; umbilikal vene takılan 7 Fr umbilikal venöz katater (UVK) ile çift hacim (160 cc/kg) olacak şekilde, al-ver yöntemi ile yapıldı. 3 cc/kg kan yaklaşık 1 dk içerisinde hastadan alınıp 3 cc/kg ısıtılmış, taze donör kanı hastaya 1 dk içerisinde verildi. Kan değişimi sırasında hasta monitörize edildi. Kan değişimi 60-120 dk içerisinde sonlandı. Kan değişimi öncesi ve sonrası hastadan hemogram, glukoz, üre, kreatinin, serum elektrolitleri, ALT, AST, albümin, CRP, G6PD, T4 ve TSH (postnatal gün ≥ 5 ise) tetkikleri alındı.

Tanımlamalar: Patolojik kilo kaybı; başvuru anında kilo kaybı $\geq 10\%$. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği; G6PD aktivitesi < 1 U/g hgb. Retikülositoz; retikülosit sayısı $\geq 6\%$. Anemi; başvuru hemoglobin düzeyi < 12 g/dl. Lökopeni; lökosit sayısı $\leq 5000/\text{mm}^3$. Trombositopeni; trombosit sayısı $\leq 150.000/\text{mm}^3$. Hiperglisemi; serum glukoz ≥ 150 mg/dl. Hipernatremi; serum sodyum > 145 mmol/L. Hipokalsemi; serum kalsiyum ≤ 7 mg/dl. Katater malpozisyonu; umbilikal ven kataterinin, umbilikal ven dışında yerleşimi (portal veya hepatik ven). Kan değişimine bağlı akut komplikasyon; kan değişimi sonrası ilk üç gün içerisinde gelişen biyokimyasal, hematolojik ve/veya vasküler komplikasyon. Akut bilirubin ensefalopatisi; yenidoğanların yaşamlarının ilk haftasında yüksek bilirubin nörotoksitesine bağlı görülen bulgular (laterji, hiper-hipotoni, zayıf emme, tiz sesli ağlama, tekrarlayan apne, opistotonus, retrokollis, nöbet). BIND skoru 4-6; orta derece ABE. Kronik bilirubin ensefalopatisi (KBE): yüksek bilirubin nörotoksitesine bağlı görülen kalıcı bulgular (serebral palsi, sinirsel işitme kaybı, bakış paralizisi, dental enamel hipoplazi). BIND skoru 7-9; ileri derece ABE. Minör kan grubu uygunsuzluğu; yenidoğan eritrosit yüzeyinde bulunan C, c, E, e, CW ve Kell antijenlerine karşı gelişen maternal antikör varlığı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 21.0 (IBM, Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Normallliği

sağlayan ölçümlerin iki gruplu değişkenlere göre farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi için t testi; normalliği sağlamayanların iki gruplu değişkenlere göre farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise Ki-kare testi ile analiz edildi. Kantitatif değişkenler tablolarda \pm standart sapma (SD) anlamındadır. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven aralığında incelendi, p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2017 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında yenidoğan yoğunbakım ünitemizde toplam 2345 yenidoğan sarılık tanısıyla izlendi. Bu hastaların 45'ine (%1.9) ciddi hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapıldı. Toplam 45 yenidoğana 47 defa kan değişimi (iki hastaya iki defa) yapıldı. Hastaların ortalama gestasyonel haftası 38.2 (\pm 1.4), ortalama doğum ağırlığı 3290 (\pm 480) g ve hastaneye başvuru süresi postnatal 3.6 (\pm 2.1) gündü. Vakaların %44.4'ü erkek cinsiyetteydi. Hastaların başvuru anındaki ortalama kilo kaybı %7.7 (\pm 6.9) iken 13 hastanın kilo kaybı >%10 idi. Başvuru anındaki ortalama TSB düzeyi 30.8 (\pm 10.6) mg/dl, 25 yenidoğanın TSB düzeyi ise \geq 30 mg/dl idi.

En sık kan değişim nedeni kan grubu uygunsuzluklarına bağlı hemolitik sarılık (%66.6) olarak gözlemlendi. Kan değişimi yapılan hastaların %28.9'unda neden tespit edilemedi. Hemolitik nedenlerden en sık AB0 uygunsuzluğu (%24.4), sonrasında Rh uygunsuzluğuna (%20) bağlı kan değişimi yapıldı. Hemolitik sarılığa bağlı kan değişimi yapılan hastaların %26,6'sında (n=30) başlangıç anında anemi mevcut iken bu hastaların %43,3'ünde retikülositoz ve %63.3'ünde direk coombs pozitif saptandı. Rh uygunsuzluğuna bağlı kan değişimi yapılan yenidoğanların %54,5'ine maternal anti-D immünglobülin profilaksisinin yapılmış olduğu görüldü. Kan değişimi yapılan hastaların %77.7'sinde TSB/albumin oranı \geq 6.8 idi. Kan değişimi öncesi hastaların %53.3'ünde ciddi hiperbilirubinemi (TSB \geq 30 mg/dl) mevcuttu. Kan değişimi yapılan yenidoğanların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hemolitik sarılığa bağlı kan değişimi yapılan hastaların %26.6'sına işlem öncesi, %20'sine ise işlem sonrası IVIG verildi. Başvuru anında yenidoğanların ortalama kilo kaybı %7.7 iken %28.8'inde patolojik kilo kaybı mevcuttu.

Tablo 1. Kan değişimi yapılan yenidoğanların demografik ve laboratuvar bulguları

	Hasta Sayısı (n=45)
Doğum haftası (hafta)	38.2 (\pm 1.4)
\leq 37 hafta, n (%)	14 (%31.1)
Doğum ağırlığı (g)	3290 (\pm 480)
\leq 2500 g, n (%)	2 (%4.4)
Cinsiyet (erkek), n (%)	20 (%44.4)
Doğum şekli (C/S), n (%)	16 (%35.5)
İlk gebelik, n (%)	13 (%28.8)
Hastaneye başvuru yaşı (gün)	3.6 (\pm 2.1)
Başvuru anında kilo kaybı, n (%)	7.7 (\pm 6.9)
\geq %10 kilo kaybı, n (%)	13 (%28.8)
Başvuru hemogloblin düzeyi (g/dl)	15.40 (\pm 3.85)
Retikülosit sayısı, %	6.36 (\pm 7.19)
\geq %6, n (%)	14 (%31.1)
Direk coombs (+), n (%)	21 (%46.6)
Başvuru anında TSB	30.80 (\pm 10.06)
\leq 20 mg/dl, n (%)	8 (%17.8)
20-25 mg/dl, n (%)	4 (%8.9)
25-30 mg/dl, n (%)	9 (%20)
\geq 30 mg/dl, n (%)	24 (%53.3)
Albumin düzeyi (g/dl)	3.61 (\pm 0.40)
TSB/albumin oranı	8.48 (\pm 2.43)
\geq 6.8, n (%)	35 (%77.7)
Hastane yatış süresi (gün)	9.36 (\pm 6.22)
\geq 7 gün, n (%)	24 (%53.3)

(TSB:Total serum bilirubin)

Kan değişim süresi ortalama 86.7 (± 23.4) dk, kan değişimine kadar yoğun fototerapi tedavi süresi 5.5 (± 1.7) sa, yoğun fototerapi ile TSB düşme hızı 2.06 (± 0.33) mg/dl:sa idi. Başvuru anında en yüksek TSB düzeyi G6PD eksikliğinde gözlenirken TSB düşme hızı en yüksek AB0 uygunsuzluğunda saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hematolojik sarılık etkenleri ile TSB-zaman ilişkisi

	Başvuru anında TSB (mg/dl)	Kan değişim öncesi TSB (mg/dl)	Kan değişim süresi (saat)	TSB düşme hızı (mg/dl/h)
AB0 uygunsuzluğu (n=11)	32.17 (± 7.19)	24.49 (± 5.78)	6.23 (± 1.47)	2.07 (± 0.87)
Rh uygunsuzluğu (n=9)	22.37 (± 7.15)	19.63 (± 4.9)	6.11 (± 4.81)	1.3 (± 0.38)
G6PD eksikliği (n=5)	34.5 (± 7.04)	29.61 (± 4.72)	6.3 (± 3.15)	1,31 (± 0.62)
Minör kan grubu uygunsuzluğu (n=2)	15.58 (± 3.93)	14.49 (± 2.89)	6 (± 1.41)	0.46 (± 0.22)
Rh + AB0 uygunsuzluğu (n=1)	60.7	42.68	9	2.57
AB0 uygunsuzluğu + G6PD eksikliği (n=1)	43.88	27.23	6.5	3.33
Rh + minör kan grubu uygunsuzluğu (n=1)	34.55	27.69	4.5	3.43

(TSB: Total serum bilirübin, G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz)

Kan değişimi sonrası en sık görülen hematolojik komplikasyon trombositopeni (%95.5) iken en sık biyokimyasal komplikasyon (%86.4) ise hiperglisemiydi (Tablo 3).

Tablo 3. Kan değişimi sonrası hematolojik ve biyokimyasal komplikasyonlar

	n	%
Trombositopeni	42	95.5
Hiperglisemi	38	86.4
Lökopeni	26	59.1
Hipernatremi	18	40.9
Hipomagnezemi	13	29.5
Hipokalsemi	11	25
Hipokalemi	5	11.4

Vasküler komplikasyonlardan en sık katater malpozisyonu (%77.8) gözlenirken portal ven trombüsü (PVT) sadece iki hastada izlendi. Kan değişimi sonrası mortalite görülmedi.

Başvuru anında hastaların %6.6'sında orta ve ileri derecede ABE gözlenmesine rağmen %17.7'sinde KBE izlendi. Kernikterus görülen vakaların ortalama TSB düzeyi 36.22 (± 13) mg/dl iken kenikterus görülmeyen vakaların ise ortalama TSB düzeyi 28.83 (± 8.12) mg/dl idi ($p < 0.05$). Hastaların %15.5'inde nöbet aktivitesi görüldü. Bu hastaların üçünün elektroensefalografilerinde (EEG) anormal dalga değarjları olduğu gözlemlendi. Nöbet geçiren hastaların dördünde nöbet aktivitesi fenobarbital tedavisi ile diğer üç hastada ise fenobarbital ve levtrasetam tedavileri ile kontrol altına alındı (Tablo 4).

Tablo 4. Bilirübin nörotoksisitesine bağlı komplikasyonlar

Nöbet	Yok	38 (%84.5)
	Var	7 (%15.5)
EEG	Anormal	3 (%6.6)
	Normal	4 (%8.9)
ABE	Yok	42 (%93.4)
	Var	3 (%6.6)
KBE	Yok	33 (%82.3)
	Var	12 (%17.7)

(FB: fenobarbital, Lev: levtrasetam, ABE: akut bilirübin ensefalopatisi, KBE: kronik bilirübin ensefalopatisi)

TARTIŞMA

Çalışmamızda, yenidoğan hiperbilirubinemisine bağlı kan değişiminin en sık nedeni AB0 (%24.4) ve Rh uygunsuzluğu idi (%20). AB0 uygunsuzluğu hiperbilirubinemiye bağlı kan değişiminin en sık nedenidir (14,16). Son yıllarda Rh uygunsuzluğu olan gebelere uygulanan anti-D immünglobülin profleksisi sayesinde AB0 uygunsuzluğu yenidoğan sarılığının en sık nedeni olarak görülmeye başlanmıştır. Anti-D immünglobülin profleksisi yaygın olarak uygulanmasına rağmen, çalışmamızda Rh uygunsuzluğuna bağlı kan değişimi yapılan yenidoğanların %45.4'üne maternal anti-D immünglobülin profleksisinin yapılmadığı görüldü. Anti-D immünglobülin profleksisi yapılmayan gebelerin çoğu takipsiz gebeliktir. Ailelerin anti-D immünglobülin profleksisi hakkında bilgilendirilmesi ileride oluşabilecek ciddi hiperbilirubinemi vakalarına bağlı morbiditenin önlenmesinde etkilidir.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, AB0 ve Rh uygunsuzluğundan sonra hastalarımızda en sık görülen kan değişim nedeni idi (%11.1). Ayrıca KBE olan yenidoğanlarda da en sık neden G6PD eksikliğiydi (%37.5). Glukoz 6 fosfat dehidroge eksikliği, kalıtsal ve coğrafi dağılım özelliği nedeniyle ülkemizde yenidoğan sarılığının sık görülen nedenlerindedir. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği eritrositlerde ani hemoliz sonucu kısa sürede ciddi hiperbilirubinemiye neden olur. Bu yüzden bilirubin ensefalopatisi için G6PD eksikliği önemli bir risk faktörüdür (17). Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinin sık görüldüğü yerlerde tarama yapılması, bilirubin ensefalopatisinin önlenmesine yardımcı olur. Kan değişiminde birçok etiyolojik neden bulunmasına rağmen hastalarımızın çoğunda (%28.8) hiperbilirubinemi nedeni tespit edilemedi. Literatürde bu oran yaklaşık %17-37 arasında değişmektedir (18-20). Etiyolojik neden tespit edilemeyen hastalarda daha ileri çalışmaların (bilirubin metabolizması, enzimler, genetik gibi) yapılması gerekmektedir.

Literatürde kan değişimi yapılan ve bilirubin ensefalopatisi gelişen yenidoğanların çoğu erkek cinsiyettedir (21,22). Bizim çalışmamızda ise ABE hastalarının tümü (n=3), KBE vakalarının ise yarısı (n=4) kız cinsiyetteydi. Cinsiyet ile bilirubin ensefalopatisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yenidoğanların doğum sonrası yeterli beslenememesi ile kalori alımı azalır. Kilo kaybı ve dehidratasyonun artması, enterohepatik sirkülasyonun azalması hiperbilirubinemiye neden olur (18). Sezeryan doğum sonrası emzirmenin gecikmesi de erken dönemde dehidratasyona ve yenidoğan sarılığına neden olur. Patolojik kilo kaybı hiperbilirubinemi için bir risk faktörüdür (18,23). Çalışmamızda hastaların ortalama kilo kaybı %7.7 idi ve patolojik kilo kaybı ile

hiperbilirubinemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bazı çalışmalarda başvuru kilo kaybının %6-8 olması ciddi hiperbilirubinemi açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (24,25). Biz de çalışmamızda başvuru TSB düzeyinin yüksek olmasının kilo kaybı artışına neden olduğu saptandı (p<0.05). Yüksek TSB düzeyine bağlı bilinç durumunda azalmanın, emme ve beslenmede azalmaya neden olarak kilo kaybına neden olduğu düşünülmektedir.

Kan değişimi sonrası en sık görülen komplikasyon trombositopenidir (14,26). Trombosit içermeyen kan ürünü ile kan değişimi yapılması trombositopeniye neden olmaktadır (27). Trombositopeni çoğunlukla 48 saat içerisinde tedavi gerekmezken kendiliğinden geriler (16). Çalışmamızda kan değişimi yapılan yenidoğanların çoğunda (%95.5) trombositopeni görüldü. Bu hastaların %9'unun kontrol tetkiklerinde ağır trombositopeni ($\leq 50.000/L$) gözlenmesi nedeniyle trombosit süpsansiyonu verildi. Yenidoğanın hemolitik sarılığı kan değişimi gerektirmese de trombositopeni için bir risk faktörüdür (27). Trombositopenik olan hastalarımızın büyük bir kısmında da (%95.2) hemolize bağlı sarılık en sık etkendi.

Kan değişimi sonrası sık görülen diğer bir komplikasyon hiperglisemidir. Kan değişimi sonrası oluşan hiperglisemi, tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden geriler (16,28). Yu ve ark. hiperbilirubinemiye bağlı kan değişimi yapılan 618 hastayı inceledikleri bir çalışmada hiperglisemiyi, trombositopeniden sonra en sık görülen (%42.8) komplikasyon olarak belirtmişlerdir (28).

Çalışmamızda trombositopeni sonrası en sık görülen komplikasyon hiperglisemi (%86.4) idi. Hiperglisemisi olan yenidoğanların serum glukoz düzeyi, ek tedavi gereksinimi olmadan normal düzeye geriledi. Kan değişimi sonrası hiperglisemi nedeni tam net olmamakla birlikte işlem sırasında oluşan stres sonucu salınan hormonlara (adrenalin, kortizol gibi) bağlı olduğunu düşündük.

Hipernatremi, kan değişiminden sonra görülen nadir bir komplikasyondur. Sadece birkaç çalışmada kan değişimi sonrası hipernatremi gözlenmiştir (29). Bunun nedeni sitratlı kanın içeriğindeki sodyuma bağlıdır (27). Çalışmamızda hipernatremi sıklığı literatüre göre yüksekti (%40.6). Hipernatremiye bağlı ciddi nörolojik komplikasyonlar görülebileceği için kan değişimi sonrası serum sodyum düzeyinin yakından takip edilmesi gereklidir.

Kan değişimi yapılan sitratlı kanın kalsiyum içermemesine bağlı hipokalsemi sıklıkla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kan değişimi sonrası hipokalsemi insidansı %12.5-65.8 arasında bildirilmektedir (26,27). Hipokalsemi, hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara (aritmî, nöbet, ani ölüm

gibi) neden olabilir (16). Çalışmamızda hipokalsemi oranı yüksek (%25) olmasına rağmen kalsiyum tedavisi verilen hasta sayısı azdı (%6). Hipokalsemi insidansının az olmasının nedeni kan değişimi protokolümüzde, 10 döngüde bir (bir döngü= bir al-ver kan değişimi) 5 mg elementer kalsiyumun intravenöz olarak uygulanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hiperbilirubinemide kan değişimi umbilikal vene yerleştirilen bir katater yardımı ile yapılır. Bu hastalarda nekrotizan enterokolit (NEK) ve PVT sık görülen komplikasyonlardır (16, 30). Çalışmamızda katater malpozisyonu sıklığına rağmen (%77.8), PVT sadece iki hastada (%4.4) gözlemlendi, hiçbir hastada NEK görülmedi. Çalışmamızda PVT görülme sıklığı literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşüktü (16). Portal ven trombüsü; umbilikal ven kateteri takılırken oluşan damar endoteli hasarı, kan akımında yavaşlama veya total parenteral nutrisyon gibi sıvıların neden olduğu endotel hücre hasarı sonucu oluşabilir (31). Portal ven trombüsünde, karaciğer nekrozu ve atrofisi görülebilmekle birlikte çoğu zaman asemptomatik seyreder ve %30-70 oranında kendiliğinden geriler. Karaciğer atrofisine neden olsa bile karaciğer fonksiyonlarında herhangi bir bozulma gözlenmeyebilir (32). Portal ven trombüsü saptanan hastalarımızın iki yaşına kadar yapılan takiplerinde karaciğer fonksiyonlarında bozulma gözlenmedi.

Hiperbilirubineminin en önemli ve ciddi komplikasyonu nörotoksisitedir. Günümüzde yenidoğan sarılık taramaları yaygınlaşmasına rağmen bilirubin ensefalopatisi hala görülmektedir. Bilirubin ensefalopatisi için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada başvuru anında TSB düzeyinin >17 mg/dl olması ABE için risk faktörüdür (15). Çalışmamızda başvuru anında ortalama TSB; 30.8 (±10.06) mg/dl iken bilirubin ensefalopatisi gelişen vakalarda ortalama TSB düzeyi; 36.22 (±13) mg/dl olarak saptandı. Total serum bilirubin düzeyi ile bilirubin ensefalopatisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

SONUÇ

Hemolitik sarılık riski olan yenidoğanların erken taburcu edilmemesi ve ailelerin bilgilendirilmesi ciddi hiperbilirubineminin önlenmesinde önemlidir. Kan değişimi ciddi hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenektir. İşlem sırasında veya sonrasında komplikasyon riski yüksektir. Bu yüzden işlem sırasında ve sonrasında hastaların monitörize edilmesi, işlem sonrasında belli aralıklarla laboratuvar tetkiklerinin alınması gereklidir. Kan değişimi yapılan hastalarda ilk başvuru anında ABE gözlenmeyebilir. İlerleyen dönemde KBE gelişebilir. Bu hastaların

yakından takip edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonlara karşı tedbir alınması önemlidir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:843-61.
2. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C, Pedersen-bjergaard L, Petersen J. et al. xtreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta paediatr.* 2005;94:59-64.
3. Davutoğlu M, Garipardıç M, Güler E, Karabiber H, Erhan D. The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. *Turk J Pediatr.* 2010;52:163-6.
4. Kapoor D, Singh P, Seth A. Current perspective on exchange transfusion. *Indian Pediatr.* 017;54:961-2.
5. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med Lond.* 2017;78:699-704.
6. Salas AA, Mazzi E. Exchange transfusion in infants with extreme hyperbilirubinemia: An experience from a developing country. *Acta Paediatr.* 2008;97:754-8.
7. Murki S, Kumar P, editors. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal yperbilirubinemia. *Semin Perinatol.* 2011;35:175-84.
8. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics.* 1997;99:e7.
9. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics.* 1985;75:417-41.
10. Patra K, Storer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr.* 2004;144:626-31.
11. Shapiro SM, Riordan SM. Review of bilirubin neurotoxicity II: Preventing and treating acute

- bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2020;87:332-7.
12. Kuter N, Aysit-Altuncu N, Ozturk G, Ozek E. The neuroprotective effects of hypothermia on bilirubin-induced neurotoxicity in vitro. *Neonatology.* 2018;113:360-5.
 13. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C, editors. Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity. *Semin Perinatol;* 2014;38:429-37.
 14. Okulu E, Erdeve Ö, Tuncer O, Ertuğrul S, Özdemir H, Çiftdemir NA, et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A multicenter, prospective study of Turkish Neonatal Society. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56:121.
 15. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq 35 weeks' gestation: An update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;124:1193-8.
 16. Hakan N, Zenciroglu A, Aydin M, Okumus N, Dursun A, Dilli D. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1537-41.
 17. Kaplan M, Hammerman C, editors. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Semin Neonatol.* 2002;7:121-8.
 18. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114:e130-e53.
 19. Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:588-92.
 20. Badiie Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med j.* 2007;48:421.
 21. Iskander I, Gamaleldin R, Kabbani M. Root causes for late presentation of severe neonatal hyperbilirubinaemia in Egypt. *East Med Health J.* 2012;18:882-7.
 22. Helal NF, Ghany EAGA, Abuelhamd WA, Alradem AYA. Characteristics and outcome of newborn admitted with acute bilirubin encephalopathy to a tertiary neonatal intensive care unit. *World J Pediatr.* 2019;15:42-8.
 23. Rubaltelli GCMF. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate.* 2001;79:219-23.
 24. Chang R-J, Chou H-C, Chang Y-H, Chen M-H, Chen C-Y, Hsieh W-S, et al. Weight loss percentage prediction of subsequent neonatal hyperbilirubinemia in exclusively breastfed neonates. *Pediatr Neonatol.* 2012;53:41-4.
 25. Flaherman VJ, Kuzniewicz MW, Li S, Walsh E, McCulloch CE, Newman TB. First-day weight loss predicts eventual weight nadir for breastfeeding newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F488-F92.
 26. Duan L, Gan S, Hu H. A single-center experience on exchange transfusion therapy in 123 full-term cases of severe neonatal hyperbilirubinemia in Wuhan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:466-72.
 27. Smits-Wintjens VE, Rath ME, Van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther FJ, et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonat.* 2013;103:141-7.
 28. Yu C, Li H, Zhang Q, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PloS One.* 2017;12:e0179550.
 29. Doyle PE, Eidelman AI, Lee K-s, Daum C, Gartner LM. Exchange transfusion and hypernatremia: possible role in intracranial hemorrhage in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 1978;92:848-9.
 30. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivily C, Glenn M, Jones L, et al. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2020;40:1506-12.
 31. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq J, Otteni J. Thrombogenicity of central venous catheters: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol.* 1984;1:361-5.
 32. Williams S, Chan AK, editors. Neonatal portal vein thrombosis: diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med;* 2011;16:329-39.



The Role of Work and Occupational Factors in the Development of Pulmonary Thromboembolism

Pulmoner Tromboemboli Gelişmesinde İş ve Mesleki Etmenlerin Rolü

Yasemin Yurt Ak 

University of Health Sciences, Turkey, Sakarya Education and Research Hospital, Work and Occupational Diseases Unit, Sakarya, Turkey

Abstract

Pulmonary thromboembolism (PTE) usually occurs as a complication of deep vein thrombosis (DVT). Venous thromboembolism (VTE) develops through the interaction of individual risk factors and environmental factors. Occupational Diseases are diseases in which a work-specific cause-effect, effect-reaction relationship can be demonstrated. Work-related diseases are diseases caused by many causal factors and other risk factors that exist in the workplace. In fact, occupational and environmental risks cause PTE, but there is very little research on this subject. In PTE patients, occupational history and work conditions should be learned thoroughly in the anamnesis. People with a history of PTE should be enabled to work without being exposed to the risks that may cause or increase PTE during starting and returning to work. In this systematic review, work and occupational causes that may cause PTE and VTE were investigated.

Although there is not enough research, the literature we found shows that air pollution and exhaust emissions, working at high altitudes, long-term inactivity of drivers, pilots, and desk workers, chemicals exposed at work, and Covid 19 infection may be work-related reasons that can increase the risk of PTE and DVT.

Research and case reports on the subject are few and insufficient. For this, new research and case reports are needed. In cases, occupational exposure history should be well learned and its relationship with PTE or VTE should be thoroughly investigated. In order to prevent new PTE cases that may occur, occupational PTE cases should be reported and necessary precautions should be taken.

Keywords: Pulmonary thromboembolism; occupational disease; driver and pilot; air pollution

Öz

Pulmoner tromboemboli (PTE) genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Venöz tromboemboli (VTE), kişiye bağlı risk faktörleri ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişir. Meslek Hastalıkları işe özgü bir neden-sonuç, etki-tepki ilişkisinin ortaya konabildiği hastalıklardır. İşle ilgili hastalıklar ise, işyerinde var olan birçok nedensel etken ve başka risk faktörlerinin birlikte neden olduğu hastalıklardır. Aslında mesleki ve çevresel riskler de PTE oluşmasında sebep olurlar, fakat bu konu ile ilgili araştırmalar oldukça azdır. PTE hastalarında meslek öyküsü ve işin yürütüm şartları anamnezde iyi öğrenilmelidir. PTE öyküsü olan kişilerde, işe başlangıç ve işe geri dönüşlerde PTE ortaya çıkaran, arttıran risklere maruz kalmadan çalışması sağlanmalıdır. Bu sistematik derlemede PTE ve VTE'ye neden olabilecek iş ve mesleki nedenler araştırılmıştır.

Hava kirliliği ve egzoz emisyonlarının, yüksek rakımda çalışmanın, şoför ve pilotların, masa başı çalışanların uzun süre hareketsizliğinin, iş yerinde maruz kalınan kimyasalların, iş kaynaklı Covid 19 enfeksiyonunun PTE, DVT riskini arttıran mesleki ya da iş kaynaklı nedenler olabileceği, yeterli araştırmalar olmasa da bulduğumuz kaynaklarda, görülmekteydi.

Konu ile ilgili araştırmalar ve vaka sunuları az ve yetersizdir. Bunun için yeni araştırmalara ve olgu sunumlarına ihtiyaç vardır. Vakalarda mesleki maruziyet öyküsü iyi öğrenilmeli ve maruziyet durumunun PTE ya da VTE ile ilişkisi iyi araştırılmalıdır. Oluşabilecek yeni PTE vakalarının önlenmesi için mesleki PTE vakalarının bildirim yapılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: Pulmoner tromboemboli; meslek hastalığı; şoför ve pilot; hava kirliliği

Corresponding Author: Yasemin Yurt Ak

University of Health Sciences, Turkey, Sakarya Education and Research Hospital,

Work and Occupational Diseases, Sakarya, Turkey

E-mail: yurt.yasemin@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 03.01.2024/03.06.2024

INTRODUCTION

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a vital condition that occurs when thrombus settles in the pulmonary arteries, usually through the venous circulation, and blocks circulation. Since sudden death occurs in approximately 25% of PTE patients, risk stratification and disease prevention are of great importance. Known risk factors; these are history of venous thromboembolism (VTE), history of malignancy, major trauma, surgery, recent hospitalization, oral contraceptive treatment, long travel history, immobility, obesity and accompanying heart diseases. Hereditary risks that cause VTE; factor V Leiden and prothrombin gene mutations, protein C, S and antithrombin III deficiencies. Covid-19 infection increases the risk of thrombosis as a result of severe inflammation, hypoxemia and associated endothelial damage and coagulopathy (1,2).

Venous thromboembolism develops through the interaction of individual risk factors and environmental factors (1). In fact, occupational and environmental risks cause PTE, but there is very little research on this subject.

Occupational Diseases are diseases in which a work-specific cause-effect, effect-reaction relationship can be demonstrated. Work-related diseases are diseases in which many causal factors and other risk factors that exist in the workplace play a role. Work-related diseases do not occur directly in the workplace, but are affected by factors in the workplace (3).

Depending on the cause of PTE, there is a possibility that it may be an occupational disease or a work-related disease. In order to define this, in PTE patients, the occupational history and the conditions of work should be learned well in the anamnesis. In addition, people with a history of PTE should be encouraged to work without being exposed to the risks that cause PTE, as the possibility of recurrence is higher. Pulmonary thromboembolism should be prevented from occurring in healthy people by reducing and eliminating the risks that cause PTE.

This is a systematic review study. Since it was a review article, an ethics committee was not required. PubMed, Researchgate, Google Scholar and DergiPark databases were searched for English and Turkish publications.

Relevant laws in our country were examined. While researching for publications, work and occupational reasons that could cause PTE and VTE were written down.

It is important to be aware of the risks that cause PTE to ensure that employees are protected from factors that may cause PTE. For this reason, we wanted to draw attention to the risks incurred due to the execution conditions of the work that may cause PTE.

Work-Related and Occupational Factors

1. Working at High Altitude and High Hematocrit

A hypercoagulable state may occur when a person remains in a high altitude environment. Staying in a high-altitude environment is a little-known risk factor for PTE. Unusual environmental conditions such as extreme cold, hypoxia, immobility, polycythemia, and dehydration contribute to the hypercoagulable state. There may be inactivity and dehydration, which can trigger thrombus formation. Pulmonary thromboembolism has been reported in employees serving at a minimum altitude of 10,000 feet and a maximum altitude of 20,500 feet (4,5).

Staying at high altitudes for a long time may lead to activation of the coagulation system by increasing hematocrit and blood viscosity (6). High hematocrit increases platelet margin and stickiness, blood viscosity and venous stasis. A single elevated hematocrit (or hemoglobin) has been found to be associated with VTE (7,8).

Military personnel working at high altitude are at risk for PTE (9). In a study, 50 soldiers with suspected PTE working at high altitude were examined, and when the frequency of PTE risk factors was examined, it was seen that the only risk factor in 50% of the patients was high altitude (10).

Although high altitude climbing is essential in some lines of work, it is also done as a holiday, sport or hobby (11).

2. Air Pollution and Exhaust Emissions

There is a significant relationship between exposure to air pollution and VTE (12). Exhaust emissions from traffic are particles released into the air during vehicle use due to the combustion of fuels, additives and the wear of engine parts in the system. Exhaust gas emissions are increasing due to the widespread use of diesel fueled vehicles in the transportation sector (13). Exposure to particulate air pollution has been associated with an increased risk of arterial cardiovascular disease, but data on the association with VTE are rare. Since road traffic is a major source of exposure to particle pollution, people living close to major traffic routes are at higher risk for air pollution effects. In a study conducted in Italy, living near main traffic roads was found to be associated with an increased risk of VTE (14).

Exposure to particulate matter (PM) 2.5, PM 10, and O₃ is associated with increased levels of inflammatory and coagulation factors and may lead to an increased risk of DVT triggered by the blood coagulation system. A study has shown a positive relationship between ambient air pollutants, including PM 2.5, PM10 and O₃, and lower extremity deep vein thrombosis (LEDVT) in patients after surgical

operations (15). It was observed in another study that DVT risks increased with the increase in long-term PM 2.5 exposure concentration (16).

Examined the relationship between PM 2.5 exposure and hospital admissions for DVT and PE in an elderly population (65 years and older) in the Eastern USA. A positive relationship was found between PM 2.5 exposure and DVT (17).

It is known that the risk of exposure to diesel exhaust increases for drivers, toll booth attendants and construction workers (18). Traffic police and people carrying luggage at airports are exposed to intense vehicle exhaust and jet fuel (19).

Miners, bridge and tunnel workers, and garage workers are occupations exposed to diesel exhaust particles (20).

3. Long Distance Truck Driving

Long-term inactivity and long-distance travel are factors that cause PTE (21). Long-haul truck drivers face many medical problems due to their lifestyle and work environment. The case of a 45-year-old truck driver who was found dead in his truck at a service station on the side of the A1 motorway in Umbria, Italy, was reported.

While the case was on an international trip, he reported to his relatives in a phone call that he suddenly noticed shortness of breath, numbness and weakness in his legs. He was traveling on the highway with minimal food and water consumption as well as minimal rest. Two days later, he was found dead. After 48 hours, the autopsy revealed that the cause of death was PTE and a DVT region was detected in the leg veins (22).

Long-distance truck drivers are exposed to work stress due to reasons such as irregular shift work, unsuitable working environment, long working hours and limited rest time (23). Stress leads to an increase in D-dimer and sympathetic activity, which may contribute to PTE in patients (4). The relationship between cortisol and VTE is not fully understood.

VTE occurs more frequently in people with Cushing syndrome (CS) than in the general population. It is known that high cortisol levels are associated with the risk of cardiovascular disease (CVD) (24). Psychological distress caused by workload may reveal chronic hypercoagulability (25).

In a study in which urinary epinephrine, norepinephrine and cortisol were measured as stress factors in long-haul truck drivers, it was observed that urinary epinephrine levels were directly related to anxiety scores. Epinephrine and norepinephrine excretion was found to be higher when weather and traffic conditions were stressful (26).

4. Pilots

The health of pilots is of great importance to ensure the safe travel of millions of people around the world. Pilots may experience various health problems due to the work they do. A collaborative effort between airlines, governments and regulators is required to ensure pilots' health and flight safety. Prioritizing pilots' health can increase profitability in the aviation industry by reducing costs associated with absenteeism, turnover and accidents.

Inactivity during long-haul flights is a well-known risk factor for VTE. Although this topic attracts great interest among passengers, published literature about pilots remains limited. However, the effectiveness of prophylaxis depends critically on awareness of the potentially life-threatening situation (27,28).

In a survey-based study of pilots, approximately half of the participants (57.1%) had just heard of a VTE-related health problem and 63.9% of the participants were unaware of flight-related VTE. Pilots between the ages of 20 and 40 were less aware of VTE compared to pilots aged 41 and over, and pilots who flew more than 90 hours per month were found to be at greater risk.

The overall safety of civil aviation should be increased by increasing pilots' awareness of flight-related VTE (29).

5. Desk Workers

Prolonged work and computer-related sedentary inactivity have been associated with VTE. In this regard, professional strategies need to be developed to reduce the risk.

The term seated immobility thromboembolism (SIT) syndrome has been proposed to encompass all situations in which prolonged seated immobility contributes as a risk factor for VTE, including prolonged airplane, car, or train travel, work, and recreation. In a study, prolonged work and computer-related sitting were found to be associated with VTE. Occupational strategies need to be developed to reduce the risk associated with VTE (30,31).

Employees such as public personnel, holding and plaza personnel, bank employees, administrators, office workers, which we refer to as white-collar workers, some security personnel, educators, psychologists, and accountants, meet the definition of desk workers (32).

6. Employees Exposed to Covid 19

Coronavirus disease 2019 (Covid19) is characterized by an increased risk of thromboembolic events in patients affected by more severe manifestations of the disease.

It has been observed that thromboembolic complications such as sepsis-induced coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, venous and arterial thromboembolism, and microthrombosis affect different organs such as lung, heart, kidney, and brain (33).

Covid 19 occupational infection rates in many professions, especially healthcare workers, have exceeded the infection rates in the general population. For example, other non-healthcare professions have been defined as grocery store workers, agricultural workers, and construction workers (34).

Workers who have more human contact are more exposed to SARS-CoV-2. Workers in healthcare and preventive services (e.g., healthcare workers, police officers), as well as taxi and bus drivers, are at increased risk (35).

For this reason, when Covid 19 is considered occupational, the PTE complication that occurs should also be considered occupational.

7. Cadmium

Cadmium (Cd), an environmental and industrial pollutant, is a heavy metal found in battery wastes, cigarette smoke, blue paint pigments, and copper foundries as Nickel Cadmium (Ni-Cd). In an experiment in mice, acute intraperitoneal injection of Cd showed a significant acceleration ($P < 0.001$) in platelet aggregation, leading to pial cerebral thrombosis, compared to the control group. It has been observed that Cd exposure causes acute thromboembolic events in mice (36).

8. Cyanoacrylate

Cyanoacrylate can be used for bonding porous and non-porous surfaces such as plastic (PVC, ABS, polystyrene, polystyrene), wood, ceramic, tile, porcelain, leather, rubber, cork and cardboard. Workers in these industries may be exposed to cyanoacrylate. Due to their hemostatic and anastomotic properties, the use of cyanoacrylate derivatives as tissue adhesives is preferred for closing incision wounds, especially in neurosurgery, plastic surgery, vascular surgery, ophthalmic surgery and dentistry surgery. In our country, a case of pulmonary embolism that developed after cyanoacrylate treatment in a cirrhosis patient who presented with acute gastric variceal bleeding has been reported (37).

Prevention:

Here we wanted to mention about its prevention against PTE and VTE in some work-related situations. Risk factors related to high altitude should be reduced with training and experience. In order to adapt to climate conditions and altitude (acclimatization),

light-paced aerobic running or medium-paced walking (basic endurance) programs should be carried out. Adequate and balanced nutritional and fluid intake should be ensured for those working at high altitudes (9).

We mentioned that diesel exhaust particulates may be associated with VTE. Precautions should be taken in accordance with the relevant regulations in exposed occupational groups. As an example, Miners are covered by the Mine Safety and Health Administration abroad. A miner's personal exposure to DPM should not exceed 160 Micrograms per cubic meter ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) of total carbon measured as an 8-hour time-weighted average. Respiratory protection should be used to support applicable engineering and administrative controls to reduce a miner's exposure to or below the permissible exposure limit. A mask with a suitable filter is recommended for respiratory protection (20).

Maintaining mobility is important in preventing VTE. Considering the possible pathogenesis of travel-associated VTE, maintaining mobility is recommended for all travelers traveling longer than 3 hours. It is known that long-distance travel, both by air and by road, increases the risk of VTE. Risk assessment should be made on an individual basis, but for passengers who have a high risk of thrombosis such as major surgery within the last month, active malignancy, who are at high risk for travel-related thrombosis, and who travel for >3 hours, compression stockings that fit well below the knee are recommended.

In appropriate conditions, anticoagulants are recommended. General contraindications to the use of any thromboprophylaxis should be considered (38).

Based on this recommendation, long-distance drivers should first take necessary breaks and maintain mobility. For people with a high risk of thrombosis, compression stockings that fit well below the knee may be recommended. Mobility in the cabin is important for pilots, and breaks and maintenance of mobility are important for those working sitting at a desk. For people at high risk of VTE, compression stockings that fit well below the knee may be recommended.

Although there is insufficient evidence for any chemical substances, exposure should be within legal limits in accordance with regulations and employee exposure should be prevented with appropriate personal protective equipment.

CONCLUSION

Research and case reports regarding occupational causes of PTE are few and insufficient. For this, new research and case reports are needed. It should be kept

in mind that PTE may be occupational or work-related, and work history should be asked in the anamnesis. Occupational exposure history should be well learned and the relationship between exposure status and PTE or VTE should be thoroughly investigated.

If PTE is considered occupational or work-related, those with a similar exposure history may be protected against PTE. Necessary precautions can be taken to prevent PTE from developing. Legal rights can be provided in terms of occupational diseases. Legal rights can be provided in terms of occupational diseases.

Author Contribution

The author declare no conflict of interest.

The author disclose that no grants or support resources were used.

The author approved the final version of the manuscript.

The author declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

Ethical approval: Since it was a review article, an ethics committee was not required.

REFERENCES

1. Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşma raporu-2021, Available from: <https://toraks.org.tr/site/sf/books/2021/06/c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf>
2. Johnson IM, Shatzel J, Olson S, Kohl T, Hamilton A, DeLoughery TG. Travel-associated venous thromboembolism. *Wilderness Environ Med.* 2022;33:169-78.
3. Meslek hastalıkları ve iş le ilgili hastalıklar tanı rehberi- ÇSGB- Available from: <https://guvenlitarim.csgb.gov.tr/media/410jo25f/meslek-hastal%C4%B1klar%C4%B1-ve-i%C5%9F-ile-ilgili-hastal%C4%B1klar-rehberi.pdf>
4. Dutta V, Singh R, Kumar S, Aggarwal N, Kumar KVSH. Profile of pulmonary embolism in service personnel posted at high altitude area. *Indian Heart J.* 2018;70:427-9.
5. Shishir K. High altitude induced deep venous thrombosis: A study of 28 cases. *Indian Surg.* 2006;68:84-8.
6. Schobersberger W, Hoffmann G, Gunga H-C. Interaction of hypoxia and haemostasis-hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? *Wien Med Wochenschr.* 2005;155:157-62.
7. Folsom AR, Wang W, Parikh R, Lutsey PL, Beckman JD, Cushman M. Hematocrit and incidence of venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:422-8.
8. Schreijer AJM, Reitsma P H, Cannegieter S C. High hematocrit as a risk factor for venous thrombosis. Cause or innocent bystander? *Haematologica.* 2010;95:182-4.
9. Cerit M, Erdoğan M. Evaluation of the effects of high altitude physiology and adaptation on military physical readiness level. *Kara Harp Okulu Bilim Dergisi.* 2019;29:1-15.
10. Khalil KF, Saeed W. Pulmonary embolism in soldiers serving at high altitude. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010;20:468-71.
11. Aslan Ş, Durak VA. Yüksek irtifa hastalığı. *J Emerg Med-Special Topics.* 2018;4:182-8.
12. Kan H, Folsom AR, Cushman M, Rose KM, Rosamond WD, Liao D, et al. Traffic exposure and incident venous thromboembolism in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:672-8.
13. Güney, B, Aladağ, A, Dizel yakıtlı taşıtlardan salınan partikül emisyonlarının mikroyapı ve kimyasal karakterizasyonu. *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi.* 2021;8; 287-98.
14. Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A, et al. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. *Circulation.* 2009;119:3118-24.
15. Xiong Q, Wang W, Wang Y, Zhang M, Rao B, Ji X, et al. Long-term exposures to ambient particulate matter and ozone pollution with lower extremity deep vein thrombosis after surgical operations: A retrospective case-control study in Beijing, China. *BMC Public Health.* 2023;23:1956.
16. Renzi M, Stafoggia M, Michelozzi P, Davoli M, Forastiere F, Solimini AG. Long-term exposure to air pollution and risk of venous thromboembolism in a large administrative cohort. *Environ Health.* 2022;21:21.
17. Kloog I, Zanobetti A, Nordio F, Coull BA, Baccarelli AA, Schwartz J. Effects of airborne fine particles (PM 2.5) on deep vein thrombosis admissions in the northeastern United States. *J Thromb Haemost.* 2015;13:768-74.
18. Bayram M. Akciğer kanserinin mesleki ve çevresel nedenleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2019;7:28-37.
19. Bakır K. Mesleki ve çevresel plöropulmoner hastalıklar. *Toraks Cerrahisi Bülteni.* 2017;10:53-9.

20. <https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/OSHA-3590.pdf>, erişim tarihi: 21.11.23
21. Bou MC, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:808-20.
22. Margiotta G, Carnevali E, Gabbrielli M, Bacci M, Lancia M. Report of a fatal case of pulmonary thromboembolism in a long-distance truck driver. *Am J Forensic Med Pathol.* 2014;35:242-5.
23. Koda S, Yasuda N, Sugihara Y, Ohara H, Udo H, Otani T, et al. Analyses of work-relatedness of health problems among truck drivers by questionnaire survey. *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* 2000;42:6-16.
24. Allara İ, Lee WH, Burgess S, Larsson SC. Genetically predicted cortisol levels and risk of venous thromboembolism. *PLoS One.* 2022;17:e0272807.
25. Austin AW, Wissmann T, Kanel RV. Stress and hemostasis: An update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39: 902-12.
26. Vivoli G, Bergomi M, Rovesti S, Carrozzi G, Vezzosi A. Biochemical and haemodynamic indicators of stress in truck drivers. *Ergonomics.* 1993;36:1089-97.
27. Minoretti P, Emanuele E. Health in the Skies: A narrative review of the issues faced by commercial airline pilots. *Cureus.* 2023;15:e38000.
28. Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Meta-Analysis. Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4:CD004002.
29. Kilic B, Soran S. Awareness level of airline pilots on flight-associated venous thromboembolism. *Aerosp Med Hum Perform.* 2020;91:343-7.
30. Healy B, Levin E, Perrin K, Weatherall M, Beasley R. Prolonged work- and computer-related seated immobility and risk of venous thromboembolism. *J R Soc Med.* 2010;103:447-54.
31. West J, Perrin K, Aldington S, Weatherall M, Beasley R. A case-control study of seated immobility at work as a risk factor for venous thromboembolism. *J R Soc Med.* 2008;101:237-43.
32. Çoban MU, Kocatürk RR, Özcan ÖÖ, Karahan M. Masa başı işlerde çalışanların fiziksel aktivite düzeyleri, beslenme ve antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi. *IGUSABDER.* 2022;17:588-602.
33. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res.* 2022;212:51-7.
34. Baker MG. Occupational health surveillance as a tool for COVID-19 prevention. *Am J Public Health.* 2021;111:999-1001.
35. Carlsten C, Gulati M, Hines S, Rose C, Scott K, Tarlo SM, et al. COVID-19 as an occupational disease. *Am J Ind Med.* 2021;64:227-37.
36. Fahim MA, Nemmar A, Dhanasekaran S, Singh S, Shafiullah M, Yasin J, et al. Acute cadmium exposure causes systemic and thromboembolic events in mice. *Physiol Res.* 2012;61:73-80.
37. Bodakci E, Gumussoy M, Er RE, Soykan AI. Cyanoacrylate associated pulmonary embolism: A case report. *Turkish J Academic Gastroenterol.* 2023;22:29-31.
38. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2011;152:31-4.



***Streptococcus Mitis* Keratitis: A Case Report**

Streptococcus Mitis Keratiti: Olgu Sunumu

Ibrahim Azimli¹, Tuncay Kusbeci^{2,3}, Bora YUKSEL²

¹Izmir City Hospital, Department of Ophthalmology, Izmir, Turkey

²University of Health Sciences, Turkey, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Izmir, Turkey

³University of Health Sciences, Turkey, Izmir Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: To present the clinical and treatment features of a case who developed *Streptococcus mitis* keratitis and recovered with medical treatment.

Case: Sixty-six years old female patient applied to our hospital's emergency service with the complaint of an olive tree branch hitting her right eye. She had conjunctival hyperaemia, discharge, decreased vision and pain on her eye. In the ophthalmologic examination, visual acuity was measured as 0.1 on the right and 0.7 on the left eye. Biomicroscopic examination revealed a large, yellow-white keratitis center on superior cornea, hypopyon and an epithelial erosion which extended up to superior limbus. Ocular ultrasonography was normal. Corneal scraping sampling was made for direct microscopic examination and culture to determine the etiological agent.

Topical vancomycin, amikacin, fluconazole and cyclopentolate were started empirically. *Streptococcus mitis* which was sensitive to vancomycin and teicoplanin was isolated from the corneal cultures. Visual acuity was measured as 0.6, corneal opacity was detected on the superior cornea and fundus examination was normal at the third month post-treatment examination.

Conclusion: Although *Streptococcus mitis* species rarely cause ocular infection, oral hygiene and cardiological examination of the patient should also be kept in mind because of viridians group bacteria. Diagnosis is made by corneal scraping and culture. Vancomycin is a good option treatment for *Streptococcus mitis*.

Keywords: *Streptococcus mitis*, bacterial keratitis, vancomycine

Öz

Amaç: *Streptococcus mitis* keratiti gelişen ve tıbbi tedavi ile iyileşen olgumuzun klinik ve tedavi özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Olgu: Altmış altı yaşında kadın hasta gözüne zeytin dalının çarpması şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Konjonktival hiperemi, akıntı, görmede azalma ve gözde ağrı mevcuttu. Oftalmolojik muayenede görme keskinliği sağda 0,1, solda 0,7 olarak ölçüldü. Biyomikroskopik incelemede kornea üstte büyük, sarı-beyaz keratit merkezi, hipopiyon ve superiyor limbusa kadar uzanan epitelyal erozyon saptandı. Oküler ultrasonografi normaldi. Etiyolojik ajanı belirlemek için direkt mikroskopik inceleme ve kültür için kornea kazıma örnekleme yapıldı. Ampirik olarak topikal vankomisin, amikasin, flukonazol ve siklopentolat başlandı. Kornea kültürlerinden vankomisine ve teikoplanine duyarlı *Streptococcus mitis* izole edildi. Tedavi sonrası üçüncü ay muayenesinde görme keskinliği 0,6 olarak ölçüldü, kornea üst yarısında limbusa komşu alanda opasite saptandı ve fundus muayenesi normaldi.

Sonuç: *Streptococcus mitis* keratiti nadiren oküler enfeksiyona sebep olsa da, ağız hijyeni ve kardiyolojik muayene akılda tutulmalıdır. Tanısı korneal sürüntü ile koyulur. Topikal vankomisin tedavide etkili bir ajandır.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus mitis*, bakteriyel keratit, vankomisin

Corresponding Author: Ibrahim Azimli

Izmir City Hospital, Department of Ophthalmology, Izmir, Turkey

E-mail: ibrahimazimli@hotmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 17.02.2024/22.05.2024

INTRODUCTION

Streptococcus mitis is a mesophilic alpha-haemolytic species of Streptococcus that inhabits the oral cavity. It is coccus (spherical shaped), gram-positive, catalase negative, and facultative anaerobe. It was previously classified as Streptococcus mitior. *Streptococcus mitis* is known to cause several medical conditions one of them being infective endocarditis (1,2).

Streptococcus mitis primarily resides in the oral cavity which includes the mouth, nasopharynx, and throat. However, there have also been cases of it in the female genital tract, the gastrointestinal tract, and even in the integumentary system (2,3).

It rarely causes eye infection and keratitis. In this case report we aimed to present that although *Streptococcus mitis* can rarely cause eye infection, it can lead to severe eye infection like keratitis and can even lead to blindness. So, we wanted to raise awareness about this bacterium so that people know how to treat with a patient with *Streptococcus mitis* keratitis and that this bacterium can be treated with medical treatment, without requiring any surgery.

CASE

Written consent was obtained from the patient that her medical data could be published. Sixty six year-old female patient comes to our hospital's emergency service with the complaint of an olive tree branch hitting her eye. She had conjunctival inflammation, pain and itching on her eye. She stated that an olive tree hit her eye while she was collecting olives and she had extreme eye pain and that made her come to the emergency service. Then the patient consulted to our clinic. We examined the patient and found that her visions were 0.1/0.7, her intraocular pressures were digitally normal in right eye and 15 mmHg in left eye. In her biomicroscopic examination of the right eye, we saw an epithelial opening which extended up to superior limbus with keratitis, limbal vascularisation, hypopyon, ciliary injection and dry eye. Her left eye was normal. Her fundus could not be examined so we did an ultrasonography which came out to be normal. Direct and indirect light reflexes were normal and RAPD bilaterally negative. Eye movements were free, diplopia was not described. On inspection, right eyelid oedema and right eyelid hyperaemia were present. After consultation, the patient was admitted to our clinic with a preliminary diagnosis of keratitis.

The patient had no history of systemic disease or drug use. Corneal culture was taken from the keratitis and inoculated on Chocolate agar, Eosin Methylene-blue agar and Sabouraud dextrose agar. Routine blood tests and chest X-ray were requested. After the samples were taken, treatment was started on the right eye. Fortified vancomycin 24x1, fortified amikacin 24x1, fortified fluconazole 24x1, autologous eye drops 5x1 and

tropicamide 5x1 was given as medical treatment. Her routine blood tests were obtained and in her hemogram there was only leucocytosis (White Blood Cell: 12.100). Her biochemistry results were normal with slightly elevated CRP (8,23 mg/L). Her coagulation results were normal. In her serology, infective biomarkers were negative. Her chest X-ray was normal. On day 1 of her treatment, her vision dropped down to 10 CMPS, intraocular pressure was normal. In her biomicroscopic examination, corneal ulcer was 2.5x2.5 mm, corneal oedema and fibrin reaction were present (Figure 1).

Figure 1: Biomicroscopic findings of the patient at first examination: a yellow-white opacity with clearly defined margins on the cornea, hypopyon at anterior chamber



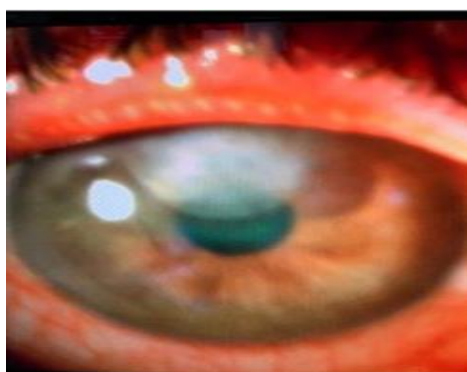
In her fundus examination, vitreous was natural with ultrasonography. On the 6th day of treatment, her vision went up to 0.05. In her biomicroscopic examination, corneal oedema was regressing, hypopyon was regressing and no fibrin was observed. In this process, the culture taken from the keratitis on the 9th day of hospitalization was concluded. Two days later, on the 11th day of hospitalization, the culture antibiogram was concluded. On the 9th day of treatment, her vision increased to 0.1. The Corneal culture was positive and *Streptococcus mitis* had grown. Antibiogram results showed high sensitivity to vancomycin and teicoplanin, and moderate sensitivity to amikacin and penicillin G. The results were consulted with the infectious diseases and clinical microbiology department.

They stated that discontinuation of fluconazole and amikacin use were deemed appropriate. Treatment was revised according to the antibiogram result and the final treatment was fortified vancomycin 12x1, autologous eye drops 5x1, tropicamide 1% eye drops 3x1, oxytetracycline hydrochloride eye ointment 2x1, oral doxycycline 2x1.

On the 20th day of treatment, her vision increased from 0.1 to 0.3. In her biomicroscopic examination the corneal infiltration was 1x1 mm and pannus formation was present. When the patient had discharged from the hospital her vision was 0.3. In her biomicroscopic examination, corneal epithelial defect closed. There was corneal opacity and scar formation extending at the border of the limbus superior to the cornea and extending to the central cornea.

In her 1st control after discharge which was 30th day, visual acuity was 0.4 and intraocular pressure was 12 mmHg with Goldman applanation tonometer. In her biomicroscopic examination, there was punctate epitheliopathy. There was corneal opacity and neovascularization on the superior cornea. Fundus could now be examined, and it came out to be normal. Antibiotic-containing eye drops were tapered and steroid-containing drop was added to the treatment (Figure 2).

Figure 2: Biomicroscopic finding of the patient in the 1st month after medical treatment



In 3rd months control after discharge, her visual acuity had increased to 0.6. Her biomicroscopic examination was calm and corneal nephelion was present. Her current treatment consisted of moxifloxacin 3x1, artificial tear drop 6x1 and loteprednol 1x1 (Figure 3).

Figure 3: Biomicroscopic findings of the patients in the 3rd months after medical treatment.



DISCUSSION

Bacterial keratitis is a devastating infection of the cornea that can lead to corneal scarring and vision loss. The spectrum of pathogens in each area is influenced by its geographical location, the occupation of its residents and the presence of risk factors such the prevalence of contact lens wear (4). Yarmada et al (5). identified *P. aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* as the most common causative pathogens in patients with bacterial keratitis in our country. *S. pneumoniae* accounted for 5.5-10.77% of isolates in the world, Viridans group streptococci were implicated in 0.4–0.8% of cases (6). *Streptococcus mitis* keratitis are not a common type of keratitis. In another article, while *Streptococcus pneumoniae* species were shown as the cause of keratitis in 12%, this rate was only 0.6% in *Streptococcus mitis* (7). Medioro et al found that *Streptococcus mitis* isolation rate was 0.5% in in corneal scrapps in patients with bacterial keratitis from January 2006 to December 2015 in their study (8).

There are case reports about *Streptococcus mitis* keratitis in the literature. In a case report, *Streptococcus mitis* keratitis developed due to contact lens use in a 39-year-old female patient. Medical treatment due to corneal ulceration developed in this patient was ineffective and the patient had to undergo keratoplasty as a last resort. Again, our patient did not have a history of contact lens use, and only nephelion developed in our patient and no surgical procedure was performed (9). In another case report, a 63-year-old woman developed corneal ulceration and descemetocele due to *Streptococcus mitis*, and although she was clinically a candidate for keratoplasty, the patient had to undergo amniotic membrane transplantation. However, in our case, only nephelion developed and neither corneal ulceration nor descemetocele developed, so neither the need for amniotic membrane transplantation nor the need for keratoplasty was born in our patient (10).

Streptococcus mitis is one of the ocular infection agents that can result in blindness, such as endophthalmitis, along with keratitis. In a case report, endophthalmitis due to *Streptococcus mitis* developed in a 3-year-old girl. However, our patient was 66 years old and the picture of endophthalmitis did not develop with the correct, aggressive and rapid treatment (11). In another case report, a 75-year-old male patient develops endophthalmitis due to *Streptococcus mitis* after cataract surgery, and vitrectomy, panretinal photocoagulation and silicon injection are performed to treat this patient. However, in our patient, *Streptococcus mitis* developed due to branch strike and our patient recovered without any surgical intervention (12). Jaffry et al. reported that unique case of an immunocompromised patient with rheumatoid arthritis, severe dry eye, and a history of multiple

episodes of keratolysis, who developed a corneal ulcer from *Streptococcus mitis* (13). As in our case, they treated corneal ulcer with fortified vancomycin and artificial tears.

CONCLUSION

In treatment of the streptococcal keratitis, knowing the antibiotic sensitivity patterns is critical in choosing appropriate empirical antibiotics and optimizing patient outcomes. We started empirically fortified vancomycin, amikacin and fluconazole treatment before the culture result was obtained. We regularly consulted the patient with infectious diseases and revised her treatment accordingly. We stopped the patient's unnecessary drugs as soon as the results of the culture were found and increased the dose of the required drug for maximum effect. Our case of *Streptococcus mitis* keratitis attracts attention compared to other cases in the literature, as it resulted visually well with the medical treatment.

In conclusion, although *Streptococcus mitis* species rarely cause ocular infection, oral hygiene and cardiological examination of the patient should also be kept in mind because of viridians group bacteria. Diagnosis is made by corneal scraping and culture. First-line therapy is topical vancomycin. *Streptococcus mitis* keratitis which responds very well to treatment should always be in our minds.

Author Contribution

The author declare no conflict of interest.

The author disclose that no grants or support resources were used.

The author approved the final version of the manuscript.

The author declared that this manuscript has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

Written consent was obtained from the patient that her medical data could be published.

REFERENCES

1. Ayi B. Infections caused by viridans Streptococci. Editors-in-Chief: S.J. Enna and David B. Bylund. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Elsevier, 2007; pp: 1-5.
2. Santin K, Bispo PJM, Trevizani R. Characterization and distribution of viridans group streptococci isolated from infectious endophthalmitis and keratitis. Arq Bras Oftalmol. 2020;83:463-72.
3. Sadowy E, Hryniewicz W. Identification of *Streptococcus pneumoniae* and other *Mitis streptococci*: importance of molecular methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;12:2247-56.
4. Soleimani M, Tabatabaei SA, Masoumi A, Mirshahi R, Ghahvechian H, Tayebi F, et al. Infectious keratitis: trends in microbiological and antibiotic sensitivity patterns. Eye (Lond). 2021;35:3110-5.
5. Yarmada S, Barut So, Palamar M, Egrilmez S, Aydemir SS, Hilmioglu Polat S. comparison of culture-positive and -negative microbial keratitis. Turk J Ophthalmol. 2022;52:1-5.
6. Nanayakkara U, Khan MA, Hargun DK, Sivagnanam S, Samarawickrama C. Ocular streptococcal infections: A clinical and microbiological review. Surv Ophthalmol. 2023;68:678-96.
7. Teweldemedhin M, Gebreyesus H, Atsbah AH, Asgedom SW, Saravanan M. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. BMC Ophthalmol. 2017;17:212.
8. Mediero S, de los Bueis AB, Spiess K. Clinical and microbiological profile of infectious keratitis in an area of Madrid, Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2018;36:409-16.
9. Hsu VJ, Affeldt J, Blanton C. *Streptococcus Mitis* corneal ulcer. ARVO Annual Meeting Abstract, Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2005.
10. Hsiao FC, Meir YJ, Yeh LK, Tan HY, Hsiao CH, Ma DH. Amniotic membrane transplantation in a patient with impending perforated corneal ulcer caused by *Streptococcus mitis*: A case report and review of literature. World J Clin Cases. 2022;10:3923-29.
11. Harrison SA, Bateman J. Endogenous endophthalmitis caused by *Streptococcus mitis* Am J Ophthalmol 1997;123:260-1.
12. Chon J, Kim M. Successful management of late-onset *Streptococcus mitis* endophthalmitis. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1439-42.
13. Jaffry M, Lister M. *Streptococcus mitis/oralis* corneal ulcer in a patient with severe rheumatoid arthritis: An unusual route. Case Rep Ophthalmol Med. 2022:5245620.

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ HAKKINDA

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanında yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir.

Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep edilmemektedir.

Amaç

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), 2022 yılında yayın hayatına başlamış olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin sürekli yayın organı olan açık erişimli bir dergidir. Dergimizin İngilizce ismi Journal of Izmir Faculty of Medicine (J Izmir Faculty Med.)'dir.

Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere yılda dört sayı çıkaran dergimiz, tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmaları yayınlamayı amaçlamaktadır.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, tıbbın son gelişmelerine adanmış ulusal/uluslararası bir dergidir. Bu derginin amacı, tıp alanında literatüre katkı sağlamak, dünyanın dört bir yanındaki bilim adamları ve akademisyenler için ortak bir platform sağlamak, tıbbın farklı alanlarındaki çeşitli yeni sorunları ve gelişmelerin yayınlanmasını teşvik etmek, paylaşmak ve tartışmaktır.

Kapsam

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir.

Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Dergimiz tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmaları kabul edecek, dergiye gönderilen bu çalışmalar, dergi baş editörü, editörü, bölüm editör yardımcıları ve en az iki danışman hakemin (çift kör) incelenmesinden geçip gerekli değişiklikler yapıp yayınlanmaya uygun bulunduğu takdirde dergimizde yayınlanacaktır.

Hakem değerlendirmesi ile kabul edilen yazıların basılıp basılmaması ve basılma zamanı ile ilgili son söz baş editöründür. Ayrıca üniversitemiz bünyesinde yapılacak olan kongre ve sempozyumlarda sunulan bildirimlerin yayınlanması için ek sayı da çıkarılabilecektir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, bir diğeri farklı bir dilde yayınlanmış olsa bile, birden fazla başvuru ve çoğul başvuru kabul etmemektedir. Yayınlanacak materyalin bilimsel içeriğinden yazarlar sorumludur.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, makalenin dayandığı araştırma materyallerini isteme hakkını saklı tutar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yeni kurulan ve yeni yapılanma sürecinde olan bir dergidir. Dergimiz güçlü editöriyal ve hakem kadrosu ile kısa sürede endeks başvuruları yapmayı planlamaktadır. Tüm makaleler web sitemizde PDF formatında da mevcuttur ve ücretsiz olarak indirilebilir.

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Baş editör, editör, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Açık Erişim Politikası

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi her türlü tıbbi çalışmanın okuyucuya ücretsiz sunarak daha geniş bir okuyucu kitlesine ulaşarak bilginin paylaşılması ve küresel bilgi alışverişini desteklemesi ilkesiyle içeriğine anında açık erişim sağlar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Telif Hakkı Devir Formu

Dergimize yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalar, daha önce yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere herhangi bir yere yüklenmemiş özgün çalışma olmalıdır. Yazarlar çalışmalarının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu beyan etmesi gerekmektedir. Aksi bir durum tespit edildiğinde ilgili yaptırımlardan yazar sorumlu tutulacaktır. Yazarlar çalışmalarını değerlendirilmek üzere dergimize gönderdiklerinde çalışmalarının telif hakkını İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne devretmek zorundadır. Bu devir yazının kabulü ile bağlayıcı olur. Çalışmanın hiçbir kısmı yazılı izin alınmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme yapılamaz.

Derginin Yaklaşımları

International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE (<http://www.icmje.org>) ve Council of Science Editors - CSE (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur. Kaynak göstermek veya çalışma künyesini belirtmek şartı ile kullanılabilir. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir. Dergimize değerlendirilmek üzere gönderilecek yazılar için 'Telif Hakkı Devir Formu' çalışmada yer alan tüm yazarlar tarafından ıslak imzalı olarak doldurulmalı ve tarayarak sisteme yüklenmelidir.

Çıkar Çatışmaları

Çıkar çatışması ekonomik veya kişisel fayda sağlayan durumları içermektedir. Çıkar çatışması derginin yazarların ve bilimin güvenilirliğini zedelemektedir. Bu nedenle çıkar çatışmasına neden olabilecek durumlardan kaçınılmalı ve önlenmesine yönelik tedbirler dikkate alınmalıdır. Yazarlar çalışmalarının etik kurallar dahilinde değerlendirilebilmesi için olası çıkar çatışmalarını beyan etmeleri gerekir. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için "Çıkar Çatışması Formu" incelenebilir.

YAZIM KURALLARI

Dergiye makale gönderimi

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new>

adresinden gerçekleştirilmektedir. Bu sistem dışında gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır.

Yayımlar; derginin amacı ile etik ve bilimsel ilkelere uygunluk, doğruluk, güncellik ve hedef okuyucu kitlesi tarafından kullanılabilirliği açısından incelenmektedir. Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir elektronik ya da basılı ortamda sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekmektedir. Makalelerin, yasalara ve etik kurallara uygunluğu ve bilgilerin doğruluğu yazarların sorumluluğundadır.

Makalelerde kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yayımlanan makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez. Makale gönderme sürecinde tüm yazarların ORCID numaralarını belirtmeleri gerekmektedir. ORCID hesabı ücretsiz olup " <https://orcid.org/register> " adresinden hesap oluşturulabilir.

Ön Değerlendirme Süreci

Gönderilen çalışmalar ilk olarak editör ve sekreter tarafından değerlendirilir. Derginin amaç ve kapsamına uymayan, dil ve anlatım kuralları ile bilimsel açıdan zayıf ve özgün değeri olmayan çalışmalar doğrudan reddedilir. Reddedilen çalışmaların yazarları, gönderim tarihinden itibaren en geç bir ay içinde bilgilendirilir. Uygun bulunan çalışmalar; çalışmanın ilgili olduğu alana yönelik bir alan editörüne, yazım editörüne ve istatistik editörüne yönlendirilir.

Ön değerlendirme sürecinde çalışmanın öz, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç bölümleri dergi yayın politikaları ve kapsamı ile özgünlük açısından ayrıntılı bir şekilde incelenir. Bu inceleme sonucunda uygun bulunmayan çalışmalar en geç lay içerisinde yazara iade edilir. Uygun bulunan çalışmalar ise hakem atama sürecine alınır.

Hakem Atama Süreci

İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen tüm çalışmalar objektif değerlendirilmesi amacıyla kör hakemlik ve yazar ile hakem kimliklerinin gizlendiği çift kör yöntemi ile değerlendirilmektedir. Ön değerlendirme sürecini tamamlayan ve uygun görülen başvuruların hakem atamaları başvuru tarihinden itibaren en geç 15 gün içinde yapılır. Çalışmanın içeriğine ve uzmanlık alanına uygun olacak şekilde, derginin veya DergiPark'ın hakem havuzundan en az iki hakeme davet gönderilir.

Hakem Değerlendirme Süreci

Davet gönderilen hakemlerin cevap vermeleri için verilen süre 14 gündür. Süre sonunda cevap vermeyen hakeme bir defaya mahsus olmak üzere hatırlatma ve 7 gün uzatma yapılır. Bu sürecin sonunda cevap verilmemesi durumunda, hakem daveti iptal edilerek başka hakeme davetiye gönderilir. Hakemler eğer talep ettiler ise bir çalışmanın revizyonlarını inceleyerek uygunluğuna karar verebilecekleri gibi gerekliyse birden çok defa revizyon talep edebilirler.

Düzeltilme, Kabul veya Ret Kararı

Hakem görüşleri en geç 7 gün içerisinde yazara iletilir. Hakemlerden gelen revizyon önerilerinin yazarlar tarafından 14 gün içerisinde tamamlanması zorunludur. Bir defaya mahsus olmak üzere yazarlara 7 gün ek süre verilir.

Yayın Değerlendirme Süreci:

İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen çalışmaların yayın değerlendirme sürecinin yaklaşık 3 ay içerisinde sonuçlandırılması öngörülmektedir. Ancak, hakemlerin değerlendirme yapmaması sonucu yeni hakemlerin görevlendirilmesi, yeni revizyonlar istemeleri ya da yazarların revizyon sürelerini uzatma durumlarında bu süre uzayabilmektedir.

Yayın Hakkı Devir Formu

Yazarlar, makalelerin değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederler. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formunun makalelerin sisteme girilmesi aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Dergimize değerlendirilmek üzere çalışma gönderecek yazarlar ‘ Telif Hakkı Devir Formu ’ nu ıslak imzalı olarak doldurmalı ve tarayarak sisteme yüklemelidirler.

(<https://dergipark.org.tr/tr/pub/izmirtip/page/13523>)

Yazarlık Katkısı

Makalede yazar olarak belirtilen her kişi International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılamalıdır (www.icmje.org).

Çıkar Çatışmaları

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumlarını açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalı ve sisteme yüklenmelidir (<http://icmje.org/conflicts-of-interest/>). Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için Çıkar Çatışması Formu incelenebilir.

Makalenin Hazırlanması

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazı dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazılar; word formatında, times new roman karakterinde, tek aralıklı, 11 punto olarak yazılmalı, sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır. Makaleler “Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu” tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Yazılar için azami kelime-tablo-şekil-yazar-kaynak sayıları Tabloda gösterilmiştir.

Yazı tiplerine göre sınırlamalar

Kelime sınırlamaları için ana metin esas alınmaktadır. Özet ve kaynaklar bölümü sınırlamaların dışındadır.

Yazı Tipi	Kelime Sınırı	Özet Kelime Sınırı	Kaynak Sayı Sınırı	Yazar Sayı Sınırı	Tablo Sayı Sınırı	Şekil Sayı Sınırı
Araştırma Makalesi	2500	350	35	Sınır yok	6	10
Sistemik Derleme	5000	350	50	6	6	15
Olgu Sunumu	1500	350	15	4	1	8
Teknik Not	2500	350	15	4	5	10
Editöre Mektup	350	Özet yok	5	4	Tablo yok	2

Sisteme Yüklenecek Dosyalar

Makale dosyaları aşağıdaki başlıkları içerecek şekilde hazırlanmalı ve sisteme ayrı dosyalar olarak yüklemelidir.

1. Başlık Sayfası
2. Ana Metin
3. Tablolar
4. Resimler ve Şekiller
5. ICMJE Disclosure (Çıkar çatışması) Formu

1. Başlık Sayfası:

- Bu dosya ana metin, şekil veya tablo içermemelidir
- Yazının 150 karakteri aşmayan Türkçe ve İngilizce başlıkları yazılmalıdır
- Tüm yazarların isim-soyadları, güncel çalıştıkları kurum bilgileri (Türkçe makalelerde Türkçe, İngilizce makalelerde İngilizce olmalıdır), ORCID ID'leri, e-mailleri ve sorumlu yazarın akademik ünvanı ile ulaşılabilir telefon numarası olmalıdır
- Yazı içeriğinin daha önce bilimsel bir toplantıda sunulup sunulmadığı, eğer sunulmuş ise toplantının adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir
- Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığı ya da aynı anda başka bir derginin incelemesinde olmadığı belirtilmelidir
- Yazı eğer bir tez çalışmasından oluşturuldu ise tez danışmanının yazıda yazar olarak bulunup bulunmadığı, eğer yoksa tez danışmanının onayının varlığı yazılmalıdır
- Çıkar çatışması bildirim (conflict of interest)
- Finansal destek (financial disclosure)
- Yazar katkıları (author contributions) belirtilmelidir

2. Ana Metin

Bu dosyada kurum, kuruluş ve yazar ismi bulunmamalıdır

a. Öz

- Öz bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır.
- Çalışmayı ana hatları ile açıklamalı ve 350 kelimeyi geçmemelidir.
- Türkçe öz bölümü; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, tartışma ve sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- İngilizce abstract bölümü; aim, materials and methods, results ve conclusion alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- Derlemelerde öz ve abstract başlığı yeterlidir.
- Olgu sunumlarında gereç ve yöntem yerine olgu (lar) yazılmalıdır.

b. Anahtar sözcükler:

Anahtar sözcükler hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır.

- Özetin altında, konu indekslemesi için, makaleyi en iyi şekilde temsil edeceği düşünülen, üç ila beş adet anahtar sözcük seçilmelidir.
- Anahtar sözcüklerde kısaltma kullanılmamalıdır.
- Anahtar sözcükler noktalı virgül işareti ile birbirinden ayrılmalıdır.
- Anahtar sözcükler; Index Medicus Medical Subject headings;
- <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> veri tabanından seçilmelidir.

c. Ana Metin:

Türkçe özgün araştırma makaleleri ve sistematik derleme/meta-analizler; giriş, gereç ve yöntemler,

- bulgular, tartışma ve sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- İngilizce özgün araştırma makaleleri ve sistematik derleme/meta-analizler; introduction, materials and methods, results ve conclusion alt başlıklarında yapılandırılmalıdır.
- Olgu sunumları; giriş, olgu/olgular, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır.
- Kısaltmalar metinde ilk geçtiği yerde önce uzun hali ve sonrasında parantez içerisinde olacak şekilde verilmelidir.

- Ana metinde referanslar, tablo, şekil ve resimlere yapılan atıflar sıraya göre ardışık olarak numaralandırılmalıdır.
- Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda izinle ilgili bilgilere (kurul adı, tarih ve sayı no) makalenin gereç ve yöntem bölümünde yer verilmelidir
- Olgu sunumlarında onam formu alındığına dair bilgi verilmelidir.
- Araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan resmi ya da özel kurumlara yapılacak teşekkür yazısı makalenin sonunda, referanslardan önce yer almalıdır.

d. Kaynaklar:

- Her kaynak, metindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve kullanıldığı cümlelerin sonunda parantez içinde (nokta işaretinden önce) belirtilmelidir.
- Altı ve daha az yazar olduğunda tüm yazarlar listelenmeli, 7 yazar ve üstü 6 yazardan sonra “ve ark. /et al” şeklinde yazılmalıdır.
- Birden fazla kaynak kullanılıyor ise kaynak numaraları arasına virgül konulmalıdır. (örn. 1,2,5) Ardışık ikiden fazla kaynak bir arada kullanılmışsa belirtilen en küçük ve en büyük kaynak numarası arasına kesme işareti konulmalıdır (örn.1-5)
- En son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir.
- Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.
- Kaynaklar “International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)” tarafından geliştirilmiş “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” kurallarına göre hazırlanmalıdır. Belirtilmemiş kaynak biçimleri için http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web sitesi rehber olarak kullanılabilir.
- Dergi isimleri Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Dergilerin isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus’da dizinlenen dergiler listesine ya da <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakılabilir.

Kaynak örnekleri

Dergi (Journal)

Zani A, Eaton S, Rees CM, Pierro A. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? *Ann Surg.* 2008;247:276-81.

Basım Öncesi, Sayı ve Sayfa Numarası Henüz Belli Olmayan Yayın (Journal Article By DOI - Before Issue Publication with Page Numbers)

O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004. doi:10.1007/s00259-003-1399-3.

Çevrim İçi (Online) Dergi:

Mertcan A. Pathological analysis of tendon healing. *Orthop Pat.* Published online May 7, 2022. doi:10.1047/ım2264

Kitap (Books):

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Kitap Bölümü (Book Chapter):

Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). *Cancer Medicine.* 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-52.

3. Tablolar:

- Tablolar, ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.
- Tablo stilleri kutucuklar şeklinde standart bir formatta yapılmış olmalıdır.
- Bütün tablolar metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalıdır.
- Metin içinde belirtilecek ise cümle sonunda nokta işaretinden önce parantez içinde gösterilmelidir.
- Her tablonun kısa başlığı tablonun üstünde, kısaltmalarının açıklamaları ise altında olmalıdır.

4. Resimler ve Şekiller:

- Resimler ve şekiller ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.
- Bütün resim ve şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalıdır.
- Metin içinde belirtilecek ise cümle sonunda nokta işaretinden önce parantez içinde gösterilmelidir.
- Resimler; TIFF veya JPEG formatında, minimum çözünürlüğü 300 dpi ve 1200x960 piksel olmalıdır.
- Resimlerde açıklamaları desteklemek için, kalın ve ince oklar, ok uçları, vb işaretler kullanılabilir ancak zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır.
- Her resmin ve şeklin kısa başlığı resim ve şeklin üstünde, kısaltmalarının açıklamaları ise altında olmalıdır.

5. ICMJE Disclosure (Çıkar çatışması) Formu

Dergi Etik Kuralları ayrıntılı olarak yayın politikaları bölümünde yer almaktadır.

Etik İlkeler ve Yayın Politikası

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması ve aynı anda başka bir yere gönderilmemiş olması koşuluyla başvuru için kabul edilir. Tüm yazarlar yazılarının içeriğini okuduklarını, onayladıklarını, çalışmalarının Etik Kurul Onayının olduğunu ve uluslararası kabul görmüş etik standartlarda yürütüldüğünü kabul ederler, ayrıca çıkar çatışmalarını beyan ederler. Etik suistimalden şüpheleniliyorsa, Yayın Kurulu ilgili uluslararası yayın etiği kurallarına (COPE yönergelerine) uygun olarak hareket edecektir.

Derginin yayın politikaları, Editör Kurulu tarafından önerilen kurallarda belirtildiği gibi yürütülür ve makale yazım kuralları kısmında yansıtılır. Buna göre yazarlar, hakemler ve editörlerin bu bildirimde yer alan etik davranışa ilişkin en iyi uygulama kılavuzlarına uymaları beklenir.

İnsan ve Hayvan Hakları

Deneysel, klinik ve ilaç insan çalışmaları için, etik kurul onayı ve çalışma protokolünün uluslararası anlaşmalara (World Medical Association of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects") bağlılığına ilişkin bir beyan gereklidir. Deneysel hayvan çalışmalarında yazarlar tarafından izlenen prosedürlerin hayvan haklarına uygun olduğu (Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu) belirtmeli ve hayvan etik kurul onayı almalıdır. Etik Kurul onay belgesi numarası ve alındığı kurum makale içerisinde belirtilmelidir.

Etik kurul onayı, yukarıda belirtilen uluslararası kılavuzlara uyum ve hastanın aydınlatılmış onamının alındığına dair beyan 'Gereç ve Yöntem' bölümünde belirtilmelidir. Kullanılan veri/medyanın hastanın kimliğini ortaya çıkarabileceği durumlarda olgu-vaka raporları için onam gereklidir (Onsekiz yaşın altındaki olgular-vakalar için, her iki ebeveynin veya kişinin yasal vasisi veya amirinin imzasını içeren bir onay formu sağlanmalıdır.). Çıkar çatışması beyanı ve herhangi bir mali veya maddi desteğin kabulü, açıklaması makalenin sonunda yer almalıdır. Hakemler ile yazarlar, kurumlar arasında herhangi bir potansiyel çıkar çatışması varsa, hakemlerin rapor etmesigerekir.

İntihal ve Etik Suistimal

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yayınlanmadan önce tüm başvuruları intihal amaçlı taramak için "iThenticate" programını kullanır. Bu tarama işlemi ücretsiz olarak Editör Kurulu tarafından yapılmaktadır. Yazarların aşağıda gösterildiği gibi her türlü intihal ve etik suistimalden kaçınmaları önemli ve gereklidir.

İntihal: Başka bir yazarın yayınındaki bir içeriğin tamamını veya bir kısmını kaynak göstermeden yeniden yayınlamak. Fabrikasyon: Var olmayan veri ve bulguları/sonuçları yayınlamak.

Çoğaltma: Bir makalenin farklı dillerde yeniden yayınlanmasını da içeren başka bir yayından alınan verileri kullanmak.

Salamlştırma: Bir çalışmanın sonuçlarını uygunsuz bir şekilde bölerek birden fazla yayın oluşturma.

Veri Manipülasyonu/Yanlışlık: Yanlış bir izlenim vermek için araştırma verilerini manipüle etmek veya kasıtlı olarak çarpıtmak. İntihal, fabrikasyon, çoğaltma, veri manipülasyonu/tahrifatı ve salamlama gibi etik olmayan uygulamaları ve yazarlık hediye etme, uygunsuz teşekkür gibi etik olmayan davranışları onaylanmaz.

Yazarlar, çalışma sonuçlarını tamamen veya kısmen özet şeklinde yayınlayıp yayınlamadıklarını bildirmekle yükümlüdür.

Baş Editörün ve Editörün Sorumlulukları

Dergi baş editörü, dergideki her şeyi kontrol altında tutar ve okuyucuların ve yazarların ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır. Baş editör ayrıca dergiye gönderilen makalelerin hangilerinin yayınlanacağına karar vermekten ve telif hakkı ihlali ve intihal varlığında ilgili yasal gerekliliklere tabi politikalar gereği bildirimden sorumludur. Yayının içeriğinden ve genel kalitesinden baş editör sorumludur. Baş editör ve editör, adil ve uygun bir hakemlik süreci sağlamalıdır. Baş editör ve editör, yayın kararları verirken hakemlerle tartışabilir. Dergiyegönderilen makalelerher zamanönyargısızolarak değerlendirilir.

Baş editör ve editörler, gönderilen bir makaleyle ilgili herhangi bir bilgiyi editör kurulu, hakemler ve yayıncı dışında hiç kimseyle paylaşmamalıdır.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez. Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık yazılı izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır.

Yazarlar, yayınlanan çalışmada önemli hatalar veya yanlışlıklar tespit edilirse, derhal dergi editörlerini veya yayıncısını bilgilendirmek ve makaleyi düzeltmek veya geri çekmek için onlarla işbirliği yapmakla yükümlüdür. Editör Kurulu veya yayıncı, yayınlanan bir çalışmanın önemli bir hata veya yanlışlık içerdiğini üçüncü bir taraftan öğrenirse, yazarlar makaleyi derhal düzeltmeli veya geri çekmeli veya dergi editörlerine makalenin doğruluğuna dair kanıt sağlamalıdır.

Hakemlerin Sorumlulukları

Hakemler değerlendirme için gönderilen yazıların adil bir kör akran incelemesini sağlar. Kendilerine gönderilen “Hakem Değerlendirme Formu” nu kullanarak değerlendirme yaparlar.

Hakem görüşünün belgelenmiş olması ile, çalışmanın bilimsel değeri hakkında zamanında yazılı, tarafsız, yapıcı geri bildirim sağlamak,

Yazının açık, özlü ve konuyla ilgili olup olmadığını belirtmek ve çalışmanın kompozisyonunu, bilimsel doğruluğunu, özgünlüğünü ve dergi okuyucularının ilgisini derecelendirmek

Kişisel yorumlardan veya eleştirilerden kaçınmak

Gözden geçirme sürecinin gizliliğini korumak: gözden geçirilmiş makaledeki bilgileri paylaşmamak, üçüncü taraflarla tartışmamak veya açıklamamak

Zamanında inceleyemeyecek durumdaysa derhal editöre bildirmek ve mümkünse konu hakkında uzman alternatif hakemlerin bilgilerini vermek

Herhangi bir olası kişisel, finansal veya algılanan çıkar çatışması hakkında editörü uyararak ve bir çatışma olduğunda incelemeyi reddetmek

Makalenin kapsamı, içeriği ve kalitesi ile ilgili derginin beklentilerine ilişkin editörün yazılı talimatlarına uymak

Yazar tarafından dergiye yüklenen ek materyalleri de içeren, gönderilen çalışmanın adil, yapıcı ve bilgilendirici bir eleştirisini sağlamak

Çalışmanın bilimsel değeri, özgünlüğü ve kapsamının belirlenmesi; iyileştirmenin yollarını gösteren; ve istenirse, editörün en yararlı gördüğü derecelendirme ölçeğini kullanarak kabul veya ret önermek

Hayvan veya insan deneklere yönelik kabul edilen etik muamele normlarının herhangi bir ihlali veya incelenen makale ile yayınlanmış herhangi bir makale veya hakem tarafından bilinebilecek başka bir dergiye aynı anda gönderilen herhangi bir makale arasındaki önemli benzerlik gibi herhangi bir etik kaygıyı editöre bildirmek

Gizlilik, yapıcı eleştiri, etkinlik, tarafsızlık ve bütünlük, çıkar çatışmasının açıklanması, zamanında tepki vermek ana prensipler olmalıdır

Hakemler, editöre karar vermede yardımcı olur ve ayrıca yazara makaleyi geliştirmede yardımcı olabilir. Her zaman objektif değerlendirme yaparlar. Hakemler görüşlerini uygun destekleyici argümanlarla açıkça ifade eder.

Yazarların Sorumlulukları

Yazar(lar) çalışmalarını İzmir Tıp Fakültesi Dergisine göndermeden önce aşağıdaki sorumlulukları yerine getirmelidirler. Yayın kurulumuz, İzmir Tıp Fakültesi Dergisi için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu koşullara uymayı kabul ettiklerini varsayar.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar özgün olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar daha önce başka bir dergide yayımlanmamış veya değerlendirilmek üzere gönderilmemiş olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmada yapılan alıntılar için etik ilkelere uygun alıntılama yöntemleri kullanılmalı, yararlandıkları çalışmalara kaynaklar bölümünde eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmalıdırlar.

Çalışma için yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği belirtilmelidir. Eğer gerekiyorsa ilgili kurumdan alınan iznin tarih, karar ve sayı numarası beyan edilmelidir.

Çalışmanın oluşturulmasında içeriğe katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.

Yayımlanmak üzere gönderilen çalışmalarda yazar(lar)ın çıkar çatışması olduğu veya olmadığı beyan edilmelidir. Eğer varsa ilişkileri açıklanmalı ve çalışmaya destek olan ya da fon sağlayan kişi ya da kurum belirtilmelidir.

Sorumlu yazar, çalışmaya katkıda bulunan tüm yazarların makalenin son halini onaylamalarını ve yayın için göndermelerinin kabulünü sağlamalıdır.

Yazar(lar)dan değerlendirme süreçleri içerisinde çalışmalarına ilişkin ham veri talep edilebilir. Böyle bir talep durumunda yazar(lar) talep edilen veri ve bilgileri yayın kurulu ve bilim kuruluna sunmaya hazır olmalıdır.

Yazar(lar) telif hakkı beyanını dikkatlice okumalı, kullanılan verilerin kullanım haklarına, araştırma ve analizlerle ilgili gerekli izinlere sahip olduklarını gösteren belgelere sahip olmalıdır. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğraf varsa bunların kullanımı için sahipleri kişi yada kurumlardan izin alınmalıdır.

Yazar(lar) araştırmalarında insan veya hayvan denekleri ile çalışmışlarsa tüm araştırma etiği kurallarına uyduklarından ve katılımcılardan onam formu aldıklarından emin olmalıdır.

Yazar(lar)ın yayımlanmış veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili bir yanlış ya da hatayı fark etmesi durumunda, dergi baş editörünü, editörünü veya yayıncıyı bilgilendirme, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörlerle işbirliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Değerlendirme süreci başlamış olan bir çalışmanın yazar durumlarının değiştirilmesi (yazar eklenmesi veya çıkarılması, yazar sırasını değiştirilmesi vb) mümkün değildir.

Yazar(lar) gönderdikleri makalelerin hakem değerlendirme sürecine katılmakla, hakemlerin tüm yorumlarına ve önerilerine son tarihten önce yanıt vermekle yükümlüdür.

Yazar(lar)ın İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderdikleri çalışmalar; bilimsel araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır.

Üniversitelerarası Kurul Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi'nde yer alan Madde 4'e göre bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı eylemlerden tamamen yazar (lar) sorumludur. Bu eylemler şunlardır:

- a) İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metodlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,
- b) Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,
- c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
- d) ç) Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara
- e) ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
- f) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı hâlde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhilettirmek,
- g) Diğer etik ihlal türleri şunlardır:
 - i. Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek,
 - ii. Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak,
 - iii. Yayınlarında hasta haklarına riayetmemek,

- iv. İnsanlarla ilgili biyomedikal araştırmalarda veya diğer klinik araştırmalarda ilgili mevzuat hükümlerine aykırı davranmak,
- v. İncelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri eser sahibinin açık izni olmaksızın yayımlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak,
- vi. Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekanları, imkanları ve cihazları amaç dışı kullanmak,
- vii. Bilimsel bir çalışma kapsamında yapılan anket ve tutum araştırmalarında katılımcıların açık rızasını almadan ya da araştırma bir kurumda yapılacaksa ayrıca kurumun iznini almadan elde edilen verileri yayımlamak,
- viii. Araştırma ve deneylerde; hayvanlara ve ekolojik dengeye zarar vermek, çalışmalara başlamadan önce alınması gereken izinleri yetkili birimlerden yazılı olarak almamak, mevzuatın veya Türkiye'nin taraf olduğu uluslararası sözleşmelerin ilgili araştırma ve deneylere dair hükümlerine aykırı çalışmalarda bulunmak,
- ix. Araştırmacılar veya yetkililerce, yapılan bilimsel araştırma ile ilgili olarak muhtemel zararlı uygulamalar konusunda ilgilileri bilgilendirme ve uyarma yükümlülüğüne uymamak,
- x. Bilimsel çalışmalarda, diğer kişi ve kurumlardan temin edilen veri ve bilgileri, izin verildiği  l de ve şekilde kullanmamak, bu bilgilerin gizliliğine riayet etmemek ve korunmasını sağlamamak.

Dergimizde yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki simgesine tıklanarak erişilebilir.

İletişim Bilgileri

Başeditör

PROF. DR. ENVER İLHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi

e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com, enverhan60@gmail.com

Editör

PROF. DR. YÜCEL KARAMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi

e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com, dr_ykaraman@hotmail.com