

Antivenomlar ve uygulama ilkeleri

ANTIVENOMS AND PRINCIPLES OF APPLICATION

 Mukaddes GÜMÜŞTEKİN¹,  Barış SARIÇOBAN²,  Muharrem Anıl GÜRKAN¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

ÖZ

Zehirli hayvanlarla temas ve ısırılma nedeni ile zehirlenme ve ölüm özellikle gelişmekte olan ülkelerde bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde 1,8-2,7 milyon yılan ısırması ve 81 bin ile 137 bin arasında ölüm bildirilmiştir. Yine benzer oranlarda akrep sokması vakası bildirilmiş olup, bildirilen vakalarda ölüm oranı yılan ısırıklarına kıyasla belirgin olarak düşüktür. Antivenomlar, zehirli hayvanların venomuna karşı üretilen antikor preparatlarıdır. On dokuzuncu yüzyıldan bu yana üretilmeye başlanan antivenomların etkililiği konusunda tartışmalı bulguların olması, anafilaksi gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilmeleri ve yapılan çalışmaların randomize kontrollü çalışmalar olmaması nedeniyle elde edilen verilerin tüm zehirlenmelere ekstrapole edilemeyeceğini düşündürmektedir. Türkiye’de yılan ısırıklarına ve akrep sokmalarına karşı üretilen antivenomlar bulunmaktadır. Ancak örümcek antivenomu bulunmamaktadır. Ayrıca, zehirlenmeler ve tedavileri ile ilgili eğitim eksikliği nedeniyle, gerekmeyen olgularda da antivenom kullanıldığı görülmektedir. Bu nedenle, ısırma ve sokmaların yönetiminde antivenom kullanımı ile ilgili bilgilerin güncellenmesi önemlidir. Bu makalede ülkemizde sık görülen yılan, akrep ve örümcek sokmalarına karşı antivenom uygulama ilkelerinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: antivenom, yılan ısırıkları, akrep sokmaları, örümcek ısırıkları

ABSTRACT

Venomous animals bites, stings, and poisoning are major public health problem in the developing countries. At least 1.8-2.7 million snake bite cases are reported annually around the world and between 81,000 and 137,000 deaths have been reported. Scorpion sting was reported in similar proportions as snake bites, and the mortality rate in the reported cases was significantly lower than in snake bites. Antivenoms are antibody preparations produced against venom of venomous animals. The antivenoms have been produced since the nineteenth century. However, it is suggested that the data obtained cannot be extrapolated to all poisonings due to controversial findings about the efficacy of antivenoms, allergic reactions of antivenoms use such as anaphylaxis and the lack of randomized controlled trials on antivenoms. There are antivenoms produced against snake bites and scorpion stings in Turkey, but no antivenoms against spider bites. It is observed that antivenoms are used inappropriately due to lack of education related to poisonings and their treatment. Thus, it is important to update the information about the use of antivenoms in the management of bites

Mukaddes GÜMÜŞTEKİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

İnciraltı-İzmir/TÜRKİYE

 orcid.org/0000-0001-7761-2919

and stings. In this review, antivenom practice principles in animal bites and stings in Turkey will be discussed in general.

Keywords: antivenom, snake bites, scorpion stings, spider bites

Zehirli hayvanların ısırığı gelişmekte olan dünyada büyük bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde yılda en az 1,8-2,7 milyon yılan ısırığı vakası bildirilmekte olup, 81.410 ila 137.880 arasında değişen ölüm bildirilmiştir (1). Akrep sokmalarında dünyada bildirimlerin yüksek olduğu ülkeler başlıca, Brezilya, Tunus, Meksika, Hindistan ve İran'dır. Bu vakalarda ölümler, yılan ısırıklarına oranla belirgin olarak düşüktür. Yine dünyada benzer bölgelerde örümcek ısırıkları vakaları bildirilmektedir. Ancak hem ısırma hem de ölüm bildirim sayısı yılan ısırması ve akrep sokması vakalarına göre belirgin ölçüde düşüktür. Türkiye'de epidemiyolojik çalışmalar çok kısıtlı olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada bir yıl içerisinde acil servise ısırma ve sokma nedeni ile başvuran 273 hasta değerlendirilmiş olup, hastaların %54,5'i akrep sokması, %5,5'i yılan ısırması ve %1,1'i örümcek ısırması nedeni ile başvurduğu saptanmıştır(2). Diğer bir çalışmada 1993-2010 yılları arasında acil servise ısırma ve sokma nedeni ile başvuran 1.685 hasta değerlendirilmiş olup hastaların %35,9'u akrep sokması, %18,5'i yılan ısırması ve %5,2'si örümcek ısırması olarak saptanmıştır (3). Bu ısırma ve sokma vakalarının yönetiminde antivenomların kullanımı önemli bir uygulama konusudur (1-4). Antivenomlar, zehirli hayvanların venomlarının genellikle at veya koyun gibi hayvanlara enjekte edildikten sonra, bu hayvanların plazmalarından elde edilen antikor preparatlarıdır (5, 6). Antivenomlar, venomun farklı toksinlerine karşı farklı afinite ve titrede birçok antikordan meydana gelen poliklonal antikor karışımlarıdır. Eğer sadece zehirli hayvanın tek bir türüne ait venom enjekte edildiyse (örneğin sadece *Androctonus crassicauda* türü akrep venomu enjekte edildiğinde) elde edilen antivenom 'monovalan antivenom' olarak adlandırılır. Polivalan antivenomlar ise, birçok farklı venomun enjekte edilmesiyle (örneğin, *Androctonus crassicauda* yanı sıra *Leiurus quinquestriatus*, *Androctonus australis*,

Androctonus amoreuxi, *Buthus occitanus* ve *Scorpiomaurus palmatus* türü akrep venomlarının enjekte edilmesi) veya monovalan antivenomların karışımıyla elde edilirler (5, 7). Antivenomlar, ya IgG molekülünün tamamını ya da sadece Fab fragmanlarını veya antijenin bağlandığı F(ab')₂ fragmanını içerirler (5). Antivenom üretiminde at dışında, keçi, koyun, deve ve embriyolu tavuk yumurtası da kullanılmaktadır. Ancak, bakım kolaylığı, diğer hayvanlara göre daha fazla plazma elde edilmesi ve saflaştırma yönteminin iyi gelişmiş olması nedeniyle yaygın olarak atlar kullanılmaktadır (8).

Hayvan ısırma ve sokmalarında antivenom uygulamaları ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Bu durum özellikle çocuklar ve yaşlılar gibi risk grubunda olan hastalarda daha da önem taşımaktadır. Çocuklarda görülen hayvan ısırma ve sokmaları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışmada, antivenom uygulamasının çocuklarda mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (9). Bazı çalışmalarda ise, antivenom uygulamasının genel olarak çok da etkili olmadığı bildirilmektedir (10). Ancak bu çalışma sonuçlarının randomize kontrollü çalışmalar olmaması ve genellikle antivenom uygulanan olgular ve zehirlenmeye neden olan hayvan türleri ile ilgili bilgilerin kısıtlı olması nedeniyle, bu sonuçların her olguya ve dünyanın diğer bölgelerindeki zehirlenmelere uyarlanamayacağı düşünülmektedir (5). Yaşlılarda da bulgular çelişkilidir.

TARİHÇE

İlk antivenom, Calmette tarafından 1894 yılında deneysel olarak tavşandan yılan venomuna karşı üretilmiştir (8, 11, 12). Akrep telsonlarından (akrebin kuyruğundaki boğumlar) venom elde etme çalışmaları 1872 yılında Jousset de Bellesme tarafından başlatılmış ancak ilk akrep antivenom üretimi, Todd tarafından 1909 yılında gerçekleştirilmiştir (13). Türkiye'de ilk akrep antivenomu, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı

(RSHMB) 'nda 1942 yılında üretilmiştir (8). Uzun yıllar boyunca kullanılan bu antivenomun, 2012 yılında RSHMB'nin kapatılması sonrası üretimine son verilmiştir. 2011 yılından beri Vetel firması (Adıyaman, Türkiye) tarafından üretilen akrep antivenomu (Acsera™ enjeksiyonluk çözelti konsantresi içeren flakon 5 ml) piyasada bulunmaktadır (14). Türkiye'de bulunan akrep antivenomu, *Androctonus crassicauda* türünden elde edilen venomun, antivenom üretiminde antijen olarak kullanılması ile üretilmektedir (14). *Androctonus crassicauda* venomuna karşı üretilen antivenomun, diğer akrep türlerine (*A.australis*, *Buthus occitanus*, *Tityus serrulatus*, *T. bahiensis*, *Parabuthus* spp. ve *Centruroides sculpturatus* ve *C.vittatus*) ve Türkiye'deki *Leiurus quinquestriatus* ve *Mesobuthus gibbosus* sokmalarına karşı koruyucu olduğu da bildirilmiştir (8). Daha önce Mısır'dan ithal edilen akrep antivenomu (Purifiye

Polivalan Anti-Scorpion Serum intramüsküler/subkutan enjeksiyon için solüsyon içeren ampül, equine 0,5 mL Vacsera™, Mısır) artık ithal edilmemektedir (14).

Yılan ısırıklarının tedavisinde kullanılmak üzere, 2014 yılından bu yana yılan antivenomu (Polisera™ yılan ısırıklarına karşı enjeksiyonluk çözelti içeren flakon, Vetel Serum, Adıyaman) ülkemizde üretilmektedir. Bu nedenle daha önceden ithal edilen Avrupa engereği zehiri antiserumu (The Institute of Immunology, Inc.), Ipser Europe Polivalan saflaştırılmış yılan zehiri antiserumu (Aventis-Pasteur) ve polivalan yılan zehiri antiserum-likit liyofilize (Centurion Pharma) antivenomları ise şu anda ithal edilmemektedir (14). Türkiye'de kullanılan yılan ve akrep antivenomlarının genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Türkiye'deki güncel antivenomlar

	Yılan Antivenomu	Akrep Antivenomu
Ticari Adı	Polisera im/iv yılan ısırıklarına karşı enjeksiyonluk çözelti içeren flakon (10mL)	Acsera enjeksiyonluk çözelti konsantresi içeren flakon (10 mL)
Elde Edildiği Türler	<i>Macrovipera lebetina</i> <i>Montivipera xanthina</i> <i>Vipera ammodytes</i>	<i>Androctonus crassicauda</i>
Uygulama Yolu	İntramüsküler* (Hafif-orta şiddetli envenomasyonlarda) İntravenöz infüzyon (Şiddetli envenomasyonlarda)	İntravenöz / (İntramüsküler*)
Maksimum Dozu	Klinik bulgulara göre uygulama yapılır.	10 flakon

*Üretici firma intramüsküler uygulama yapılabileceğini önerse de, etkililiğinin düşük olması nedeniyle intramüsküler uygulama sadece diğer yollardan uygulamanın yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir. Çocuklarda, damar yolunun açılmadığı durumlarda antivenom kemik içine (intraossöz) olarak uygulanabilir (14).

YILAN ISIRMALARINDA ANTİVENOM UYGULAMA İLKELERİ

Dünya'da bulunan 14 yılan familyasından sadece 5 yılan familyası zehirlidir (15, 16). Türkiye'de ise zehirli yılanlardan sadece Viperidae familyasından Vipera'lar (engerek yılanları) bulunmaktadır (17, 18). En çok Doğu Karadeniz, Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve Kuzeybatı Trakya'da bulunurlar. Bunlardan bazıları; V. ammodytes (Boynuzlu engerek, Marmara ve Ege Bölgesi), V. barani (Baran engereği), V. kaznakovi (Kafkas engereği), V. lebetina (Koca engerek, Güneydoğu Anadolu Bölgesi), V. berus (Marmara), V. pontica (Çoruh engereği), V. raddei (Ağrı engereği), V. ursinii (Küçük engerek), V. wagneri (Wagner engereği), V. xantia (Şeritli engerek) ve V. aspis balcanica (Ege ve Akdeniz Bölgeleri) türleridir (15, 17, 18).

Vipera ısırıklarında ortaya çıkan semptomlar genellikle lokal (ağrı, ödem, kızarıklık, parestezi, karıncalanma) bulgulardır. Isırma yerinde kanama ve lokal ekimoz görülebilir. Ekstremitelerde kompartman sendromu gelişebilir. Sistemik bulgular, bulantı ve kusma, perioral ve oral parestezi, karın ağrısı, ishal, güçsüzlük, fasikülasyonlar, terleme, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, taşikardi, baş dönmesi, bronkospazm, böbrek fonksiyon bozukluğu, ateş, döküntü, koagülopati (dissemine intravasküler koagülopati de gelişebilir), konfüzyon ve bilinç kaybıdır. Oluşan zehirlenmenin şiddeti, bulgulara göre değerlendirilir. Bulgulara göre yılan envenomasyonlarının şiddet dereceleri 4'e ayrılır (14, 15):

1. Asemptomatik Olgular

- Isırma yerinde lokal belirti ve bulguların olmadığı asemptomatik hastalar

2. Hafif Şiddette Olgular

- Hafif doku şişliği, hafif ekimoz, sistemik bulgu yok
- Laboratuvar bulguları normal (Trombosit sayısı normal),
- Hipotansiyon yok (erişkin için sistolik kan basıncı basıncı >90 mmHg)
- Antiserum kullanılmasına gerek kalmayabilir.
- 12 saat gözlemlendikten sonra, hasta asemptomatik ise taburcu edilebilir.

3. Orta Şiddette Olgular

- Artış gösteren lokal şişlik, ödem, ısırtık yerinde ağrı, ekimoz,
- Uzamış protrombin zamanı (PTZ), trombosit değeri <80.000 ve sistolik kan basıncı >90 mmHg gibi orta şiddette sistemik bulgu ve belirtiler mevcuttur.
- Laboratuvar değişiklikleri de orta düzeydedir (azalmış fibrinojen ve trombositler, hemokonsantrasyon gibi).
- Bu tür vakalarda, zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 2-3 vial antiserum* uygulanabilir (14, 19).
- Hasta mutlaka monitörize edilerek izlenmelidir.

4. Şiddetli Olgular

- İlerleyici şişlik, ısırma yerinde ağrı, bül, nekroz gözlenir.
- PTZ uzamış, trombosit değeri <80.000 ve sistolik kan basıncı < 80 mmHg'dır.
- Ciddi sistemik bulgular, koagülopati (burun, mide vb. kanama) görülebilir.
- Bulgular ısırtık bölgesini ve tüm ekstremitayı kapsayabilir, hatta ekstremita sınırlarını aşabilir. Ciddi sistemik bulgu ve belirtilerin yanı sıra, belirgin derecede bozulmuş laboratuvar değerleri mevcuttur.
- Nörolojik bulgular belirgindir.
- Bu tür vakalarda, zehirlenmenin şiddetiyle orantılı olarak 4-5 vial antiserum* uygulanabilir (14, 19).
- Hasta yoğun bakımda izlenmelidir.

**Antivenom uygulama dozu, olgunun verdiği yanıtı göre değişebilir ve daha fazla uygulamak gerekebilir.*

Hastanın izlemi

Yılan ısırıklarının tedavisinde, öncelikle hastanın, hava yolu açıklığının, solunum ve dolaşımının yani genel durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca hastaların paniğe kapılarak aşırı hareket etmeleri de venomun yayılmasını hızlandırabilmektedir. Ardından hastanın stabilize edilmesi, yara yeri bakımı (bol sabunlu su ile temizlenmeli) ve tetanoz profilaksisi uygulanmalıdır (15, 16).

Yılan Isırmalarında Antivenom Tedavisi

Yılan Antivenomu Uygulama Yolları ve Dozu

Yılan ısırmalarında her olguya antivenom uygulaması gerekmez. Antivenom endikasyonu olan olgular, Tablo 2’de tanımlanmıştır. Antivenomun başlangıç dozu, semptomların şiddetine göre verilir, vücut ağırlığına göre verilmez. Çocuklarda, erişkinler kadar hatta daha fazla doz gerekebilir. Antivenom tedavisinin sonlandırılma

kararı, sistemik belirtilerin (şok, koagülopati ve parestezi) gerilemesi ve ödem, ağrı gibi belirtilerin azalmasına göre verilir. Bazı ciddi olgularda, pıhtılaşma ile ilgili parametrelerin düzelmesi için çok miktarda antivenom kullanmak gerekebilir. Ancak birçok olguda hastaların çoğu antivenom tedavisi ile stabilize olur (15, 16, 20, 21).

Tablo 2: Yılan antivenomu uygulama endikasyonları

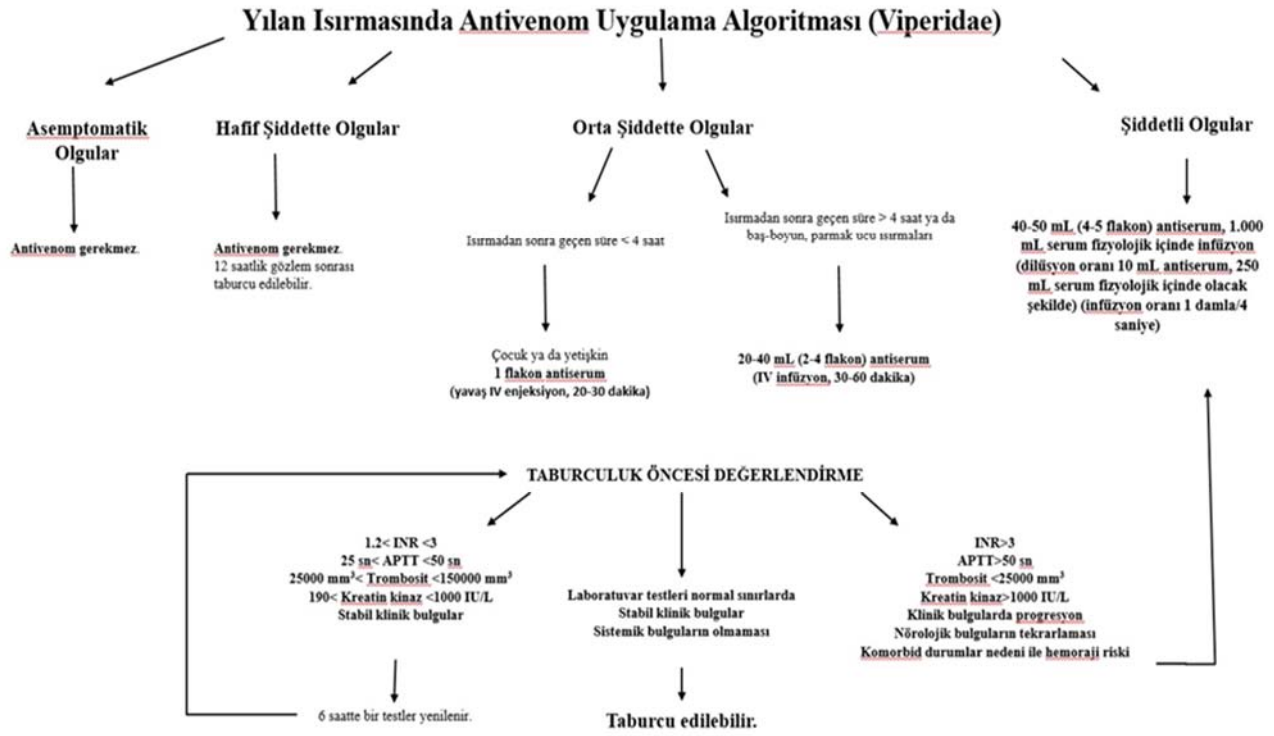
YILAN ANTİVENOMU UYGULAMA ENDİKASYONLARI	
Hipovolemi ile birlikte ya da hipovolemi olmaksızın şok bulguları	• Belirgin hipotansiyon • Taşikardi • Periferik Siyanoz
Nörotoksik belirtiler	• Bilateral ptozis • Eksternal oftalmopleji • Desendan paralizi
Spontan sistemik kanama	• Gastrointestinal kanama, burun ya da ürogenital kanama • Hemorajik inme • Koyu idrar çıkarma (hemoglobüri veya myoglobüri makroskopik veya mikroskopik kanıtları (idrar strip testi))
Koagulopati	• Travma bölgesinden devamlı kanama • Pıhtılaşma zamanının 20 dakikadan fazla olması • Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama
Akut böbrek hasarı için yüksek risk	• Plazma üre ve kreatinin değerlerinin özellikle ısırılma sonrası hemen yükselmesi • Oligüri veya anüri
Lokal bulgular	Lokal şişliğin progresif bir şekilde yayılması (Özellikle ekstremitelerde)

Antivenomun uygulanma süresi, klinik yanıt açısından önemlidir. Bazı çalışmalarda zehirlenmeden hemen sonra veya 4 saat içinde (ya da en geç 1 gün içinde) uygulanması önerilmektedir (21, 22, 23). Antivenom uygulamasından veya cilt testinden önce bir veya tercihen

iki damar yolu açılmış olmalıdır (16). Eğer engerek yılanın ısırığından hemen sonra antiserum uygulandıysa, 10 mL (bir vial) antiserum yetişkinler ve çocuklar için yeterlidir. Eğer yılan ısırığından sonra 4 saat veya daha fazla zaman geçmişse; ya da baş-boyun bölgesi, büyük damar veya

parmak ucu gibi fazlaca kanlanan bölgelerden ısırma sözkonusu ise 20-40 mL (2-4 vial) antiserum intravenöz olarak uygulanır. Hayati tehlikenin söz konusu olduğu şiddetli olgularda; 40-50 mL (4-5 vial) antiserum, 1000 mL serum fizyolojik içinde (dilüsyon oranı 10 mL antiserum, 250 mL serum fizyolojik içinde olacak şekilde) çok yavaş bir şekilde damar içinde, infüzyon (infüzyon oranı 1 damla/4 saniye) şeklinde uygulanmalıdır. Antivenomun etkililiğini değerlendirmek amacıyla 6 saatte bir tam kan koagülasyon testlerini (INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve kanama zamanı) yapmak gerekir. Bu sonuçlara göre şiddetli olgularda antivenom tedavisine devam edilebilir (20). Antivenom, at serumu kaynaklı

olduğundan, anafilaksi riski bulunmaktadır. Bu nedenle tam teşekküllü bir hastanede uygulanması ve antivenom uygulanması esnasında 1/1000 adrenalin solüsyonu ve kortikosteroidler hazırda bulundurulmalıdır. Antivenom, kesinlikle dondurucuda saklanmamalı, (+2)-(+8) °C' de saklanmalıdır (14). Çocuklarda, damar yolunun açılmadığı durumlarda antivenom kemik içine (intraosseöz) olarak uygulanabilir. Intramüsküler uygulama sadece diğer yollardan uygulamanın yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir (24). Yılan ısırıklarında antivenom uygulama algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Yılan ısırıklarında antivenom uygulama algoritması

Bunun dışında yılan ısırıklarının tedavisinde esas olan destekleyici tedavidir (3, 13, 14, 19). Daha önce hiç hayvan serumuna karşı duyarlılık göstermemiş veya negatif deri testi gelişmiş olsa dahi ani gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi) görülebilir. İntravenöz uygulamanın ilk 30 dakikasında hafif kızarıklık ve hırıltı meydana gelebilir, infüzyon hızının azaltılması ile bu

semptomlar geriler. Antivenom uygulamasından sonra (özellikle fazla miktarda uygulananlarda), geç başlangıçlı (5-14 gün sonra) aşırı duyarlılık reaksiyonu (serum hastalığı) da meydana gelebilir (5, 16).

Deri testi alerjik bireyleri tanımlayabilir, ancak hastada reaksiyonun oluşmaması, aşırı duyarlılık

reaksiyonu olasılığını ortadan kaldırmaz; bu nedenle, her zaman beklenmeyen bir aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebileceğini akılda tutmak ve gerekli önlemleri almak gereklidir. Üretici firmada antivenom uygulamasından önce intradermal cilt testinin yapılmasını önermektedir. Bu amaçla, antivenom, 0,1-0,2 mL (1:10 dilüsyon) olacak şekilde intradermal olarak enjekte edilir. Hastada alerji öyküsü varsa 0,1 mL antivenom 0,9 mL serum fizyolojik ile dilüe edilir. Cilt altına 0,2 mL uygulanır. Diğer kola aynı miktarda plasebo uygulanır. 20-30 dakika içinde 0,1 cm'den daha büyük kabartı olduğunda test pozitif kabul edilir. Isırığın belirtileri görülmedikçe ve antivenom uygulama endikasyonu yok ise cilt testi yapılmamalıdır. Eğer cilt testi pozitif ise, antivenom uygulamanın, semptomatik-destek tedaviye göre yarar/zarar oranı hesaplanmalıdır, ancak gerekiyorsa da antivenom uygulamaktan kaçınılmamalıdır. Ayrıca, cilt testi negatif bile olsa anafilaksi riskinin olabileceği unutulmamalıdır. İntradermal test sonucunun pozitif olduğunun belirlendiği durumlarda antiserum uygulamasından önce hastaya intravenöz yolla antihistaminikler (difenhidramin ve ranitidin veya diğer H2 reseptör blokerlerinden birisi) ve adrenalin verilmeli (erişkinlere ve çocuklara % 0,1 adrenalin çözeltisi sırasıyla 0,5 mL ve 0,01 mL/kg dozlarda subkutan veya intravenöz yollarla verilmelidir) ve hasta en az bir saat süreyle gözlem altında tutulduktan sonra antiserum uygulanmalıdır (14, 16).

Yılan antivenomunun gebelik ve süt verme dönemlerinde uygulanması

FDA gebelik risk kategorisi C' dir. Teratojeniteye neden olduğuna dair kanıt yoktur. Anafilaktik reaksiyon sonucunda annede gelişen şok veya hipoksemi, fetüse zarar verebilir. Bununla birlikte annenin şiddetli zehirlenmeye maruz kaldığı durumlarda, venomun potansiyel zararlı etkisi daha fazla olacağından yarar-zarar oranı gözetilerek agresif bir tedavi uygulanmalı ve antivenom uygulanmalıdır. Anne sütüne geçiş ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Ancak üretici firma tarafından, Polisera yılan ısırıklarına karşı enjeksiyonluk çözelti içeren flakon uygulanırken ve tıbbi gözetim devam ederken, annenin bebeğini emzirmemesi önerilmektedir (14).

AKREP SOKMALARINDA ANTİVENOM UYGULAMASI

Bugün yeryüzünde bilinen 650 tür akrebin hepsi ağrıya neden olmakla birlikte bunların çok azı tehlikeli zehirlenmelere neden olmaktadır (Meksika'da *Centruroides suffusus*, Brezilya'da *Tityus serrulatus*, Kuzey Afrika ve ülkemizde *Leiurus quinquestriatus* gibi). Türkiye'de ise 13 tür akrep bulunduğu saptanmıştır (*Leiurus quinquestriatus*, *Compsobuthus matthiesseni*, *Mesobuthus gibbosus*, *Mesobuthus eupeus eupeus*, *Mesobuthus caucasicus*, *Hottentotta judaica*, *Androctonus crassicauda*, *Scorpio maurus*, *Calchas nordmanni*, *Euscorpium (P.) italicus*, *Iurus asiaticus*, *Euscorpium (s.str.) carpaticus*, *Euscorpium (s.str.) mingrelicus*). Bu türlerden özellikle sistemik toksisite oluşturan türler *Androctonus crassicauda* ve *Leiurus quinquestriatus* türü akreplerdir. Ülkemizde akrep sokmalarının en çok görüldüğü bölgeler Güneydoğu Anadolu Bölgesi (*Androctonus crassicauda*) ve Ege Bölgesi (*Mesobuthus gibbosus*) 'dır (17). Ayrıca en sık görülen akrep sokması *Mesobuthus gibbosus* olarak saptanmıştır (25).

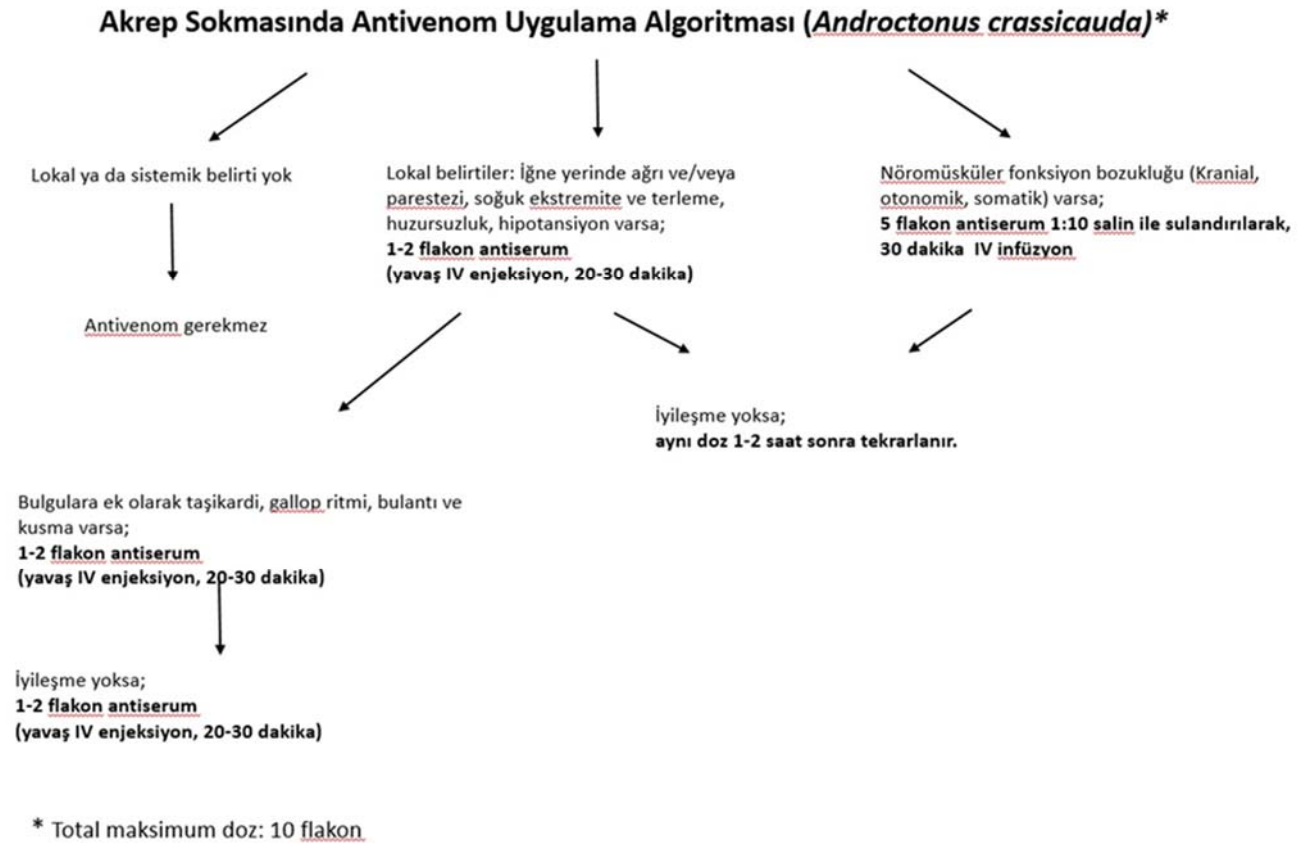
Akrep sokmalarında spesifik antitod olarak antivenom uygulaması tartışmalıdır. Bugüne kadar akrep antivenomu uygulamasının etkililik ve güvenilirliğine ilişkin çok merkezli prospektif bir araştırma bulunmamaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada, 10 yaşın üzerindeki 825 hastaya akrep sokmasını takiben rutin olarak akrep antivenomu uygulanmış, ancak antivenomun sistemik semptomlar üzerine pek de etkili olmadığı gözlenmiştir. Sistemik bulguların toksinin direkt etkisinden ziyade ortama salınan sitokinler, katekolaminler ve platelet aktive edici faktör gibi mediatörler aracılığıyla oluştuğu belirtilmiş ve antivenomun bu mediatörler üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (26). Ancak yaşamı tehdit eden ciddi zehirlenmelerde etkililiği bildirilmektedir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda sistemik etkinin gelişmediği ve 24 saat içinde evlerine gönderildikleri gözönüne alınırsa antivenom uygulamasının zorunlu olmadığı da görülmektedir. Rutin olarak her hastaya gereksiz antivenom uygulanması hem morbiditeyi arttırmakta hem de hastanede kalma süresinin artmasına neden olmaktadır (15).

Akrep Antivenomu Uygulama Yolları ve Dozu

Antivenomun başlangıç dozu, semptomların şiddetine göre verilir, vücut ağırlığı ve yaşa göre verilmez. Çocuklar (10 yaş altı) ve yaşlılar (65 yaş üstü) risk grubundaki hastalardır. Daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde görülen *Androctonus crassicauda* (kara akrep) adlı akrep türü, ölümle sonuçlanabilen ciddi sistemik belirtilere neden olabilir ve zehirlenmelerinde semptomatik - destek tedavi yanı sıra akrep antiserumu uygulamak gerekir. Lokal veya sistemik belirti yoksa tedavi gerekmez. Lokal belirtilerin yanı sıra, sokma yerinde ağrı, ve/veya parestezi ve soğuk ekstremiteler, terleme, huzursuzluk, hipotansiyon gözlenir ise 1-2 flakon intravenöz olarak uygulanır. Eğer iyileşme olmazsa bu doz 1-2 saat sonra tekrarlanabilir. Bu bulgulara ek olarak taşikardi, gallop ritmi, bulantı ve kusma gözlenir ise 1-2

flakon antivenom intravenöz olarak uygulanır. Eğer iyileşme olmazsa bu doz 1-2 saat sonra tekrarlanabilir. Ayrıca nöromusküler fonksiyon bozukluğu (kranial, otonomik veya somatik) gözlenir ise 5 flakon serum, 1:10 normal salin ile sulandırılarak 30 dakika süre ile intravenöz uygulanmalıdır. Eğer iyileşme olmazsa bu doz 1-2 saat sonra tekrarlanabilir. En fazla 10 flakon antiserum uygulanır (14).

Baş-boyun bölgesinden sokmalarda, çoklu sokmalarda ve çocuklarda doz artırmak gerekebilir. Antivenom tedavisine yanıt, sistemik belirtilerin (kan basıncının, kalp atım hızı ve solunum hızının normale dönmesi, terleme ve soğuk ekstremiteler bulgularının normale dönmesi) gerilemesi veya normale dönmesi ile değerlendirilir (27). Akrep sokmalarında antivenom uygulama algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Akrep sokmalarında antivenom uygulama algoritması

Ege Bölgesi'nde görülen *Mesobuthus gibbosus* (sarı akrep) sokmalarında genellikle sistemik toksisite gözlenmez ve antivenom uygulanmasına gerek yoktur. Ancak sistemik belirtilerin olduğu, semptomatik ve destek tedaviye yanıt vermeyen olgularda son çare olarak antivenom uygulanması gerekebilmektedir. Türkiye'de mevcut olan akrep antivenomu *Mesobuthus gibbosus* türüne spesifik değildir. Ancak, *Androctonus crassicauda*'ya spesifik antiserumların başka türlere de (*Mesobuthus gibbosus* dahil) etkili olabildiği bildirilmektedir (13). Anafilaksi riski nedeniyle sarı akrep (*Mesobuthus gibbosus*) sokmalarında hemen antivenom uygulamak kesinlikle doğru değildir, antiseruma bağlı anafilaksi ile hastalar kaybedilebilir.

Akrep antivenomu uygulamasından önce intradermal test yapılmalıdır. 0,1 mL antivenom 0,9 mL serum fizyolojik ile dilüe edilir. Cilt altına 0,2 mL uygulanır. Diğer kola aynı miktarda plasebo uygulanır ve 20-30 dakika içinde 0,1 cm'den daha büyük kabartı olduğunda test pozitif kabul edilir. İntradermal test sonucunun pozitif olduğu belirlendiği durumlarda antiserum uygulamasından önce hastaya intravenöz yolla antihistaminikler ve adrenalin verilmeli (erişkinlere ve çocuklara % 0,1 adrenalin çözeltisi sırasıyla 0,5 mL ve 0,01 mL/kg dozlarda subkutan veya intravenöz yollarla verilmelidir) ve antiserum hasta en az bir saat süreyle gözlem altında tutulduktan sonra uygulanmalıdır. İntradermal test negatif sonuç verse dahi antiserum uygulamasından önce tüm hastalar için adrenalin hazır bulundurulmalıdır. Antivenom uygulaması sırasında kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ani ateşlenme ve döküntü gözlenirse antiserum uygulaması derhal durdurulmalıdır. Serum hastalığının ortaya çıkması halinde intravenöz yolla kalsiyum preparatları ve oral yolla antihistaminikler uygulanmalıdır. Antihistaminiklere 10 gün süreyle devam edilmelidir (14).

Akrep antivenomunun gebelik ve süt verme dönemlerinde uygulanması

FDA gebelik risk kategorisi C'dir. Teratojeniteye neden olduğu veya olmadığına dair yeterli veri yoktur.

Annenin emzirmesinde bir sakınca olmadığı belirtilmektedir (14).

ÖRÜMCEK ISIRMALARINDA ANTİVENOM UYGULAMASI

Yeryüzünde birçok örümcek türü bulunmasına karşın bunların hepsi zehirli değildir ya da zehirlerini aktarabilmek için uzun dişlere sahip değildir. Zehirli örümcekler içinde ülkemizde de az sıklıkta da olsa ciddi zehirlenmelere neden olan 2 tanesi önemlidir. Bunlardan biri halk arasında 'Karadul örümceği' olarak bilinen *Latrodectus mactans* (black widow), diğeri ise *Loxosceles reclusa* (Brown recluse spider, kahverengi örümcek)'dır (15).

Her iki örümceğe karşı geliştirilmiş olan at kaynaklı antivenomlar, Türkiye'de bulunmamaktadır. Karadul örümcek antivenomunun kullanımı tartışmalıdır. Etkililiği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ve az sayıdaki çalışma plasebodan daha etkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak güvenli olduğu ve etkili olabileceği yönündeki görüşler nedeniyle mevcut ise ve de endikasyonu var ise kullanılabileceği belirtilmektedir (5). Karadul örümcek antivenomun uygulama endikasyonları şunlardır: tedaviye yanıt vermeyen hipertansif kriz veya kas krampları ve riskli yaş grupları (1 yaşın altı ve 65 yaş üstü) ve gebe kadınlardır (gebelerde karadul ısırığı, spontan abortus veya erken başlangıçlı doğum sancısına sebep olan abdominal kas spazmlarına neden olabilmektedir) (28, 29).

Loxosceles antivenomu, Brezilya, Arjantin, Peru ve Meksika'da mevcuttur. Bunların Peru'daki (IgG antivenomu) hariç hepsi at-kaynaklı F(ab')₂ antivenomlarıdır. Antivenom ilk kez 1954 yılında Brezilya'da geliştirilmiştir (29). Antivenomun etkililiği tartışmalı bir konudur ve plasebo-kontrollü insan çalışmaları bulunmamaktadır (1). Hayvan çalışmaları da birbiri ile tutarsızdır, bazıları ilk 4 saat içinde yararlı olduğunu bildirirken, bazıları 48 saate kadar faydalı olduğunu bildirmektedir. Antivenom uygulama endikasyonları ve zamanı tam olarak açık olmasa da zehirlenmenin şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak genellikle bu örümceğe bağlı ısırıkların tanısında

geç kalındığı için genellikle antivenom uygulamak için de geç kalınmaktadır. Genellikle ısırmdan 72 saat sonrasında antivenom önerilmez (29).

Sonuç olarak; Antivenomların etkililiği ve güvenliliği ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Envenomasyonların çoğunda semptomatik ve destek tedavi yeterli olmaktadır. Türkiye’de Adıyaman’da üretilen akrep antivenomu ve polivalan yılan antivenomu bulunmaktadır. Bu antivenomları kullanırken, zehirlenmenin şiddeti, hastanın riskli yaş grubunda olup olmadığı ve anafilaksi riski göz önünde bulundurulmalı ve gerçekten endikasyon var ise uygulanmalıdır. Gereksiz antivenom uygulamasının anafilaksi ve serum hastalığı gibi alerjik reaksiyonlara bağlı olarak mortalite veya morbiditeyi arttırabileceği, hastanede kalış süresini uzatacağı ve maliyeti arttıracığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Warrell DA, Venomous Bites, Stings, and Poisoning: An Update. *Infect Dis Clin N Am*. 2019; 33:17–38
2. Şahin A, Arıcı MA, Hocaoglu Aksay N, Kalkan Ş, Tunçok Y. Antivenom use in bite and sting cases presenting to a public hospital. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018;24:343-50.
3. Arici AK, S. Hocaoglu, N. Tuncok Y. Bites and stings reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center. *Turkish Pharmacology Association 21st National Pharmacology Congress*, 2011.
4. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med* 2008; 5: e218.
5. Isbister GK. Antivenom efficacy or effectiveness: The Australian experience. *Toxicology*. 2010; 268: 148–54.
6. Gutierrez JM, Leon G, Lomonte B. Pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:721–41.
7. O’Leary MA, Isbister GK. Commercial monovalent antivenoms in Australia are polyvalent. *Toxicon* 2009; 54:192–5.
8. Özkan Ö. Akrep antivenom üretimi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2008;65:97-108.
9. Wang JD, Tsan YT, Yan-Chiao M, Wang LM. Venomous snakebites and antivenom treatment according to a protocol for pediatric patients in taiwan. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2009; 15: 667-79.
10. Jayakrishnan MP, Geeta MG, Krishnakumar P, Rajesh TV, George B. Snake bite mortality in children: beyond bite to needle time. *Arch Dis Child*. 2016;102:445-9.
11. Krifi MN, El Ayeb M, Dellagi K. The Improvement and Standardization of Antivenom Production in Developing Countries: Comparing Antivenom Quality, Therapeutical Efficiency, and Cost. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 1999;5:128-41.
12. Isbister GK, Graudins A, White J, Warrell D. Antivenom treatment in arachnidism. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:291-300.
13. EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Evaluation of Medicines for Human Use. Note for guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. CPMP/BWP/3354/99. London, 2002.
14. Üstünes L. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı. *Rx Media Pharma*, 2019.
15. Gümüştekin M. [Environmental toxins: Animal biting and stings.] *T Klin J Pharmacol Toksikoloji Özel sayısı*. 2003;1:53-7.
16. Clark RF. Snakebite. In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*. Appleton and Lange, publishing, Stamford, Connecticut; 2013. p.374-8.

17. Baran İ, Atatür MK. [Herpetofauna of Turkey (Frog and reptiles).] TC Çevre Bakanlığı Basımevi, Ankara; 1998. p.191-202.
18. Başoğlu M, Baran İ. [Turkey reptiles, Part II snakes.] , Ege Üniversitesi Basımevi; 1998. p.145-58.
19. Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European Vipera species envenoming. Clin Toxicol (Phila). 2017;55:557-68.
20. Monzavi SM, Dadpour B, Afshari R. Snakebite management in Iran: devising a protocol. J Res Med Sci 2014;19:153e163.
21. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17063.
22. Ahmed SM, Ahmed M, Nadeem A, Mahajan J, Choudhary A, Pal J. Emergency treatment of a snake bite: Pearls from literature. J Emerg Trauma Shock 2008;1:97-105.
23. Gerardo CJ, Lavonas EJ, McKinney RE. Ethical considerations in design of a study to evaluate a US Food and Drug Administration-approved indication: antivenom versus placebo for copperhead envenomation. J Clin Trials. 2014;11:560-64.
24. Warrell D. Guidelines for the management of snakebites. 2nd ed. WHO/Regional Office for South-East Asia, 2016.
25. Özkan O, Yağmur EA. Neutralization Capacity of Monovalent Antivenom Against Existing Lethal Scorpions in the Turkish Scorpiofauna. Iran J Pharm Res 2017;16:653-60.
26. Abroug F, Elatrous S, Nouira S, Haguiga H, Touzi N, Bouchoucha S. Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. Lancet 1999;354:906-9.
27. Clark RF. Scorpions. In: Olson KR, ed. Poisoning and Drug Overdose. Appleton and Lange, publishing, Stamford,Connecticut; 2013. p.365-67
28. Clark RF. Spiderbite In: Olson KR, ed. Poisoning and Drug Overdose. Appleton and Lange, publishing, Stamford,Connecticut; 2013. p.378-81
29. Isbister GK, Fan HW. Spider bite. Lancet. 2011;378:2039-47.

YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
 - a. Dil
 - b. Temel İlkeler
 - c. Makale türleri ve genel biçimleri
 - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

II

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

YAYIN HAKKI ve YAZARLIK

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

ETİK KURALLAR

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

Deneyisel hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

YAZININ HAZIRLANMASI

Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan preklinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından (www.equator-network.org/home/) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) ulaşılabilir.

Yazı Türleri

Araştırma makalesi

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

Derleme makalesi

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

Olgu sunumları

Olgu sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

Editöre mektuplar

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

Dergiye başvuran makalelerin genel formatı

	Bölümler	Kelime Sayısı- Ana Metin *	Kelime Sayısı- Öz	Anahtar Sözcük Sayısı
Araştırma Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
Derleme Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
Olgu Sunumu	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
Editöre Mektup	yapılandırılmamış	1000	-	-

*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARİÇ

Yazının Bölümleri

Başlık (Title)

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

Öz (Abstract)

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar sözcükler (Key words)

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

Giriş

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

Bulgular

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

Tablolar ve Tablo Başlıkları

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: *, **, ***, †, ‡, §, ¶.

Şekiller ve Şekil Alt Yazıları

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

Örnek: Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

Tartışma

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

Teşekkür

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde “et al.” ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örneklere https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

Dergi Makaleleri

- **Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- **Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- **Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- **Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Kitaplar ve Diğer Monograflar

- **Kitap:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- **Kitap bölümü:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- **Türkçe kitap bölümü:** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

Elektronik Materyal

- **Sadece internet'de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi:

10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Bir web sitesinin bir bölümü:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecri.org/activities/trial-management>.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderin. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

Makaleyi göndermeden önce; lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

Gönderimi tamamlamadan önce; aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
 - Yazının başlığı ve kısa başlığı
 - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
 - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
 - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
 - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme

- Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
- Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

Revizyon gerektiği durumlarda yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir “Danışmanlara Yanıt” belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

KABUL SONRASI

Son kontrol (proof): Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

DOI numarası: Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

Basılan yazılar: Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

İletişim:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DEU Tıp Derg Yayın Koordinatörlüğü
35340 – İZMİR

E posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
 - a. Language
 - b. Basic Principals
 - c. Types of Articles and General Format
 - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

SCOPE and MAIN POLICIES

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

COPYRIGHT and AUTHORSHIP

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to "J DEU Med" by the "Copyright Transfer Form" (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

ETHICAL GUIDELINES

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with "WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or "Guide for the care and use of laboratory animals" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Language

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

Basic Principles

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) .

Types of articles accepted for submission

Research article

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

Review article

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

Case report

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

Letter to the Editor

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

General format and length of types of articles accepted for submission

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

Manuscript Sections

Title (Başlık)

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

Abstract (Öz)

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

Keywords (Anahtar sözcükler)

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

Introduction

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

Materials and Methods

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained.

Results

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

Tables

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: *, **, ***, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

Figures

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

Example: Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

Discussion

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

Acknowledgements

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

References

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Please find below the examples for the most frequently used references:

Articles in Journals

- *Standard journal article (with six or less authors):*

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Books and Other Monographs

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2009:465-78.

Electronic Material

- **Article only the internet:**

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.eclin.org/activities/trial-management>.

SUBMISSION of the MANUSCRIPT

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

Before submitting the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and ≤ 9 should be stated in written form.
- Generic names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

Before ending the submission, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
 - o The title and short title
 - o The name, affiliation and academic degree of each author
 - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
 - o The word count for the main text and the abstract
 - o Number of figures, tables and number of references
 - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
 - o Sources of support
 - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

If a revision is required, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

POST ACCEPTANCE

Proofs: Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

DOI number: Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal's webpage.

Offprints: The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

Correspondance:

Dokuz Eylül University Medical Faculty

J DEU Med Editorial Office

35340 – İZMİR/TÜRKİYE

E mail: tipdergisi@deu.edu.tr

phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>