

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Haziran 2017, Cilt:8 Sayı:2





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Aydın ÇİFCİ

E-mail: dr.aydin.71@hotmail.com

Berkant ÖZPOLAT

E-mail: berkantozpolat@yahoo.com

Honorary Editor / Onursal Editör

Sadi KAYA

Editors / Editörler

Şenay ARIKAN DURMAZ

Nuray BAYAR MULUK

Ayşe ÇARLIOĞLU

Mustafa Şevket DEMİRÖZ

Taner SARAK

Selim YALÇIN

Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT

Ayça TÖREL ERGÜR

English Language Consultants / İngilizce Dil Danışmanları

Derya Beyza SAYIN KOCAKAP

Biostatistical Consultants / Biyoistatistik Danışmanları

Serap YÖRÜBULUT

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi
DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
dntortadoguyayincilik.com
Baskı: Atalay Matbaacılık İskitler/Ankara

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY
Haziran 2017, Cilt: 8, Sayı: 2 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/tjcl/>

Deneysel hayvan çalışmalarında montelukast

Prof. Dr. Berkant Özpolat

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Kırıkkale TÜRKİYE



Son yıllarda sisteinil lökotrien (CysLT1) reseptör antagonisti, allerji ve astım tedavisinde kullanılan bir ilaç olan montelukastın deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanıldığını görmekteyiz. TJCL'nin bu sayısında Budak ve ark. hepatik ve renal iskemi reperfüzyon modelinde yaptıkları çalışmada histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak kanıtlanan olumlu etkinin, ilacın antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır [1].

Bilindiği üzere lökotrienler araşidonik asitten sentezlenen bir mediatördür ve eozinofil, bazofil ve mast hücreleri önemli lökotrien kaynaklarıdır. Lökotrienler damar geçirgenliğinde değişiklik, inflamatuvar hücre birikimi, düz kas kasılması, mukus salgısında artma benzeri etkiler sebep olmaktadır.

Literatürde bu konuda yapılan deneysel hayvan çalışmalarında montelukastın solunum sistemini ilgilendiren çalışmalarda öncelikle astım ve alerjik rinit tedavisinde kullanıldığını görmekteyiz [2-4]. Tu ve ark. yaptığı çalışma transplantasyon sonrasında gelişen bronşiolitis obliteransın önlenmesi açısından umut verici görünmektedir [5]. Yumuşak doku çalışmalarında silikon implant yerleştirilmesi sonrası kapsül kontraksiyonu önlemede etkili olduğu belirtilmiştir [6,7]. Polat ve ark. tendon iyileşmesi üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmaları da dikkate değerdir [8]. Kognitif fonksiyonların restorasyonu ve demans tedavisi çalışmalarında kullanımı ve hafıza fonksiyonu üzerinde olumlu etkisi yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur [9,10]. Deneysel bir tıkaçıcı sarılık modelinde karaciğer hasarı üzerine etkisi ve akut pankreatitin özellikle erken dönemlerinde faydalı olduğu gösterilmiştir [11,12]. Eskicioğlu ve ark. çalışmasında Overiyen Hipersitimülasyon Sedromunda kullanılabileceği önerilmektedir [13]. Montelukastın kullanıldığı bir diğer çalışma periferik sinir sistemi hasarları üzerine yapılanlardır. Spinal kord hasarında iyileşmede olumlu etkisi bildirilmiştir [14,15]. Uçar ve ark. nın akut otitis tedavisinde en az penisilin kadar etkili olduğu gösterilmiştir [16]. Deneysel kanser çalışmalarında Savari ve ark. nın kolon kanserinde tümör gelişimini durdurduğunu gösteren çalışması da oldukça ilgi çekicidir [17].

Bu ve benzeri birçok çalışma ışığında, ileride montelukastın farklı alanlarda kullanılacağını öngörmek zor değil. Bunların başında inflamatuvar hastalıklarda kullanımı, graft versus host reaksiyonlarının tedavisi ve özellikle kanser tedavisi konusunda yapılacak çalışmalar başı çekecektir.

Doi: 10.18663/tjcl.320026

Kaynaklar

1. Budak AB, Korkmaz K, Gedik HS, et al. Effect of montelukast on hepatic and renal ischemia/reperfusion injury. Turk Clin Lab 2017; 8: 43-51.
2. Jung HW, Jung JK, Park YK. Comparison of the efficacy of KOB03, ketotifen, and montelukast in an experimental mouse model of allergic rhinitis. Int Immunopharmacol 2013; 16: 254-60.
3. Ikeda G, Miyahara N, Koga H, et al. Effect of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist on experimental emphysema and asthma combined with emphysema. Am J Respir Cell Mol Biol 2014; 50: 18-29.
4. Sekioka T, Kadode M, Yonetomi Y, et al. CysLT2 receptor activation is involved in LTC4-induced lung air-trapping in guinea pigs. Eur J Pharmacol 2017; 794: 147-153.

5. Tu ZL, Zhou ZY, Xu HC, et al. LTB4 and montelukast in transplantation-related bronchiolitis obliterans in rats. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12: 43.
6. Kim BH, Park M, Park HJ, et al. Prolonged, acute suppression of cysteinyl leukotriene to reduce capsular contracture around silicone implants. *Acta Biomater* 2017; 51: 209-219.
7. Yang JD, Kwon OH, Lee JW, et al. The effect of montelukast and antiadhesion barrier solution on the capsule formation after insertion of silicone implants in a white rat model. *Eur Surg Res* 2013; 51: 146-55.
8. Polat A, Canbora MK, Akakin D, Aykanat F. Effects of montelukast sodium on tendon healing: An experimental study. *Indian J Orthop* 2013; 47: 500-4.
9. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun* 2015; 6: 8466.
10. Kumar A, Prakash A, Pahwa D, Mishra J. Montelukast potentiates the protective effect of rofecoxib against kainic acid-induced cognitive dysfunction in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 103: 43-52.
11. Kuru S, Kismet K, Barlas AM, et al. The Effect of Montelukast on Liver Damage in an Experimental Obstructive Jaundice Model. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 131-8.
12. Anđi S, Eken H, Kılıc E, Karaköse O, Balci G, Somuncu E. Effects of Montelukast in an Experimental Model of Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2714-9.
13. Eskicioğlu F, Turan GA, Sivrikoz ON, et al. Montelukast is effective in preventing of ovarian hyperstimulation syndrome; an experimental study. *Ginekol Pol* 2015; 86: 566-73.
14. Cavus G, Altas M, Aras M, et al. Effects of montelukast and methylprednisolone on experimental spinal cord injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1770-7.
15. Genovese T, Rossi A, Mazzon E, et al. Effects of zileuton and montelukast in mouse experimental spinal cord injury. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 568-82.
16. Uçar S, Huseynov T, Çoban M, Sariođlu S, Serbetçiođlu B, Yalcin AD. Montelukast is as effective as penicillin in treatment of acute otitis media: an experimental rat study. *Med Sci Monit Basic Res* 2013; 19: 246-52.
17. Savari S, Liu M, Zhang Y, Sime W, Sjölander A. CysLT(1) R antagonists inhibit tumor growth in a xenograft model of colon cancer. *PLoS One* 2013; 8: e73466.



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Emre VURAL, (USA)

Hakan KAYA, (USA)

Tomasz HIRNLE, (Poland)

Youry OSTROVSKY, (Belarus)

Mine ERAY, (Finland)

Kevin McCUSKER, (USA)

Semih GÜNGÖR, (USA)

Ergin KOÇYILDIRIM, (England)

Umut ALTUNÖZ, (Germany)

ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇITIRIK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FINDIK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Salih İNAL (Isparta)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Tuncer KILIÇ (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

INDEX

İÇİNDEKİLER

Editorial / Editörden

Can compulsions be associated with problems in forming an internal model of the completed state of an action?.....35

Kompulsiyonlar bir eylemin sonlanması durumunda içsel bir model oluşmasındaki problemle ilişkili olabilir mi?

Orhan Murat KOÇAK, Bilal KIRKICI, Mustafa DAĞLI, Tugay KAFADAR, Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT

Effect of montelukast on hepatic and renal ischemia/reperfusion injury.....43

Montelukastın karaciğer ve böbrekteki iskemi/reperfüzyon hasarına olan etkisi

Ali Baran BUDAK, Kemal KORKMAZ, Hikmet Selçuk GEDİK, Gökhan LAFÇI, Ertuğrul KAYA, Handan ANKARALI, Serdar GÜNAYDIN

Hybrid strategy in iliac artery disease and infrainguinal arterial occlusive disease.....52

İliyak arter ve infrainguinal arter tıkalı hastalığında hybrid strateji

Ersin SARICAM, Yasemin SAĞLAM, Osman BETON, Bülent KAYA

Hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi.....57

Determination of the factors that affect the choice of career of the nursing students

Hüsna ÖZVEREN, Emel GÜLNAR, Dilek ÖZDEN

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki iki yıllık değişim (2014-2015).....65

Antimicrobial resistance patterns of gram negative bacteria isolated from intensive care units (2014 and 2015)

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Kübra HACIEMİNOĞLU, Asuman BİRİNCİ

Review / Derleme

Çocukluk çağı tiroid nodüllerine yaklaşım.....70

Approach to thyroid nodules in childhood

Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ, Ayça TÖREL ERGÜR

Case Reports / Olgu Sunumları

Positron Emission Tomography in the management of five cases with granulomatosis with polyangiitis.....76

Granülamatosis Polianjitis tanılı beş olgunun Pozitron Emisyon Tomografisi ile değerlendirilmesi

Nalan OGAN, Nilgün YILMAZ DEMİRCİ, Funda DEMİRAĞ, Yurdanur ERDOĞAN

Idiopathic bone cavity at anterior mandible possibly associated with previous orthodontic treatment.....81

Mandibula anterior bölgede ortodontik tedavi ile oluşmuş idiyopatik kemik kavitesi

Mehmet Zahit ADIŞEN, Alime OKKESİM, Melda MISIRLIOĞLU, Fethi ATIL

Instructions /Yazım Kuralları

■ Original Article

Can compulsions be associated with problems in forming an internal model of the completed state of an action?

Kompulsiyonlar bir eylemin sonlanması durumunda içsel bir model oluşmasındaki problemle ilişkili olabilir mi?

Orhan Murat KOÇAK¹, Bilal KIRKICI², Mustafa DAĞLI³, Tugay KAFADAR⁴, Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT^{1a}

¹Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale,

²Department of Foreign Language Education, Faculty of Education, Middle East Technical University, Ankara,

³Department of Psychiatry, Darıca State Hospital, Kocaeli,

⁴Department of Psychiatry, Giresun Bulancak State Hospital, Giresun, TURKEY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to test Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is associated with a dysfunctional motor system that cannot appropriately form a forward model of the completed state of an action.

Material and Methods: In three computerized experiments, reaction times to verbs denoting different aspects constituted the main dependent variable. They were conducted to test the hypothesis that patients with OCD would have difficulties in sentences with perfective aspect and/or completed actions and, hence, display longer reaction times to associated stimuli. 40 participants with OCD and 40 non-obsessive controls were included in the study. Experiment 1 was a visual lexical decision task in which participants were instructed to decide on the word/non-word status and, simultaneously, on the temporal reference encoded by stimuli presented on the screen. In Experiment 2, participants had to carry out a number of actions and to rate stimulus sentences that represented either accurate or inaccurate descriptions of the completeness of the actions they themselves carried out. In Experiment 3, participants rated the truth-values of stimulus sentences in relation to the tasks that they had previously carried out in Experiment 2.

Results: Patients with OCD displayed significantly longer reaction times to sentences with actions in the perfective aspect.

Conclusion: The results obtained may be taken as support for the assumption that the feedforward motor control of actions in OCD is problematic.

Keywords: Obsessive compulsive disorder, internal forward models, mental simulation, grammatical aspect, incompleteness

Corresponding Author*: Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT, MD. Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Yenişehir Mah. Tahsin Duru Cad. No: 14, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, TURKEY.

Phone: + 90 318 444 40 71/5009 e-mail: aysgulyilmaz@yahoo.co.uk

Doi: 10.18663/tjcl.308212

Received 03.10.2016 accepted 08.12.2016

This study was presented at the 27th National Language Congress, Antalya.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Obsesif Kompulsif Bozukluğun (OKB) bir hareketi tamamlama durumu için oluşturulan ileriye dönük bir modeli, uygun şekilde oluşturamayacağına yönelik bozuk işlevli bir hareket sistemi ile bağlantılı olduğu hipotezin test edilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada üç bilgisayar deneyi sunulmaktadır. Her üç deneyde de, farkı durumları ifade eden kelimelere reaksiyon zamanları, ana bağımlı değişkeni oluşturmuştur. Deneyler, OKB'li hastaların mükemmeliyetçilik yönü olan cümlelerde ve/veya tamamlanmış hareketlerde zorluklar yaşadıkları ve bu nedenle bağlantılı bir uyarıya daha uzun reaksiyon zamanları gösterdikleri hipotezini test etmek için yürütüldü. OKB'li toplam 40 katılımcı (Deney 1 de 16, Deney 2 ve 3 de 24'er kişi) ve yaş, cinsiyet, ve eğitimleri uyumlu 40 non-obsesif kontrol katılımcı çalışmaya dahil edildi. Deney 1, katılımcının kelime/kelime dışı bir duruma karar verme konusunda talimat verildiği ve eş zamanlı olarak ekrandaki gösterilen uyarı tarafından kodlanmış temporal referansta, kelimelere ait bir karar verme görevi idi. Deney 2'de katılımcılar bir dizi hareketi yerine getirmek ve kendilerinin yaptıkları hareketlerin bütünlüğünün uygun veya uygunsuz olarak tanımlanıp yansıtıldığı uyarı cümlelerini oranlamak zorunda idi. Deney 3'de katılımcılar, Deney 2'de daha önce yaptıkları görevle bağlantılı olarak, uyarı cümlelerinin doğruluk değerlerini oranladılar.

Bulgular: Bulgular bir bütün olarak, OKB'li hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mükemmeliyetçilik yönü olan hareketlerle ilgili cümlelere daha uzun reaksiyon zamanları gösterdiklerini ortaya koymuştur.

Sonuçlar: Elde edilen bulgular, OKB'da ileri beslemeli hareket denetiminin problemlili olduğu varsayımını destekleyici olarak ele alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, ileriye dönük içsel model, zihinsel uyarı, gramatik bakış açısı, tamamlanmamışlık.

Introduction

Current pathophysiological models of obsessive-compulsive disorder (OCD) propose a dysregulation of frontal subcortical circuits underlying obsessions and compulsions. This system has been implicated in action monitoring and generates error signals when there is a mismatch between intended and actual performance [1-6]. The term action monitoring refers to the processes of error detection and conflict monitoring during goal-directed responses that are strongly associated with the anteriorcingulate cortex (ACC) functioning. Functional imaging and electrophysiology studies have shown ACC hyperactivity in participants with obsessive-compulsive disorder [7-17]. However, the question that has been left unanswered to date is whether the primary problem involved is ACC hyperactivity causing repetitive time consuming compulsions directly or whether ACC hyperactivity is secondary to an internal conflict between components of action execution.

Based on the forward model, in order to complete an action, (i) the predicted representation of consequences of the completed action and (ii) the representation of the intended/expected state of the action (state of completeness) are

matched. If the representations of (i) and (ii) match, the action can be completed. On the other hand, if there is a conflict in this matching process, ACC seems to be activated [18,19]. This, in turn, leads to exaggerated action monitoring and a feeling of incompleteness. It therefore follows that if the forward model of the completeness of an action is not well-formed, conflict will inevitably follow. Strict rituals and large numbers of repetitions of actions can therefore be taken as efforts to form a model of completeness.

To the best of our knowledge, no study has tested the assumption that participants with obsessive-compulsive disorder experience difficulty in forming the representation (forward model) of the completeness of an action. The main aim of the present study is therefore to test this assumption. The confirmation of the above assumption could lead to the argument that increased action monitoring is secondary to an internal conflict between components of action execution because of a dysfunctional motor system. Hence, for the present study, a series of experiments was run in order to test the assumption that participants with obsessive-compulsive disorder experience difficulty in creating a forward model of the completeness of an action.



Material and methods

Subjects

A total of 40 participants with obsessive-compulsive disorder (27 women and 13 men) with washing and/or checking compulsions and age (mean age: 27.8, SD: 7.78, range: 19-42), gender and education matched 40 non-obsessive control subjects were included in the study. In line with the main aim of the study of finding an etio-pathogenetic explanation of compulsions, patients without washing and/or checking compulsions were excluded. All participants reported Turkish as their native language and were naïve with regard to the aim of the study. The participants with obsessive-compulsive disorder were recruited between April 2010 and May 2012 from the outpatient clinic of a university psychiatry department. The diagnosis of OCD was established through an extensive clinical interview by a psychiatrist, expert in assessing OCD. The Turkish version of the Structured Clinical Interview for the Diagnosis of Axis I Disorders (SCID-I) [20] was administered to confirm the diagnosis of OCD [21]. The mean duration of the disorder was 9.55 years (SD: 5.77, range: 2.5-236 months). At the time of the present study 82.5% of the patients were on a selective serotonin reuptake inhibitor treatment. The SCID-I was also administered to the control subjects to confirm the absence of any Axis I disorder. The subjects' minimum education level for inclusion in the study was eleven years of schooling. Participants with obsessive-compulsive disorder were excluded if they were diagnosed at the time of the present study with any other DSM Axis I disorder or any neurological or metabolic disorder which could affect experimental performance. The exclusion criteria for control subjects were the presence of any DSM Axis I disorder at the time of or prior to the experiment and any neurological or metabolic disorder which could affect experimental performance. In addition, any subject who reported to be using his/her left hand to carry out the actions of writing, hammering, unlocking doors or using a computer mouse was also excluded from the study.

The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) [22] was used to determine the global symptom severity of the participants with obsessive-compulsive disorder (mean + Standard Deviation = 22.95 ± 5.64). All participants gave their written informed consent, which was approved by the Local Ethics Committee.

Experiments

Experiment 1

In Experiment 1, 16 participants with obsessive-compulsive disorder and age, sex and education-matched 16 healthy control subjects participated in a simple visual lexical decision task. A total of 60 stimuli, twenty for each suffix, were presented to the participants on a computer screen. Of these stimuli, half were real Turkish words constructed by attaching the above-listed suffixes to an existing verbal stem, while the other half consisted of nonsense words that were formed by attaching the suffixes to non-existing verbal stems. The experimental stimuli were matched for frequency, length and number of syllables. The aim in presenting the subjects with real and nonsense words was to ensure that the subjects did not only focus on the suffixes but took the whole stimulus into consideration.

The subjects were instructed that three predetermined buttons on the keyboard represented the three temporal references of the verbal markers. The subjects were further instructed to wait for the stimulus verb to appear on the screen and press the button that represents the temporal reference of the verb as quickly as possible only if the word that appeared on the screen was a real Turkish word. If the stimulus was a nonsense word, the participants were instructed to wait until a valid word would appear. The time between the appearance of the word on the screen and the button press was taken as the reaction time (RT).

Experiment 2

In Experiment 2, 24 participants with obsessive-compulsive disorder and age, gender and education-matched 24 control subjects performed a total of four tasks. None of the participants in Experiment 2 had also taken part in Experiment 1. The tasks involved the performance of a number of activities on the computer using the mouse and the truth-value evaluation of on-screen sentences that described the actions performed by the participant. The participants were informed that these sentences could appear on the screen (a) while they were actually performing the related task or (b) at the very end (Figure 1). The participants were asked to decide whether these sentences represented accurate descriptions of the action(s) they would be/had been performing as part of the task and to press the corresponding predetermined button on the keyboard as quickly as possible. The participants were explicitly told that they were eventually going to complete each task, even if the sentences should appear in the middle of performing a task. A practice task was run before the actual experimental tasks.

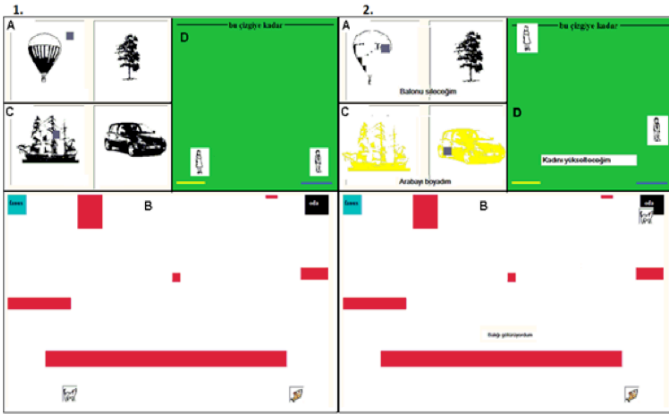


Figure 1. 1. displays the starting point of the tasks (A, erasing; B, moving; C, painting; D, elevating) and 2. displays the state of the tasks that sentences were presented.

The purpose of Experiment 2 was to form mental models (representations) of actions with different states (completed/uncompleted) in the participants' minds. In addition, reaction time (RT), which was the time between the appearance of the sentence and the pressing of the button, was measured. According to the hypothesis that participants with obsessive-compulsive disorder have difficulty in forming the mental representation of the completed state of an action, the RTs of participants with obsessive-compulsive disorder to completed tasks were expected to be longer in comparison to those of controls. The second experiment also provided an online observation of the ability to form the mental representation of the state of an action.

Experiment 3

Experiment 3 was administered immediately after Experiment 2 and involved the same 48 subjects. In this experiment, the participants were presented with 9 sentences for each of the tasks that they had performed in Experiment 2. Out of these 9 sentences, only 4 were actually experimental items (2 prospective, 2 perfective), while the remaining 5 sentences acted as fillers. The subjects were asked to decide on the truth-value of these sentences in relation to the tasks that they had carried out in Experiment 2 and to press the corresponding button on the keyboard as quickly as possible. RT, which was the time between the appearance of the sentence and the pressing of the button, was the main dependent variable.

Results

The data collected in Experiment 1 was analysed by means of a Repeated Measures ANOVA. The results of a Repeated Measures ANOVA revealed main effects of neither group ($F[1, 30] = 0.046, P = 0.832, ES = 0.002$) nor aspect ($F[1, 30] = 1.009, P = 0.323, ES = 0.033$) but a significant group * aspect ($F[1, 30] = 5.336, P = 0.028, ES = 0.151$) interaction.

While the participants were carrying out a given task, a text box appeared at the time points described in Table 1 that presented sentences a-c separately and in consecutive order. These sentences were constructed with three grammatical structures (perfective aspect, imperfective aspect and prospective aspect). The participants decided on the truth-value of each sentence and pressed the related button as quickly as possible. This was immediately followed by the next task.

Table 1. Details of experimental materials used in Experiment 2.

	Action	Object 1	Object 2	Sentences to be evaluated
Task 1	erasing	balloon	tree	While erasing Object 1 (the balloon). -Parts of Object 1 (the balloon) were erased already. -Object 2 (the tree) was not erased at all.
Task 2	moving	dog	fish	After having moved Object 1 (the dog) to the room. -Object 2 (the fish) had not been moved yet.
Task 3	painting	car	ship	After having painted Object 1 (the car). -Both Object 1 (the car) and Object 2 (the ship) were completely painted.
Task 4	elevating	man	woman	While elevating Object 1 (the man). -Object 2 (the woman) was already elevated to the top of the screen.



The RTs of participants with obsessive-compulsive disorder to verbs inflected with the perfective aspect marker were markedly higher than their RTs to stimuli in the prospective aspect, whereas the control subjects' RTs displayed no such

difference. Table 2 shows the mean RTs (in milliseconds, ms), standard deviations (SD) and confidence intervals (CI) of the groups for perfective and prospective stimuli in Experiment 1.

Table 2. Mean RTs (in milliseconds, ms), standard deviations (SD) and confidence intervals (CI) of the groups for perfective and prospective stimuli in Experiment 1.

Group	Aspect	Mean RT (in ms)	SD	N (Number of trials)	%95 CI (Lower bound)	%95 CI (Upper bound)
Control	perfective	795.6	129.3	16	730.3	860.9
	prospective	828.1	115.7	16	769.4	886.9
OCD	perfective	845.6	126.5	16	780.3	910.9
	prospective	763.1	114.6	16	704.4	821.9

The ANOVA in Experiment 2 revealed significant main effects for group ($F[1,232] = 9.676, P = 0.002, ES = 0.040$) and SoAc ($F[1,232] = 6.184, P = 0.014, ES = 0.026$) and interaction effects for aspect *SoAc ($F[1,232] = 6.089, P = 0.014, ES = 0.026$) and group * aspect *SoAc ($F[1,232] = 6.235, P = 0.013, ES = 0.026$). Accordingly, the OCD group was overall slower in responding to uncompleted actions. In other words, the conflict between aspect and SoAc led to longer RTs. The RTs of participants with obsessive-compulsive disorder were longer if a sentence

describing an action that the subject had not yet completed included a verb in the perfective aspect (i.e. "I elevated the man"). There was no significant main effect of aspect ($F[1,232] = 0.585, P = 0.445, ES = 0.003$), and no significant group * aspect ($F[1,232] = 2.377, P = 0.124, ES = 0.010$) or group *SoAc ($F[1,232] = 2.909, P = 0.089, ES = 0.012$) interactions. Table 3 displays the mean RTs, SDs and 95% confidence intervals(CI) of groups by aspect and SoAc.

Table 3. Mean RTs (in milliseconds, ms), standard deviations (SD) and confidence intervals(CI) of participant groups according to state of action (SoAc) (completed or uncompleted) and aspect of the stimuli (perfective or prospective) in Experiment 2.

Group	Aspect	SoAc	Mean RT (in ms)	SD	N (Number of trials)	%95 CI (Lower bound)	%95 CI (Upper bound)
(in ms)	perfective	incomplete	932.1	458.2	19	674.9	1189.3
		complete	871.4	473.7	43	1357.8	1936.8
	prospective	incomplete	997.2	382.6	18	700.4	1042.4
		complete	931.8	312.7	40	738.7	1076.8
OCD	perfective	incomplete	1647.3	1348.7	15	732.9	1261.5
		complete	907.7	398.1	44	802.8	1317.2
	prospective	incomplete	1060.0	355.2	19	754.5	1109.0
		complete	1122.4	717.1	42	949.4	1295.4

The results of the ANOVA in Experiment 3 revealed main effects of group ($F[1,417] = 15.496, P < 0.001, ES = 0.036$) and aspect ($F[1,417] = 8.746, P = 0.003, ES = 0.021$). These results show that the OCD group was significantly slower than the control group and that subjects had significantly shorter RTs to the perfective aspect in comparison to the prospective aspect. The results further revealed a significant aspect *SoAc interaction ($F[1,417] = 5.522, P = 0.019, ES = 0.013$). When aspect and SoAc were in conflict (i.e., in sentences constructed with the

prospective aspect, associated with a completed task), the RTs were found to be longer. There was no significant main effect of state of action ($F[1,417] = 2.779, P = 0.096, ES = 0.007$). Furthermore, there were no further significant interactions (group * aspect $F[1,417] = 0.095, P = 0.758, ES = 0.000$; group *SoAc $F[1,417] = 1.515, P = 0.219, ES = 0.004$; group * aspect *SoAc $F[1,417] = 0.001, P = 0.970, ES = 0.000$). Table 4 displays the mean RTs, SDs and 95% CIs of groups by aspect and SoAc.

Table 4. Mean RTs (in milliseconds, ms), standard deviations (SD) and confidence intervals (CI) of groups according to state of action (SoAc) (completed or incomplete) and aspect of the stimuli (perfective or prospective) in Experiment 3.

Group	Aspect	SoAc	Mean RT (in ms)	SD	N (Number of trials)	%95 CI (Lower bound)	%95 CI (Upper bound)
Control	perfective	incomplete	1147.0	648.7	40	942.0	1352.0
		complete	950.0	484.4	78	1285.8	1767.4
	prospective	incomplete	1208.3	443.9	36	803.2	1096.8
		complete	1344.5	620.9	69	1013.2	1312.7
OCD	perfective	incomplete	1526.6	814.6	29	992.2	1424.5
		complete	1162.9	562.3	75	1300.4	1799.6
	prospective	incomplete	1550.0	788.3	27	1188.4	1500.6
		complete	1509.2	892.5	71	1355.3	1663.1

Discussion

The aim of this study was to test the hypothesis that OCD is a disorder associated with a dysfunctional motor system that cannot appropriately form a forward model of the completed state of an action. In order to test this hypothesis, a series of experiments was conducted with participants with obsessive-compulsive disorder with washing and/or checking compulsions and their age, sex and education-matched non-OCD controls. In the experiments, the aim was to form mental models of different states of actions. It was hypothesized that participants with obsessive-compulsive disorder would display differences, especially in the completed states, observable in the form of longer RTs.

Experiment 1 was designed based on the findings that motor and perceptual systems are activated not only for action execution but also for the understanding of the content of a sentence (so-called mental simulations). Thus, if the motor system of a participant with obsessive-compulsive disorder is unable to complete an action, the same system should also be unable to mentally simulate a sentence signaling the completeness of an action. As hypothesized, the results revealed a significant group * aspect interaction, which indicated that participants with obsessive-compulsive disorder had longer RTs in reaction to stimuli in the perfective aspect in comparison to those in the prospective aspect, which was not observed in the control group.

In Experiment 2, a significant group * aspect * SoAc interaction was observed. Thus, when the participants with obsessive-compulsive disorder did not complete the action, they displayed higher reaction times to sentences that contained the verb in question in the perfective aspect. In other words, Experiment 2 also indicated that perfective aspect causes

slower responses in the OCD group. Based on the repeated findings that participants with obsessive-compulsive disorder have difficulties in resolving conflict situations [23-25] the finding can be interpreted as a consequence of the sensitivity of participants with obsessive-compulsive disorder to the conflict that existed between the aspect (perfective) and SoAc (uncompleted). However, as can be seen in Figure 2, the effect of the conflict did not cause a symmetric effect as the difference was visible only under the effect of perfective aspect in the OCD group. Thus it can be concluded that the participants with obsessive-compulsive disorder have difficulty in processing perfective aspect. Based on the neurolinguistics literature, the motor and perceptual systems dedicated to perform an action are activated when comprehending the linguistic expression of this action. The same can also be expected for the processing of aspect; that is, the mental model of the state of an action plays a role while comprehending and/or producing the aspect. As a conclusion, the first and second experiments of the present study support the hypothesis that participants with obsessive-compulsive disorder may have a problem in forming the mental representation (the forward model) of the completed state of an action.

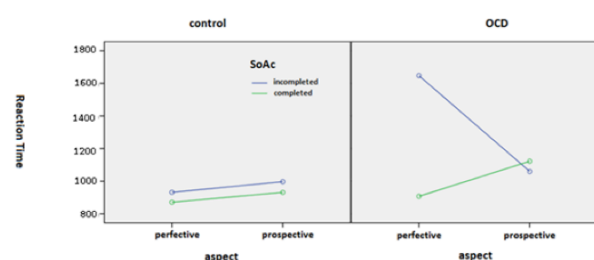


Figure 2. Graphic of the significant group X SoAc X Aspect interaction in the experiment two.



It has been thought that OCD symptoms result from a dysfunctioning of the ability to determine the stopping/ending point of a given action. Supportively, in the study of Zor et al, the compulsive behaviors of participants with obsessive-compulsive disorder were evaluated according to functional and non-functional acts in the compulsive rituals and non-functional acts were more frequently observed in OCD groups than in non-OCD subjects in the last zone of the behavior package or compulsive rituals [26]. Although the completing problem of participants with obsessive-compulsive disorder has been mentioned several times in the literature, mental models of the motor control of completing compulsive acts have not been focused on directly. To our knowledge, there is only one study assessing the internal forward model in OCD. The researchers of this study focused on the agency dimension of an action and reported findings indicative of a dysfunctional forward model [27].

Additionally, in Experiment 3, no significant result associated with the independent variable "group" was obtained, with the exception of the main effect of group. Even the significant group * aspect *SoAc interaction, which was observed in Experiment 2, disappeared. This directs us to think that the complexity of the experiments increased in the sense that more cognitive resources were required in Experiment 3, which resulted in a decrease in the observable effect of the forward model. It should be admitted that the effect of a dysfunctional motor system is not the only problem that causes compulsions and that such a deficit is part of a complex cognitive control deficit. There is a huge literature supporting the idea that OCD is a general cognitive control system disease. The results of this study direct us to consider that the problem belongs to the motor system and its forward control in future studies [28-31].

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Coles ME, Frost RO, Heimberg RG, Rheaume J. "Not just right experiences": perfectionism, obsessive-compulsive features and general psychopathology. *Behav Res Ther* 2003; 41: 681-700.
2. Summerfeldt LJ. Understanding and treating incompleteness in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychol* 2004; 60: 1155-68.
3. Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG. Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 2000; 11: 1-6.
4. Van Veen V, Carter CS. The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Physiol Behav* 2002; 77: 477-82.
5. Cavanagh JF, Cohen MX, Allen JJ. Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J Neurosci* 2009; 29: 98-105.
6. Alexander WH, Brown JW. Computational models of performance monitoring and cognitive control. *Top Cogn Sci* 2010; 2: 658-77.
7. Hajcak G, Simons RF. Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry Res* 2002; 110: 63-72.
8. Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005; 24: 495-503.
9. Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, et al. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 287-94.
10. Beucke JC, Kaufmann C, Linnman C, et al. Altered cingulo-striatal coupling in obsessive-compulsive disorder. *Brain Connect* 2012; 2: 191-202.
11. Ciesielski KT, Rauch SL, Ahlfors SP, et al. Role of medial cortical networks for anticipatory processing in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2125-34.
12. Koch K, Wagner G, Schachtzabel C, et al. Aberrant anterior cingulate activation in obsessive-compulsive disorder is related to task complexity. *Neuropsychologia* 2012; 50: 958-64.
13. Jeannerod M. The Handbook of Brain Theory and Neural Networks (2nd Ed). In: Arbib M, Editor. *Action Monitoring and Forward Control of Movements*. Cambridge, MA: MIT Press, 2003, p. 83-84.

14. Frith CD, Blakemore SJ, Wolpert DM. Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000;355: 1771-88.
15. Wolpert DM, Ghahramani Z, Jordan MI. An internal model for sensorimotor integration. *Science* 1995;269: 1880-2.
16. Flanagan JR, Wing AM. The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. *J Neurosci* 1997;17: 1519-28.
17. Jordan MI, Wolpert DM. The Cognitive Neurosciences. In: Gazzaniga MS, Editor. *Computational Motor Control*. Cambridge, MA: MIT Press, 1999, p. 601-620.
18. Modirrousta M, Fellows LK. Dorsal medial prefrontal cortex plays a necessary role in rapid error prediction in humans. *J Neurosci* 2008;28: 14000-5.
19. Wessel JR, Klein TA, Ott DV, Ullsperger M. Lesions to the prefrontal performance-monitoring network disrupt neural processing and adaptive behaviours after both errors and novelty. *Cortex* 2014; 50:45-54.
20. Çorapçioğlu A, Aydemir O, Yıldız M. DSM-IV Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV), Turkish Version (Turkish). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1999.
21. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46: 1006-11.
22. Ullman MT. Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition* 2004;92: 231-70.
23. Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, Bachoud-Lévi AC. The role of the striatum in processing language rules: evidence from word perception in Huntington's disease. *J Cogn Neurosci* 2006;18: 1555-69.
24. Sammler D, Novembre G, Koelsch S, Keller PE. Syntax in a pianist's hand: ERP signatures of "embodied" syntax processing in music. *Cortex* 2013;49: 1325-39.
25. Kim MS, Kim YY, Yoo SY, Kwon JS. Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2007; 24:22-31.
26. Zor R, Szechtman H, Hermesh H, Fineberg NA, Eilam D. Manifestation of incompleteness in obsessive-compulsive disorder (OCD) as reduced functionality and extended activity beyond task completion. *PLoS One* 2011;6: e25217.
27. Melcher T, Falkai P, Gruber O. Functional brain abnormalities in psychiatric disorders: neural mechanisms to detect and resolve cognitive conflict and interference. *Brain Res Rev* 2008; 59:96-124.
28. Endrass T, Klawohn J, Schuster F, Kathmann N. Overactive performance monitoring in obsessive - compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions. *Neuropsychologia* 2008;46: 1877-87.
29. Pitman RK. A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Compr Psychiatry* 1987;28: 334-43.
30. Gehring WJ, Fencsik DE. Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *J Neuroscience* 2001;21: 9430-7.
31. Riesel A, Endrass T, Kaufmann C, Kathmann N. Overactive error-related brain activity as a candidate endophenotype for obsessive-compulsive disorder: evidence from unaffected first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 2011; 168:317-24.

■ Original Article

Effect of montelukast on hepatic and renal ischemia/reperfusion injury

Montelukastın karaciğer ve böbrekteki iskemi/reperfüzyon hasarına olan etkisi

Ali Baran BUDAK¹, Kemal KORKMAZ¹, Hikmet Selçuk GEDİK¹, Gökhan LAFÇI², Ertuğrul KAYA³, Handan ANKARALI⁴, Serdar GÜNAYDIN^{1a}

¹Department of Cardiovascular Surgery, Numune Training and Research Hospital, Ankara,

²Department of Cardiovascular Surgery, Yüksek İhtisas Hospital, Ankara,

³Department of Pharmacology, Medical Faculty, Düzce University, Konuralp, Düzce,

⁴Department of Biostatistics, Medical Faculty, Düzce University, Konuralp, Düzce, TURKEY

ABSTRACT

Aim: The thoracoabdominal aortic aneurysm surgery may cause splanchnic ischemia and may result in severe postoperative complications caused by liver and/or kidney injury. This study investigated the effect of temporary occlusion of the aorta on the development of I/R injury of liver and kidney and the protective effect of montelukast, a selective reverse CysLT1 receptor antagonist.

Material and Methods: Twenty-one male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to three groups (n=7 per group) as G1 (no aortic occlusion and montelukast administration), G2 (45 min. aortic occlusion; no montelukast administration) and G3 (45 min. aortic occlusion, 10 mg/kg montelukast administration). At the 48th hour of reperfusion, kidney and liver samples were dissected for histopathological evaluation and immunohistochemical staining for HSP70, interleukin-6 and myeloperoxidase (MPO).

Results: Tissue samples taken from the kidney showed significant intergroup differences in terms of tubular cell degeneration, cytoplasmic vacuole formation, hemorrhage and tubular dilatation (P = 0.001, P = 0.017, P = 0.001, P = 0.001 respectively). There was a significant difference with regards to HSP-70 stain (P = 0.01) in favor of G1 and G3 with respect to G2. Hepatocyte degeneration in the liver samples of G3 was significantly lower than that of G1 and G2 (P = 0.027).

Conclusion: The findings of the current study demonstrated that montelukast has protective effects on both kidney and liver; and were confirmed histopathologically and immunohistochemically. The protective effects of montelukast can be attributed to its potential of anti-oxidative and anti-inflammatory actions.

Keywords: Ischemia-reperfusion injury, montelukast, kidney, liver

Corresponding Author^{*}: Serdar Gunaydin, MD. Department of Cardiovascular Surgery, Numune Training & Research Hospital, Ankara, TURKEY

Phone: +90-536-3896521

e-mail: sgunaydin@isnet.net.tr

Received 24.06.2016, accepted 23.08.2016

Doi: 10.18663/tjcl.304530

ÖZ

Amaç: Torakoabdominal aort anevrizması cerrahisinin sebep olabildiği splanknik iskemi, karaciğer ve/veya böbrek hasarının neden olduğu ciddi postoperatif komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Bu çalışmada seçici tersinir bir CysLT1 reseptör antagonisti olan montelukastın, aortanın geçici oklüzyonuyla yaratılan böbrek ve karaciğer iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı üzerindeki koruyucu etkisini incelemek için tasarlandı.

Gereç ve Yöntemler: Yirmi bir erkek Sprague-Dawley tipi sıçan, rasgele üç gruba (her grupta n=7) ayrıldı; G1 (aort oklüzyonu ve montelukast uygulaması yok), G2 (45 dakika aort oklüzyonu; montelukast uygulaması yok) ve G3 (45 dakika aort oklüzyonu, 10 mg/kg montelukast uygulaması). Reperfüzyonun 48. saatinde böbrek ve karaciğerden alınan doku örneklerinden histopatolojik değerlendirme ve HSP 70, interlökin-6 ve miyeloperoksidaz (MPO) ile immünohistokimyasal boyama yapıldı.

Bulgular: Böbrekten alınan doku örnekleri tübüler hücre dejenerasyonu, sitoplazmik vakuol formasyonu, hemoraji ve tübüler dilatasyon açısından incelendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P = 0.001$, $P = 0.017$, $P = 0.001$). G1 ve G3 gruplarında HSP-70 ile boyanmada G2'ye göre anlamlı fark saptandı ($P = 0.001$). G3 karaciğer örneklerinde hepatosit dejenerasyonu G1 ve G2'den anlamlı olarak düşüktü ($P = 0.027$).

Sonuçlar: Yapılan çalışmanın bulguları, montelukastın böbrek ve karaciğer üzerinde koruyucu etkileri olduğunu histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak göstermiştir. Montelukastın koruyucu etkileri, ilacın antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerine bağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: İskemi-reperfüzyon injurisi, montelukast, böbrek, karaciğer

Introduction

Thoraco-abdominal aortic surgery (TAAS) can cause ischemia/reperfusion (I/R) injury in visceral organs [1]. A temporary discontinuation in splanchnic, renal and spinal cord blood flow is inevitable during the aortic cross-clamping. Although the ischemic insult of visceral organs can recover after oxygen supply and blood elements are restored, the process of reperfusion associated with a huge systemic proinflammatory response can cause remote organ injury [2-4].

Oxidative stress due to the reperfusion recruit polymorphonuclear leukocytes to the tissue and exaggerate the inflammatory reaction by immune cell infiltration, release of pro-inflammatory cytokines, chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules and free oxygen radicals (FORs) [2].

Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine engaged in the differentiation of B lymphocytes and an important mediator of the inflammatory response in ischemia. It is generally considered as a non-specific marker of inflammation that is released in response to infection, burns, trauma and neoplasia [5].

Myeloperoxidase (MPO) is one of the distinct indicators for the tissue infiltration of neutrophilic granulocytes. MPO activity increases in response to the I/R injury [6].

Heat shock proteins (HSPs) are cellular stress proteins which have been shown to have an important role for the survival of cells under stress conditions [7]. It has been showed that overexpression of HSP70 attenuates the release of inflammatory factors and interferes with the process of apoptotic cell death [8-11].

Cysteinyleukotriens (CysLTs), namely leukotriene (LT) C₄, LTD₄ and LTE₄, which are the 5-lipoxygenase (5-LO) metabolites of arachidonic acid, are potent mediators of inflammation that are associated with I/R injury [12,13]. Montelukast, is a selective reversible CysLT1 receptor antagonist. It is clinically used for the treatment of asthma by reducing the eosinophilic inflammation in the airways [14,15].

The present study was designed to investigate the protective effects of montelukast on liver and kidney I/R injury in an experimental model.

Material and Methods

Animal Care

This study was approved by the Ethics Committee for Experimental Research of Düzce University School of Medicine. All rats received humane care in compliance with the European Convention on Animal Care.

21 male Sprague-Dawley rats weighing 250 to 350 g were housed in cages and maintained on a 12-hour light/dark cycle with free access to food and water. The animals were kept within the same unit at a room temperature between 18°C and 21°C. The animals were followed for 15 days before the procedure. None of the animals had any neurological abnormality before anesthesia and surgery.

Anesthesia and Monitoring

Rats were fasting within 8 hours before anesthesia. Anesthesia was induced with intramuscular administration of ketamine (50 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). 0.01 mg heparin was given intraperitoneally. Anesthesia was maintained by intermittent



delivery of ketamine (25 mg/kg) (0.6 mg/kg/h). Animals were allowed to breathe spontaneously without mechanical ventilation and core temperature was maintained between 36,5-37,5°C by means of a heating lamp. The animals received oxygen at 200 mL/minute via a pediatric face mask throughout the procedure. Each operation was performed in the same operating room at ambient temperature. Ensuring adequate depth of anesthesia, a 24G catheter was surgically inserted into the left jugular vein to provide intravenous administration of fluid and medications. (0.9% isotonic saline solution, 1 mL/kg/h). An arterial 24G catheter was inserted into the left carotid artery for monitoring the arterial blood pressure. The core temperature above 36°C was followed with a rectal probe. The animals received prophylactic antibiotics (procaine penicillin, 200,000 units administered intramuscularly twice a day) for 2 days in the immediate postoperative period. 400 IU/kg of heparin was administered to all animals immediately before the procedure. Postoperative analgesia was maintained by subcutaneous injection of tramadol.

Study Groups

Twenty-one male Sprague-Dawley rats weighing between 250-350 g were enrolled in the study. Intraperitoneal heparin was administered immediately before the procedure to animals in the study groups. The animals were divided into three groups. Group G1 (Vehicle-treated Sham-operation group) (n=7): The operation was performed in the same fashion, but without aortic occlusion and montelukast administration. Group G2 (Vehicle-treated ischemia group): Aorta was cross-clamped for 45 minutes. No montelukast administration. Group G3 (Montelukast treated group): Aorta was cross-clamped for 45 minutes and continuous infusion of montelukast solution (20 mg/kg/h) was administered for 30 minutes-started after the midline incision and continued during the ischemic period-Montelukast sodium parenteral preparation method.

We did not have a commercial parenteral form of montelukast. For this reason, the parenteral form was prepared from oral tablets. Ten tablets of montelukast (Onceair®; Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) 10 mg was dissolved in 10 milliliters of ethanol. The solution was centrifuged for 5 minutes at 5000 rpm to precipitate ethanol-insoluble excipients and the resultant supernatant was filtered using a filter with pores of 0.2µm. The filtered solution was concentrated using an evaporation method and reduced to a volume of 3 ml. In this solution, there was approximately 30 mg/mL concentration of montelukast sodium. 100 µL of this solution was injected into the semi-preparative high-performance liquid chromatography (HPLC) system and fractioned according to time of extracting from chromatogram. We use a method in the HPLC device which was previously validated [16].

The peak of montelukast sodium was at the 12.115th minute in HPLC chromatogram. Fraction was collected from the initiation till the termination of the peak. The same process was repeated until the collected amount of montelukast sodium reached to a desired concentration in the fraction (approximately 20 times). All fractions were collected together. The concentration of drug obtained from the fraction was measured by analytical HPLC. 1 tablet dissolved in 10 ml of ethanol and stock solution was obtained. Diluting this stock solution, three different calibration standards were constituted. The proportion of the peak areas of montelukast sodium was used to obtain a calibration curve. 5 µL from this fraction was injected into the analytical system. A mixture of water-acetonitrile (ratio 5:95) was used as mobile phase at a rate of 1 mL/min. The RP Semi-preparative(ACE) column, which was filled with 4.6x250 mm C18 (5 mm particle diameter), was used. Measurements were taken with a 225 nm wavelength UV detector.

As a result of this analysis, the purity and concentration of montelukast sodium that was obtained by fractioning method were confirmed. The amount of montelukast sodium was determined by placing the peak area of obtained fraction in HPLC into calibration curve.

The liquid phase of the fraction evaporated. The remaining solid part was substantially diluted with distilled water to obtain a 10 mg/mL of solution. The purity ratio was calculated to be 97.874% respectively.

Surgical procedure

Animals were placed in supine position. After sterile preparation, a standard midline laparotomy incision was made, and the infrarenal abdominal aorta was exposed via a transperitoneal approach with the abdominal contents reflected to the right. The aorta was isolated from the left renal artery down to the aortic bifurcation. Heparin was not reversed at the end of the procedure in the study groups. The aorta was cross-clamped with mini-aneurysm clamps at 2 sites: just distal to the left renal artery and proximal to the aortic bifurcation. Loss of aortic pulse was confirmed by palpation. The duration of the ischemic insult was 45 minutes. Following removal of the cross-clamp, distal perfusion was observed visually. Upon completion of the procedure, the abdominal wall was closed in a double-layer fashion with 4-0 polypropylene suture. After anesthesia was discontinued, the rats were separated from each other to allow optimal recovery from anesthesia.

Tissue Preparation

All animals were killed at 48 hours postoperatively by a lethal cardiac injection of sodium pentobarbital (100 mg/kg). The liver and kidneys were dissected totally and fixed in buffered

formalin for 7 days. The experimental model was carried out according to the experimental studies in the literature that investigate the spinal cord and visceral organ damage after cross-clamping the aorta [17-20].

Immunohistochemistry Examination

Blood samples from each rat were obtained at the end of 48h immediately before sacrifice. The chest wall was cleansed with chlorohexidine in spirit, and a sterile 10ml syringe was then used to obtain a blood sample by direct cardiac puncture. Blood samples for cytokine assay were collected into heparinized (20 unit/ml blood) sterile tubes and immediately transferred on ice to be centrifuged at 2000 rpm (at 4°C) for 10 minutes. They were stored at -70°C until the time of assay for IL-6, MPO and HSP-70.

Analysis of HSP70: Paraffin sections (4 µm thick) were prepared. Tissue sections were de-paraffinized and hydrated in xylenes and graded alcohol. The sections were incubated with primary anti-HSP70 (clone BRM.22, dilution 1/80, Biogenex, San Ramon, California) diluted in buffer. PBS was used as negative control.

Analysis of IL-6: The polyclonal anti-human IL-6 receptor antibody C-20 (Santa Cruz Biotechnologies, Santa Cruz, CA, USA) was used for the detection of IL-6 receptor. This antibody was diluted 1: 20. IL-6 receptor immunostaining was also performed according to a streptavidin-biotin-peroxidase protocol. The secondary anti-rabbit antibody was diluted 1: 500. Negative controls were performed via omitting the first antibody.

Analysis of MPO: The liver and kidney MPO activities were evaluated using an anti-MPO kit according to the manufacturer's protocol. Briefly, samples on polylysine-coated slides were deparaffinized and rehydrated. Then, the microwave antigen retrieval procedure was performed, and the samples were incubated in a 3% H₂O₂ solution to inhibit endogenous peroxidase. To block nonspecific background staining, the sections were incubated with a blocking solution. Then the sections were incubated with primary anti-MPO antibody, followed by incubation with biotinylated goat anti-mouse antibody. After incubating with the chromogenic substrate (DAB), the sections were counterstained with HE. The staining of cytoplasmic MPO in the neutrophils was evaluated, and the results were expressed as the percentage of neutrophils cytoplasmically stained positive for MPO.

Tissues with no evidence of staining, or only rare scattered positive cells, less than 3%, were recorded as negative. The results were evaluated for intensity and frequency of staining. The intensity of staining was graded as 0 (negative), 1 (weak), 2 (moderate), and 3 (strong). The frequency was graded from 0 to 4 by the percentage of positive cells as follows: grade

0, <3%; grade 1, 3-25%; grade 2, 25-50%; grade 3, 50-75%; grade 4, more than 75%. The index score was the product of multiplication of the intensity and frequency grades, which was then classified into a 4-point scale: index score 0 = product of 0, index score 1 = products 1 and 2, index score 2 = products 3 and 4, index score 3 = products 6 through 12.

Histopathologic Evaluation

For light microscopic investigations, a midline laparotomy was performed to all animals immediately following blood sampling and liver and kidney tissue specimens were fixed in 10% formaldehyde, dehydrated in alcohol series, cleared in toluene and embedded in paraffin. 5µ thick sections were placed on polylysine-coated slides and stained with hematoxyline and eosin (H&E).

The stained kidney samples were observed to identify tubular cell degeneration, cytoplasmic vacuole formation, tubular dilatation and infiltration of inflammatory cells.

The stained liver samples were observed to identify hepatocyte degeneration, single cell necrosis, steatosis and infiltration of inflammatory cells.

The tissues were observed and evaluated under a light microscope (Olympus BX51; Olympus Corp., Tokyo, Japan) at 400 x magnification.

Histopathological investigation was carried out by two pathologists blinded to the group assignments.

Statistical Analysis

Statistical analysis and calculations were performed by using SPSS 15 for Windows (Chicago, IL). Results were expressed as the mean (standard error mean). Kruskal-Wallis analysis of variance and Likelihood chi-square test was used to detect differences between groups. Statistical comparisons were made using the Mann-Whitney U test. A p value of < .05 was considered statistically significant.

Results

There was no significant difference in terms of body temperature, mean arterial pressure, heart rate and body temperature among the groups.

As depicted in Table 1, histopathological evaluation of the tissue samples taken from the kidney showed significant intergroup differences in terms of tubular cell degeneration, cytoplasmic vacuole formation, hemorrhage and tubular dilatation (P=0.001, P=0.017, P=0.001, P=0.001 respectively).



Table 1. Histopathologic results of the kidney tissue

Kidney	Grade	G1 (SHAM)		G2 (ischemia)		G3 (Montelukast)		P value
		Number	%	Number	%	Number	%	
Tubular cell degeneration	0	6	85.7%	0	0.0%	6	85.7%	0.001
	1	1	14.3%	7	100%	1	14.3%	
Cytoplasmic vacole formation	0	5	71.4%	0	0.0%	5	71.4%	0.017
	1	2	28.6%	7	100%	2	28.6%	
Hemorrhage	0	4	57.1%	0	0.0%	7	100%	0.001
	1	3	42.9%	7	100%	3	42.9%	
Tubular dilatation	0	7	100%	0	0.0%	7	100%	0.001
	1	0	0.0%	2	28.6%	1	14.3%	
	2	0	0.0%	5	71.4%	0	0.0%	

Tubular cell degeneration was identified in all animals in the G2 group; whereas only one animal in G1 and G3 (P = 0.001).

Cytoplasmic vacuole formation in the kidney specimens of G3 and G1 was significantly lower than that of G2 (P = 0.017).

There was no hemorrhage in the kidney specimens of G3 according to histopathologic evaluation. Hemorrhage was worst in G2 followed by G1 (P = 0.001).

There was no tubular dilatation in the kidney specimens of G1 and only one animal in G3 showed a moderate tubular dilatation. On the other hand, moderate tubular dilatation was observed in 2 animals and severe tubular dilatation was observed in 5 animals in G2 (P = 0.001).

Immunohistochemical markers as, MPO, HSP-70 and IL-6, were studied from the kidney tissue samples (Table 2).

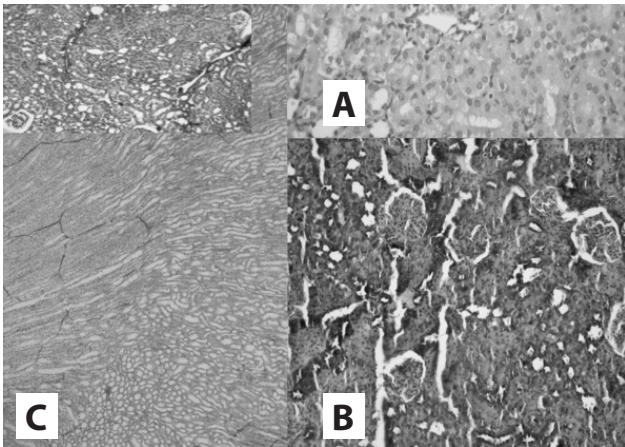
Table 2. Immunohistochemical results of the kidney tissue

Kidney	Grade	G1 (SHAM)		G2 (ischemia)		G3 (Montelukast)		P value
		Number	%	Number	%	Number	%	
MPO	0	4	57.1%	0	0.0%	4	57.1%	0.115
	1	3	42.9%	3	42.9%	2	28.6%	
	2	0	0.0%	2	28.6%	1	14.3%	
	3	0	0.0%	2	28.6%	0	0.0%	
IL-6	0	3	42.9%	6	85.7%	3	42.9%	0.112
	1	4	57.1%	0	0.0%	4	57.1%	
	2	0	0.0%	1	14.3%	2	28.6%	
HSP-70	0	3	71.4%	0	0.0%	3	71.4%	0.01
	1	0	0.0%	1	14.3%	1	14.3%	
	2	2	28.6%	1	14.3%	3	42.9%	
	3	0	0.0%	5	71.4%	0	0.0%	

Grade 1, 2 and 3 staining with MPO was stronger in the G2 group but it did not reach to a statistical significance (p=0.115). There was no statistically significant difference found among the groups in terms of IL-6 staining (P = 0.112), but there was a significant difference with regards to HSP-70 stain (P = 0.01).

The lowest HSP-70 level was measured in the G1 (sham) group, while 5 of 7 animals in G2 were strongly stained, evaluated as grade 3.

The histopathologic examples of kidney specimens are shown in Figure 1.



A: Grade 3 HSP-70 staining in G2 group; B: Grade 2 staining in G3 group; C: Tubular dilatation in an animal that belongs to G2 (x200).

Figure 1. Examples of kidney specimens

As depicted in table 3, histopathological evaluation of the liver samples showed significant intergroup differences in terms of hepatocyte degeneration and steatosis ($P = 0.027$ and $P = 0.017$, respectively) but we could not find a statistically significant difference among the groups with regards to single cell necrosis and infiltration of inflammatory cells ($P = 0.112$ and $P = 0.558$ respectively).

Table 3. Histopathological results of the liver tissue.

Liver	Grade	G1 (SHAM)		G2 (ischemia)		G3 (Montelukast)		P value
		Number	%	Number	%	Number	%	
Hepatocyte Degeneration	1	0	0.0%	2	28.6%	5	71.4%	0.027
	2	5	71.4%	5	71.4%	2	28.6%	
	3	2	28.6%	0	0.0%	0	0.0%	
Single Cell Necrosis	0	5	71.4%	2	28.6%	5	71.4%	0.112
	1	2	28.6%	2	28.6%	2	28.6%	
	2	0	0.0%	3	42.9%	0	0.0%	
Inflammatory Cell Infiltration	0	3	42.9%	2	28.6%	4	57.1%	0.558
	1	4	57.1%	5	71.4%	3	42.9%	

Hepatocyte degeneration in the liver samples of G3 was significantly lower than that of G1 and G2 ($P = 0.027$). There was no hepatocyte steatosis in G1 animals. Hepatocyte steatosis was found in 2 animals in G3 and 5 animals in G2, this

difference was statistically significant ($P = 0.017$).

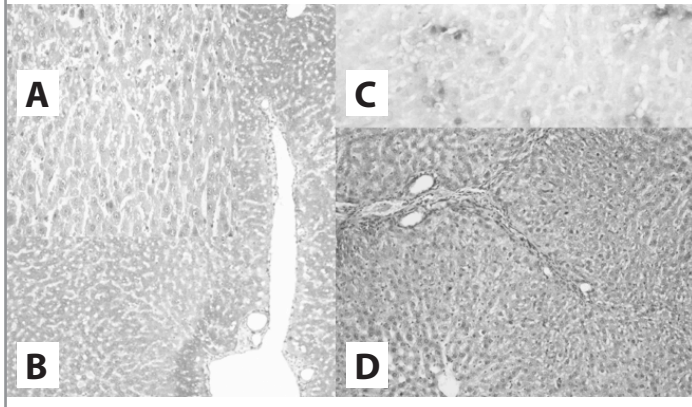
Immunohistochemical markers as, MPO, HSP-70 and IL-6, were studied from the liver tissue samples (Table 4).

Table 4. Immunohistochemical results of the liver tissue.

Liver	Grade	G1 (SHAM)		G2 (ischemia)		G3 (Montelukast)		P value
		Number	%	Number	%	Number	%	
MPO	0	4	57.1%	3	42.9%	6	85.7%	0.233
	1	1	14.3%	4	57.1%	1	14.3%	
	2	1	14.3%	0	0.0%	0	0.0%	
	3	1	14.3%	0	0.0%	0	0.0%	
HSP-70	0	3	42.9%	4	57.1%	2	28.6%	0.462
	1	1	14.3%	3	42.9%	2	28.6%	
	2	1	14.3%	0	0.0%	2	28.6%	
	3	2	28.6%	0	0.0%	1	14.3%	
IL-6	0	0	0.0%	0	0.0%	4	57.1%	0.022
	1	5	71.4%	2	28.6%	2	28.6%	
	2	2	28.6%	3	42.9%	0	0.0%	
	3	0	0.0%	2	28.6%	1	14.3%	

Grade 1, 2 and 3 staining with IL-6 was stronger in G2 than G3 ($P = 0.022$). There was no statistically significant difference found among the groups in terms of MPO staining ($P = 0.233$) and HSP-70 staining ($P = 0.462$).

The histopathologic examples of liver specimens are shown in Figure 2.



A: Grade 3 staining with IL-6; B: Grade 1 staining with IL-6; C: Necrosis; D: Hepatocyte degeneration (x200)

Figure 2. Examples of liver specimen

Discussion

This study investigated the effect of temporary occlusion of the aorta on the development of I/R injury of liver and kidney and the protective effect of montelukast.

Despite recent advances in operative techniques, anesthetic management and postoperative care, TAAS is still associated with significant mortality and morbidity. Harward and colleagues studied 29 patients who had undergone TAAS, and pointed out the rate of multiple organ dysfunction as 34.5% [21]. A temporary discontinuation in splanchnic, renal and spinal cord blood flow is inevitable during the aortic cross-clamping. This ischemia phase lead to the disability of energy metabolism resulting in the abnormality of intracellular ion homeostasis, especially calcium, and cell necrosis [22,23]. I/R injury of the tissue has been connected with lipid peroxidation. Lipid peroxidation breaks down the membrane integrity and inactivates the critical membrane bound enzyme systems. The over-expression and release of inflammatory mediators, cytokines, activation of phospholipase A2 and complement system, effects of adhesion molecules, activation of arachidonic acid system make I/R injury very complicated and difficult to understand [2,24,25].

LTs, which are metabolites of arachidonate, are products of the 5-LO pathway. They are potent chemotactic factors involved in recruitment of cells at the inflammation site, and increase vascular permeability [26]. CysLTs are secreted mainly by eosinophils, mast cells, monocytes and macrophages. The

previous studies reported that, increased generation of 5-LO products, LTs, in post-ischemic organs play an important role in I/R injury [13,27,28].

Montelukast is a selective antagonist of CysLT1 receptor which is used in the treatment of bronchial asthma [29]. It causes a significant dose-related inhibition of superoxide by interfering with the activation of NADPH oxidase. Anderson et al. pointed out that besides its primary mechanism of therapeutic activity, antagonism of CysLT1 receptors, it causes an increase in basal cAMP and cGMP suggesting a non-specific PDE -targeted anti-inflammatory activity [30]. We unfortunately could not measure CysLT1 receptor inhibitor receptor expression in the sample tissues in our study.

Acute renal failure is one of the most frequent complications of thoraco-abdominal aortic surgery [31] and the incidence was reported in literature in a range between 3-34.5% [21,31,32]. Svensson and colleagues claimed that, the renal flow pattern changes against the cortical nephrons even if the aorta being cross-clamped infrarenally [33]. It is a known fact that I/R induces potent tissue injury related to change in microvascular environment. Decrement of renal perfusion and the release of FORs result in vasoconstriction, redistribution of the flow pattern and an increment in vascular permeability [2]. The activated neutrophils release proteases, cytokines, FORs, MPO and other enzymes [34]. In our study, Montelukast treatment significantly ameliorated post-ischemic acute tubular necrosis and considerably limited the structural damage of kidney. Histologically, montelukast treatment reduced tubular cell degeneration, cytoplasmic vacuole formation, hemorrhage and tubular dilatation.

Acute phase proteins, MPO and IL-6 increase with inflammation [35,36]. MPO is the index of leukocyte infiltration into the kidney [36,37]. HSPs comprise a family of stress proteins and provide cellular protection against factors causing cellular injury, including I/R injury. HSP-70 is present in the cytoplasm and nucleus and involved in the early phase of protein maturation, completion of protein translocation into organelles, protein synthesis, and the stabilization of synthesized proteins [38]. HSP-70 is defined as a molecular chaperone which inhibits misfolding of synthesized proteins triggered by I/R, regulates cell growth and maintains cellular integrity [39]. In the present study, the lowest HSP-70 level was measured in the G1 (sham) group then the montelukast group. MPO level was low in sham and montelukast group in kidney tissue. This result showed that the inflammation and injury was significantly lower with this treatment. The decrease in HSP-70 in these groups also was an indirect proof of lower tissue injury and better cellular protection. I/R injury of the liver includes oxidative stress mediated by Kupffer cells, activation of neutrophils, secretion of proteases like MPO, elastase, collagenase and FORs [40]. Dawson and colleagues pointed out that the most important source of

FORs is mitochondria and also showed that the activation of neutrophils by FORs results in cell death [41]. Furthermore, numerous studies have shown that renal injury affects additional organs including liver [42-44]. The microcirculatory destruction that diminishes the liver perfusion occurs especially at the end of 48 hr of reperfusion [2]. We took the liver biopsies at the 48th hour of reperfusion and found out that montelukast treated animals showed less hepatocyte degeneration and steatosis than untreated animals. Also we found out that Grade 1, 2 and 3 staining with IL-6 was stronger in untreated ischemia group.

As a limitation of our study, we did not measure the blood levels of urea, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase and gamma-glutamyltranspeptidase which probably would have strengthened our results. The study was designed as a histopathological and immunohistochemical investigation. Therefore, the main limitation of our study was that we did not quantify how clinically significant the ischemia/reperfusion injury was. Another proxy for this would be a TUNEL assay to assess for apoptosis which is commonly performed by those studying I/R and may have also been considered

In conclusion, multiple organ dysfunction is a hazardous complication of visceral I/R injury after TAAA repair and requires a multimodal management. Recent developments in operative techniques, anesthetic management and monitoring, pharmacological medications and postoperative care have decreased the risk of TAAA repair but obviously further investigation is necessary. The findings of the current study demonstrated that montelukast has protective effects on both kidney and liver; and it was proved histopathologically and immunohistochemically. The protective effects of montelukast can be attributed to its potential of anti-oxidative and anti-inflammatory actions.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Welborn MB, Oldenburg HS, Hess PJ, et al. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Crit Care Med* 2000; 28: 3191-7.
2. Budak B, Seren M, Turan NN, Sakaogullari Z, Ulus AT. The protective effects of resveratrol and L-NAME on visceral organs following aortic clamping. *Ann Vasc Surg* 2009; 23: 675-85.
3. Walker PM. Ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 399-402.
4. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multiple organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 485-95.
5. Seekamp A, Warren JS, Remick DG, Till GO, Ward PA. Requirements for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in limb ischemia/reperfusion injury and associated lung injury. *The American journal of pathology* 1993; 143: 453-63.
6. Bao XQ, Liu GT. Bicyclol: a novel antihepatitis drug with hepatic heat shock protein 27/70-inducing activity and cytoprotective effects in mice. *Cell Stress Chaperones* 2008; 13: 347-55.
7. Zhang K, Zhao T, Huang X, et al. Preinduction of HSP70 promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to acute hypobaric hypoxia in mouse brain. *Cell Stress Chaperones* 2009; 14: 407-15.
8. Latchman DS. Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 637-46.
9. DDMosser, A W Caron, L Bourget, C Denis-Larose, B Massie. Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 5317-27.
10. Fujibayashi T, Hashimoto N, Jijiwa M, Hasegawa Y, Kojima T, Ishiguro N. Protective effect of geranylgeranylacetone, an inducer of heat shock protein 70, against drug-induced lung injury/fibrosis in an animal model. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 45.
11. Choudhury S, Bae S, Ke Q, Lee JY, Kim J, Kang PM. Mitochondria to nucleus translocation of AIF in mice lacking Hsp70 during ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 397-407.
12. Moreland DB, Soloniuk DS, Feldman MJ. Leukotrienes in experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 1989; 31: 277-80.
13. Sener G, Sehirli O, Velioğlu-Oğünç A, et al. Montelukast protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacol Res* 2006; 54: 65-71.
14. Dامتew B, Marino JA, Fratianne RB, Spagnuolo PJ. Neutrophil lipooxygenase metabolism and adhesive function following acute thermal injury. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 328-36.
15. Wallace JL, Beck PL, Morris GP. Is there a role for leukotrienes as mediators of ethanol-induced gastric mucosal damage? *Am J Physiol* 1988; 254:G117-23.
16. Rashmitha N ST, Srinivas CH, Srinivas N, et al. A validated RP-HPLC method for the determination of impurities in montelukast sodium. *EJ Chem* 2010; 7: 555-63.
17. Gedik HS, Korkmaz K, Erdem H, Karakilic E, Lafci G, Ankarali H. Protective effect of heparin in the end organ ischemia/reperfusion injury of the lungs and heart. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7: 123.



18. Korkmaz K, Gedik HS, Budak AB, et al. Effect of heparin on neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 522-30.
19. Umehara S, Goyagi T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y. Esmolol and landiolol, selective beta1-adrenoreceptor antagonists, provide neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats. *AnesthAnalg*. 2010; 110: 1133-7.
20. Yener AU, Çiçek MC, Genç SB, et al. Protective role of heparin in the injury of the liver and kidney on the experimental model of ischemia/reperfusion. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 35.
21. Harward TR, Welborn MB 3rd, Martin TD, et al. Visceral ischemia and organ dysfunction after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. A clinical and cost analysis. *Ann Surg* 1996; 223: 729-34.
22. Wang Z, Liu Y, Han Y, et al. Protective effects of aliskiren on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2013; 718: 160-6.
23. Yildar M, Aksit H, Korkut O, Ozyigit MO, Sunay B, Seyrek K. Protective effect of 2-aminoethyl diphenylborinate on acute ischemia-reperfusion injury in the rat kidney. *J Surg Res* 2014; 187: 683-9.
24. Nicoud IB, Knox CD, Jones CM, et al. 2-APB protects against liver ischemia-reperfusion injury by reducing cellular and mitochondrial calcium uptake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G623-30.
25. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
26. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1841-54.
27. Takamatsu Y, Shimada K, Chijiwa K, Kuroki S, Yamaguchi K, Tanaka M. Role of leukotrienes on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2004; 119: 14-20.
28. Lehr HA, Guhlmann A, Nolte D, Keppler D, Messmer K. Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest* 1991; 87: 2036-41.
29. Virchow JC Jr, Faehndrich S, Nassenstein C, Bock S, Matthys H, Luttmann W. Effect of a specific cysteinyl leukotriene-receptor 1-antagonist (montelukast) on the transmigration of eosinophils across human umbilical vein endothelial cells. *ClinExp Allergy* 2001; 31: 836-44.
30. Anderson R, Theron AJ, Gravett CM, Steel HC, Tintinger GR, Feldman C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 105-15.
31. Cambria RP, Clouse WD, Davison JK, Dunn PF, Corey M, Dorer D. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Ann Surg* 2002; 236: 471-9.
32. Jacobs MJ, van Eps RG, de Jong DS, Schurink GW, Mochtar B. Prevention of renal failure in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1067-73.
33. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Thoracoabdominal aortic aneurysms associated with celiac, superior mesenteric, and renal artery occlusive disease: methods and analysis of results in 271 patients. *J Vasc Surg* 1992; 16: 378-89.
34. Adembri G, Kastamoniti E, Bertolozzi I, et al. Pulmonary injury follows systemic inflammatory reaction in infrarenal aortic surgery. *Crit Care Med* 2004; 9: 1170-7.
35. Norwood MG, Bown MJ, Sutton AJ, Nicholson ML, Sayers RD. Interleukin 6 production during abdominal aortic aneurysm repair arises from the gastrointestinal tract and not the legs. *Br J Surg* 2004; 9: 1153-6.
36. Donnahoo KK, Meng X, Ayala A, Cain MP, Harken AH, Meldrum DR. Early kidney TNF-alpha expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *Immunology* 2001; 102: 53-8.
37. Lauriat S, Linas SL. The role of neutrophils in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998; 18: 498-504.
38. Ellis RJ, van der Vies SM. Molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 321-47.
39. Hartl FU, Martin J, Neupert W. Protein folding in the cell: the role of molecular chaperones Hsp70 and Hsp60. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1992; 21: 293-322.
40. Pan LJ, Zhang ZC, Zhang ZY, et al. Effects and mechanisms of store-operated calcium channel blockade on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 356-67.
41. Dawson TL, Gores GJ, Nieminen AL, Herman B, Lemasters JJ. Mitochondria as a source of reactive oxygen species during reductive stress in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: C961-7.
42. Kadkhodae M, Golab F, Zahmatkesh M, Ghaznavi R, Hedayati M, Arab HA, Ostad SN, Soleimani M. Effects of different periods of renal ischemia on liver as a remote organ. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1113-8.
43. Kaçmaz A, User EY, Sehirlı AO, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today* 2005; 35: 744-50.
44. Awad AS, Kamel R, Sherief MA. Effect of thymoquinone on hepatorenal dysfunction and alteration of CYP3A1 and spermidine/spermine N-1-acetyl-transferase gene expression induced by renal ischaemia-reperfusion in rats. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63: 1037-42.

To cite this article: Saricam E, Sağlam Y, Beton O, Kaya B. Hybrid strategy in iliac artery disease and infrainguinal arterial occlusive disease. Turk J Clin Lab 2017; 8(2): 52-56.

■ Original Article

Hybrid strategy in iliac artery disease and infrainguinal arterial occlusive disease

İliyak arter ve infrainguinal arter tıkkayıcı hastalığında hybrid strateji

Ersin SARICAM^{1a}, Yasemin SAĐLAM¹, Osman BETON², Bülent KAYA³

¹Clinic of Cardiology, Çađ Hospital and Medicana International Ankara Hospital, Ankara,

²Department of Cardiology, Cumhuriyet University, Sivas,

³Department of Cardiovascular Surgery, Ankara University, Ankara, TURKEY

ABSTRACT

Aim: The treatment of peripheral arterial disease has encompassed different therapy options. Hybrid therapy method (endovascular treatment plus surgery) has recently been used in lower extremity arterial disease. This study has examined hybrid therapy practice in iliac and infrainguinal arterial disease.

Materials and Methods: This study included 76 patients with occlusive iliac artery disease and performed iliac artery endovascular treatment from January 2010 to August 2015. While 56 patients underwent only iliac artery stenting, 20 of 76 patients underwent additionally infrainguinal vascular surgery (hybrid therapy).

Results: In 20 hybrid patients group, iliac artery lesion length was 31.0 ± 7.6 mm. Seven patients had TASC-II A iliac artery class, while 13 patients had TASC-II B class. According to femoropopliteal lesions, eight patients had TASC-II C, while 12 patients had TASC-II D. One patient died in postoperative period. Graft stenosis developed in one patient, which was resolved through catheter therapy. In the one-year follow-up, in one patient, iliac stent restenosis developed, ABI was 0.91 ± 0.20 .

Conclusion: Hybrid therapy is a feasible option for multilevel lower extremity artery disease, including iliac artery disease and TASC-II C or D femoropopliteal disease. This technique has favorable patency with lower complication rates.

Keywords: Iliac arterial disease, infrainguinal arterial disease, hybrid therapy

Corresponding Author^a: Ersin SARICAM, MD. Medicana International Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniđi, Ankara, TURKEY

Phone: 0090 532 406644

e-mail: saricamersin@yahoo.com

Received 16.08.2016 accepted 13.11.2016

Doi: 10.18663/tjcl.320031

ÖZ

Amaç: Periferik arter hastalığının tedavisi farklı tedavi seçeneklerine sahiptir. Son zamanlarda hibrid tedavi yöntemi (endovasküler tedavi artı cerrahi) alt ekstremitte arter hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada iliyak arter ve infrainguinal periferik arter hastalığında hibrid tedavi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2010 ile Ağustos 2015 yılları arasında tıkalı iliyak arter hastalığı olan ve endovasküler tedavi yapılan 76 hastayı içermektedir. 56 hastaya sadece iliyak arter endovasküler tedavi uygulanırken, 20 hastaya iliyak arter endovasküler tedaviye ilave infrainguinal vasküler cerrahi uygulanmıştır.

Bulgular: Yirmi hibrid tedavi kolunda, iliyak arter lezyon uzunluğu $31,0 \pm 7,6$ mm idi. Yedi hasta TASC-II A iliyak arter sınıfında iken, 13 hasta TASC-II B iliyak sınıfında idi. Femoropopliteal lezyonlara göre 8 hasta TASC-II C, 12 hasta TASC-II D. Bir hasta postoperatif dönem öldü, bir hastada greft tıkanıklığı gelişti ve kateter yöntemi ile tedavi edildi. Takipte bir hastada iliyak arter stent tıkanıklığı gelişti. Bir yıllık takipte ayak bileği/ kol sistolik basınç oranı $0,91 \pm 0,20$ idi.

Sonuçlar: Hibrid tedavi iliyak arter ve infrainguinal arter hastalığını içeren çoklu alt ekstremitte arter hastalığında uygun bir tekniktir. Bu teknik daha az komplikasyon oranlı açıklık oranına sahiptir.

Anahtar Kelimeler: İliyak arter hastalığı, infrainguinal arter hastalığı, hibrid tedavi

Introduction

The treatment of peripheral arterial disease has encompassed different therapy options. One of these options, hybrid therapy (endovascular treatment plus surgery) has recently been used in lower extremity arterial disease. The outcomes of the patients with the hybrid therapy in terms of complication rates has improved [1]. The treatment procedure for iliac artery disease used to be surgical repair, however, today endovascular management therapy has been a priority because of its procedural success and long-term efficacy [2-5]. On the other hand, surgical revascularization is superior to endovascular therapy in patients according to TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC II) C and D femoropopliteal disease [3]. In the practice of the interventional cardiology and vascular surgery team, true hybrid therapy choice can be made. This study has examined hybrid therapy practice in iliac and infrainguinal arterial disease.

Materials and Methods

This retrospective study was performed of all consecutive patients underwent endovascular therapy or hybrid treatment between January 2010 and August 2015. We declare that the study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. There were 76 patients with occlusive iliac artery disease and they were performed iliac artery endovascular treatment. While 56 patients were performed only iliac artery stenting, 20 of 76 patients underwent additionally infrainguinal surgery (hybrid therapy group).

The primary criterion used for the inclusion of the patients in the study was TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC II) A and B iliac occlusive disease. 20 patients underwent by-pass surgery according to Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC)-II C and D femoropopliteal lesions [3]. Hybrid therapy group (20 patients) underwent both iliac endovascular therapy and lower extremity surgical treatment.

The patients exhibited clinical signs and symptoms of peripheral arterial disease (PAD) such as pain localized in the buttock or thigh, diminished pulsation of the femoral artery and/or popliteal artery and reduced ankle brachial index (ABI). The symptoms were recorded according to the Fontaine classification. The patients had a baseline percentage diameter stenosis of at least 80% in iliac arteries at the target lesion in angiography and 100% stenosis in superficial or popliteal artery.

All of the patients' demographics, and baseline characteristics were shown in Table 1. On the other hand, stenting in the hybrid therapy group (Table 2) was selectively performed in the left common iliac artery in (35%), right common iliac artery (35%), left external iliac artery (15%), right external iliac artery (5%), and combined common and external iliac artery (10%).

The study excluded patients with aortic thrombosis, concomitant abdominal aortic or iliac aneurysms, concomitant visceral artery revascularization, and acute limb ischemia, traumatic etiology.

Table 1. Baseline clinical characteristics of Iliac artery endovascular treatment patients

Age (years)	63.6 ± 7.6	
Ankle brachial index	0.72 ± 0.08	
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 4.7	
	n (%)	
Female	19 (25)	
Current smoker	59 (76.6)	
Quitting smoking after procedure	32 (41.5)	
Hypertension	49 (63.6)	
Diabetes Mellitus	38 (49.3)	
Hyperlipidemia	22 (28.5)	
Known CAD	24 (31.1)	
Previous CVA	14 (18.1)	
Atrial Fibrillation	16 (20.7)	
Fontaine Classification	Stage IV	45 (58.4)
	Stage III	32 (41.5)
Chronic renal failure (serum creatinine >2 mg/dl)	11 (14.2)	
ACE/ARB	40 (51.9)	
Beta-blockers	22 (28.5)	
CaCB	35 (45.4)	
Diuretics	18 (23.3)	
Statin	58 (58.4)	
Aspirin	68 (88.3)	
Cilostazol	38 (49.3)	
Pentoxifylline	24 (31.1)	
Clopidogrel	37 (48)	
Warfarin	15 (19.4)	

BMI: body mass index, CAD: coronary artery disease, CVA: cerebrovascular accident, ACE/ARB: angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, CaCB: calcium canal blocker

Table 2. Hybrid therapy interventions (n=20)

Iliac lesion length (mm)	31.0 ± 7.6
	n (%)
Location of iliac lesion	
Left common iliac	7 (35%)
Right common iliac	7 (35%)
Left external iliac	3 (15%)
Right external iliac	1 (5%)
Common and external iliac	2 (10%)
Surgery	
Femoropopliteal bypass above knee	8 (40%)
Femoropopliteal bypass infragenual	8 (40%)
Femoropopliteal bypass tibial	2 (10%)
Femoropopliteal bypass below knee - composite	2 (10%)
TASC-II iliac artery disease	
IIA	7 (35%)
IIB	13 (65%)
TASC-II femoropopliteal disease	
C	8 (40%)
D	12 (60%)

Endovascular Treatment

Balloon-expandable stents (either Abbott Vascular, which is L-605 Cobalt alloy stents or Cordis-Palmaz Genesis, which is 316L stainless steel stents) or self-expandable nitinol stent were used for all of the iliac artery disease. They were given clopidogrel (600 mg) and aspirin (300mg) 6 hours before the procedure. On the following day, the patients continued to take aspirin 100 mg and clopidogrel 75 mg once day.

Iliac stent intervention was performed with contra-lateral crossover approach (32 patients in 76 the patients) or with retrograde approach (44 patients in 76 the patients) through femoral arterial access. During the procedure, an eight French (8 Fr) sheath was placed in the common femoral artery using by Seldinger technique. Then, a catheter (right Judkins, Boston Scientific) was advanced around the aorto-iliac bifurcation and advanced in an antegrade fashion through the contra-lateral iliac system and positioned with its tip proximal to the target lesion. Alternatively, direct retrograde approach was used as a way through femoral artery. The stent-balloon assembly was positioned at the site of the intended intervention and the stent was deployed by means of inflating the balloon. The stent diameter was determined according to the width of the disease-free portion of the vessel. Balloon-expandable stent through 0.035 extra-stiff guide-wire (Terumo) was implanted in the target lesion nominal average 8 atm.

The procedural success was 100%. Pre-stent and post-stent region gradient was found to be less than 5 mmHg after the procedure. That is, none of the patients was identified with hemodynamically significant gradient.

Hemodynamic success was defined as an increase of the ABI of 0.10 or more during the whole follow-up period compared with the value at the pre-treatment assessment. Patency of the iliac artery segment treated in the study was defined as a peak systolic velocity ratio of less than 2.5 at duplex ultrasound [6].

Surgical Therapy

Surgical repair was added to endovascular procedures on 20 of the patients. Femoropopliteal bypass were performed on each patient. Eight of the patients were TASC -II C and 12 were TASC II D. Severe intermittent claudication in active patients were the indications of concomitant surgical treatment. Eight of these patients with TASC II -C group were treated by above knee femoropopliteal bypasses with prosthetic grafts (PTFE grafts). Eight patients on TASC II -D group were classified as critical limb ischemia. These patients were treated by infragenual femoropopliteal bypasses with reversed autogenous saphenous veins.

Two patients with severe foot ulcers on group TASC -D had sequential grafting on femoropopliteal to posterior tibial artery. Two patients on the same group had composite grafts, because of lack of adequate length of autologous vein. Composite grafts consist of combined proximal prosthetic (PTFE) graft with a saphenous vein graft.



Follow-up Protocol

Follow-up visits were conducted within one-month, 3 months, 6 months and one-year periods. During the visits, symptoms interrogation (according to Fontaine classification), vascular examination (ankle brachial index), and Doppler ultrasound were performed. If need, angiography were performed.

Statistical Analysis

Patient characteristics and outcomes of the patients were investigated. The categorical data percentages and continuous variables were presented as mean ± standard deviation (SD). All data were analyzed using SPSS 13.0 software for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). A P < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In hybrid group, heart failure developed in two patients with CABG, but this improved by medical therapy. Postoperative myocardial infarction was not observed. Acute graft failure developed in one patient, which died in postoperative period due to metabolic problems. Wound infection occurred in one patient, which got better by medical therapy.

In iliac artery stent patients, iliac artery lesion length was 31.0 ± 7.6 mm. Seven patients had TASC-II A iliac artery class, while 13 patients had TASC-II B class. In infrainguinal surgery patients, eight patients had TASC-II C, while 12 patients had TASC-II D. In the one-year follow-up, ABI was 0.91 ± 0.20 .

The most frequently applied hybrid procedure was a combination of femoropopliteal bypass and iliac stenting. The procedural success was 100% in iliac stenting.

The complications included myocardial infarction, stent restenosis, acute graft failure, subacute graft stenosis, heart failure, and wound infection (Table 3).

	n
Myocardial infarction	1
Stent restenosis	1
Acute graft failure	1
Subacute graft stenosis	1
Heart failure	2
Wound infection	1

In the follow-up, in the first month after the intervention, ABI was found to be 0.91 ± 0.20 . In symptom assessment, one patient had leg pain complaint. Graft stenosis developed in one patient. We found femoropopliteal bypass graft subacute occlusion and thus thrombus aspiration via Fogarty catheter was performed. Iliac artery stent restenosis developed in one patient. In the second visit, (11 ± 2 months) Doppler ultrasound was performed. One patient died of congestive heart failure. This study showed that primary patency rate at 12 months was 90% (Table 4).

Revascularization	1
Restenosis	1 (graft), 1 (stent)
Ankle brachial index	0.91 ± 0.20
Artery patency	90%
Death	1

Discussion

With the advent of endovascular techniques, the majority of the patients with iliac artery occlusive disease are being treated with minimally invasive techniques with excellent outcomes [7]. The Dutch Iliac Stenting Trial (DIST) is the only prospective randomized trial compared to primary stenting versus primary PTA. The DIST researchers showed that stent placement following PTA leads to better symptomatic success in the short run than in the cases with PTA only. Thus, in the long run, primary stent placement results in less re-intervention and fewer complication rates. Balloon-expandable stents (Palmaz; Johnson and Johnson Interventional Systems, which is stainless steel stent) were used in DIST. One-year patency rate of iliac stenting was roughly 90% [8]. A prospective, multicenter study stated that the balloon-expandable Assurant cobalt chromium iliac stent demonstrated sustained patency with obvious improvements. This study showed that primary patency rate during a 9-month period was 99.2% [9]. The outcomes of two different self-expanding stents for the treatment of iliac artery lesions were compared in a multicenter prospective randomized trial. The one-year primary patencies were 94.7% and 91.1%, respectively [10].

Studies have shown that long-term patency rates following endovascular intervention is the highest in common iliac artery lesions, and the lower the diseased region is, the more progressively the long-term patency rates decrease at the lower extremity arterial vasculature [11].

Some studies stated that the primary patency rate of bypass surgery was considerably higher than endovascular treatment in femoropopliteal arterial diseases [12,13]. The endovascular treatment can be the first choice in the case of poor condition [14]. The endovascular treatment achieved an immediate improvement in the quality of life, but this effect was not maintained in the long term [15]. With TASC II-C and D lesions, bypass surgery with a vein graft remains the best treatment for infrainguinal PAD [3]. Long-term graft patency depends on the quality of the inflow and outflow vessels and the conduit available [19]. Continuous, high quality, autogenous greater saphenous vein signifies the optimum conduit [20].

Recently, hybrid therapy (endovascular treatment plus surgery) has been used in lower extremity arterial disease. The hybrid therapy has several advantages including complete revascularization, reduced hospitalization, and reduced

complication rates. Ideally, the vein bypass is performed distally, and the proximal lesions are treated endovascularly [19]. At present, different hybrid therapy techniques have been used. Dosluoglu et al. noticed using at least 10 different types of hybrid procedures in completing 108 hybrid interventions [16]. In another study, 171 patients underwent common femoral artery endarterectomy and iliac stenting [17]. In that study, technical success rate was 98%. Thirty-day mortality was 2.3%. Aho and Venermo have indicated that the annual number of hybrid therapy has been growing [18]. The significant heterogeneity of interventions do not allow for comparing their outcomes with results of open or endovascular treatment [19]. However, hybrid therapy seems to be developing, and cardiology and vascular surgery together will play a notable role in the management of lower extremity artery disease. In the current study, eight of the patients were treated by infragenual femoropopliteal bypasses with reversed autogenous saphenous veins. Two patients had sequential grafting on femoropopliteal to posterior tibial artery. Two patients had composite grafts. Technical success was 100%. In the one-year follow-up, primary patency was 90%. Complication rate was seen significantly lower.

Our study has some limitations. This study is a retrospective, nonrandomized study, thus, regular follow-up is extremely difficult.

In conclusion hybrid therapy is a feasible option for multilevel lower extremity artery disease, including iliac artery disease and TASC-II C or D femoropopliteal disease. This technique has favorable patency with lower complication rates.

Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The author received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Dosluoglu HH, O'Brien-Irr MS, Lukan J, Harris LM, Dryjski ML, Cherr GS. Does preferential use of endovascular interventions by vascular surgeons improve limb salvage, control of symptoms, and survival of patients with critical limb ischemia? *Am J Surg* 2006; 192: 572-6.
2. Lam C, Gandhi RT, Vatakencherry G, Katzen BT. Iliac artery revascularization: overview of current interventional therapies. *Interv Cardiol* 2010; 2: 851-9.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45(Suppl.S): S5
4. Faries P, Morrissey NJ, Teodorescu V, et al. Recent advances in peripheral angioplasty and stenting. *Angiology* 2002; 59: 617-26.
5. Rosanio S, Tocchi M, Uretsky BF, Stouffer GA. Use of intraluminal stents in the treatment of carotid, renal and peripheral arterial disease. *Am J Med Sci* 2000; 319: 575-96.
6. Spijkerboer AM, Nass PC, de Valois JC, et al. Iliac artery stenoses after percutaneous transluminal angioplasty: follow-up with duplex ultrasonography *J Vasc Surg* 1996; 23: 691-7
7. Selvin E, Erlinger TR. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110: 738-43.
8. Klein WM, Graaf YVD, Seegers J, et al. Dutch Iliac stent trial: Long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement *Radiology* 2006; 238: 734-44.
9. Molnar RG, Gray WA; ACTIVE Trial Investigators. Sustained patency and clinical improvement following treatment of atherosclerotic iliac artery disease using the Assurant cobalt iliac balloon-expandable stent system. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 94-103.
10. Ponc D, Jaff MR, Swischuk J, Feiring A, Laird J, Mehra M. The Nitinol SMART stent vs Wallstent for suboptimal iliac artery angioplasty: CRISP-US Trial results. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 911-8.
11. Dieter RS, Laird JR. Overview of restenosis in peripheral arterial interventions. *Endovascular Today* 2004; 10: 36-8.
12. Siracuse JJ, Giles KA, Pomposelli FB, et al. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1001-7.
13. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD001487. doi: 10.1002/14651858.CD001487.pub2.
14. Miura T, Soga Y, Aihara H, Yokoi H, Iwabuchi M. Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention. *Circ J* 2013; 77: 89-95.
15. Aihara H, Soga Y, Mii S, et al. RECANALISE Registry Investigators. Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease. *Circ J* 2014; 78: 457-64.
16. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1425-1435.e1.
17. Chang RW1, Goodney PP, Baek JH, Nolan BW, Rzucidlo EM, Powell RJ. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2008; 48: 362-7.
18. Aho PS1, Venermo M. Hybrid procedures as a novel technique in the treatment of critical limb ischemia. *Scand J Surg* 2012; 101: 107-13.
19. Slovut DP1, Lipsitz EC. Surgical technique and peripheral artery disease. *Circulation* 2012; 126: 1127-38.
20. Pereira CE, Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg* 2006; 44: 510-7.

■ Orjinal Makale

Hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi

Determination of the factors that affect the choice of career of the nursing students

Hüsna ÖZVEREN^{1a}, Emel GÜLNAR¹, Dilek ÖZDEN²

¹Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale,

²Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İzmir, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu araştırma hemşirelik öğrencilerin meslek seçimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı tipteki araştırmanın örneklemini, 2012-2013 yılı güz yarıyılında Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümünde öğrenim gören ve çalışmaya katılmayı kabul eden 175 öğrenci oluşturmuştur. Araştırmada veriler, öğrencilerin tanıtıcı özellikler formu ve Hemşire Meslek Seçimi Ölçeği (HMSÖ) kullanılarak toplanmıştır. Veriler yüzdeleri hesaplaması, ortalama ölçüleri, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırma sonucunda, öğrencilerin %89,7'sinin kız öğrenci ve %53,1'inin düz liseden mezun olduğu saptanmıştır. Öğrenci hemşirelerin; cinsiyet, hemşirelik bölümü isteyerek gelme durumu, kendini mesleğe hazır hissetme durumu, hemşirelik mesleğini sevme durumu ve mezuniyet sonrası hemşirelik mesleğini yapmak isteme durumuna göre meslek seçimi ölçeği puanı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuçlar: Öğrencilerin meslek seçiminde cinsiyetin, bölümü isteyerek gelme durumunun, mesleğe hazır hissetme durumunun mezuniyet sonrası hemşirelik yapma ve hemşireliği sevme durumu gibi bazı değişkenlerin etkili olduğu bulunmuştur. Akademisyenlerin, öğrencilere hemşirelik mesleğinin tanıtımında rehberlik yapması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik öğrencisi, meslek seçimi, hemşirelik

Corresponding Author*: Hüsna Özveren, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yenişehir, Yahşihan, Kırıkkale, TURKEY.

Phone: 0090 318 357 37 38

e-mail: ozverenusna@gmail.com

Received 27.05.2016, accepted 15.10.2016

Doi: 10.18663/tjcl.320040

Bu makale 25-27 Ekim 2013 tarihleri arasında yapılmış olan 14. Ulusal Hemşirelik Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: This research has design to determine of factors affecting the choice of career of the nursing students

Material and Methods: The research is designed by descriptive methods. The research group is constituted 175 students who are educating at faculty of health science in 2012-2013 spring semesters. Research data are collected by student's information from and Nursing Career Decision Scale. Data were evaluated with using Kruskal Wallis, Mann Whitney U, Medium value and average measure.

Results: The percentage average of the student is 89.7% female, the percent average of the students who were graduated in high school 53.1%. Nursing student's career decision scale are affected by their sexuality their desicion when they prefer the nursing department, their feeling to ready to this profession, their condition to love this profession and after graduating to prefer working this profession. This factors was statistically significant difference was found.

Conclusion: When students choose career decision, some factors are effective. This factors are sexuality their decision when they prefer the nursing department, their feeling to ready to this profession, their condition to love this profession and after graduating to prefer working this profession. Profession's suitable introduction and guidance by academician to student who want to choose this profession, is important.

Keywords: Nursing students, career choice, nursing

Giriş

Meslek kişinin kimliğinin en önemli kaynağı olup, onun etraftan saygı görmesine, başkaları ile ilişki kurmasına, toplumda iyi bir yer edinmesine ve işe yaradığı duygusunu yaşamasına olanak veren bir etkinlik alanıdır [1,2]. Meslek seçimiye, bireyin çeşitli meslek gruplarından en iyi yapabileceğini düşündüğü faaliyetleri içeren ve kendisinin en üst düzeyde doyum sağlayacağına inandığı bir alana yönelmesidir [3]. Bireyin kendine ve topluma daha faydalı olabilmesi için uygun meslek seçmesi gerekir. Meslek seçimi kararı, insanın yaşamı boyunca vereceği en önemli kararlardan biri olup, meslek seçiminin bilinçli yapılması hem birey hem de ülke geleceği açısından büyük önem taşımaktadır. Çünkü birey verdiği kararla tüm yaşantısına şekil verecek bir süreci, yaşayacağı çevreyi ve ilişkide bulunacağı insanları da seçmiş olacaktır. Aynı zamanda meslek seçimi, kişinin aile gelirini, geçim tarzını, işini isteyerek yapıp yapmamasını, sorumluluk duygusunu ve mutlu olup olmamasını belirleyecek derecede önemlidir. Bu anlamda insanın yaşam biçiminin de seçimi olarak ifade edilebilecek meslek seçimi, insan hayatının en önemli dönüm noktalarından birisidir. Bu nedenle, bireyin mesleğine yönelik doğru bir karar alması, yaşamında mutlu ve başarılı olabilmesinde önemli rol oynamaktadır [4].

Meslek seçimi her bireyde olduğu gibi hemşirelik mesleği içinde oldukça önemlidir. Sağlık hizmetinin en önemli meslek

gruplarından biri olan hemşirelik; bireyin, ailenin ve toplumun sağlık düzeyinin yükseltilmesinde, sağlık hizmetlerinin planlanması ve değerlendirilmesinde temel insan gücü olarak önemli bir yere sahiptir. Gelişen dünyamızın sağlık gereksinimleri artarken, hemşirelerin sağlık hizmetindeki rolü de artmaktadır [3,5]. Hemşirelik mesleği sağlığın korunması, geliştirilmesi ve hastalık durumunda iyileştirme gibi önemli sorumluluklar yüklenen bir meslektir. Bu sorumlulukların yerine getirilebilmesi, hemşirelik mesleğini yürütecek kişilerin mesleği isteyerek seçmesi, mesleğin toplumdaki saygınlığı için mesleğe sahip çıkması ve eğitimi süresince aldığı bilgi ve geliştirdiği becerilerini en iyi şekilde uygulama çabası içinde olması gerekir [6,7]. Meslek seçiminde her öğrencinin kendi yeteneği ve ilgisine göre tercihte bulunması beklenen bir durumdur. Ancak, kişisel özelliklerin yanı sıra çevresel ve ekonomik koşullar, rastlantılar gibi birçok faktör öğrencinin geleceği açısından etkili olabilmekte ve hemşirelik mesleği de diğerleri gibi rastlantısal olarak bilmeden ve istemeyerek seçilebilmektedir [3,8,9]. Yapılan çalışmalarda, üniversitede hemşirelik mesleğini seçen öğrencilerin iş bulma olanaklarının iyi olması, mesleğe duyulan ilgi, aile isteği, ailede hemşire olması, medya ve televizyondan etkilenme, puanın hemşireliğe yetmesi, açıkta kalmama, sınav puanı, mesleğin toplumsal saygınlığının dürüstlük ve sorumluluk getiren konumda olması ve kişinin meslekte özgür olması gibi faktörlerin, meslek seçimini etkilediği saptanmıştır [3,9-16].



Hemşirelik mesleğini yürütecek kişilerin mesleği isteyerek seçmesi, mesleğin toplumdaki saygınlığı, mesleğesahip çıkması ve eğitimi süresince aldığı bilgi ve geliştirdiği becerilerini en iyi şekilde uygulaması için gereklidir [17]. Hemşirelik mesleğinin çalışma koşullarını ve çalışma alanlarını tanıyıp isteyerek seçen bireylerin o mesleği gerektiği şekilde yürütmesi, hem bu meslekte çalışanların verdiği hizmetten doyum bulmasını, hem de hizmet alan bireylerin yarar görmesini ve memnun kalmasını sağlar [18]. İstmeden seçtikleri bölümde okuyan hemşirelik öğrencilerinin mesleklerinde başarılı ve verimli olma olasılığı düşüktür [19].

İnsan sağlığının korunmasında, iyileştirilmesinde ve geliştirilmesinde önemli bir yeri olan hemşirelik mesleğinin gençler tarafından bilinerek ve istenerek seçimi meslek bilincinin oluşumunda önemlidir [17]. Ülkemizde hemşirelik mesleğinin ilerlemesi, statüsünün yükseltilmesi için mesleğin tam anlamıyla uygulanıp yerine getirilmesi önemlidir. Bu nedenle mesleği seçen hemşirelik öğrencilerinin bilinçli olarak seçmeleri, iyi tanımaları, kabullenmeleri ve sevmeleri gerekmektedir. Bu nedenle hemşirelik öğrencilerinin de meslek seçimini etkileyen faktörlerin bilinmesi önemlidir. Böylece yanlış, eksik bilgilenmeler ve bu bilgilerin kaynağı belirlenerek, çalışan profesyonel kişilere yeterli tanıtım ve bilgilendirme ile hemşireliğin aranan ve tercih edilen bir meslek haline getirilmesine katkı sağlayacaktır [20]. Bu araştırma hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu araştırma tanımlayıcı olarak yapılmıştır. Araştırma 2012-2013 yılı güz yarıyılında bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümünde yapılmıştır. Araştırmanın evrenini bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümünde öğrenim gören öğrenciler oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini ise çalışmaya katılmayı kabul eden 175 öğrenci oluşturmuştur.

Araştırmada veriler, öğrencilerin tanıtıcı özellikler formu ve Hemşire Meslek Seçimi Ölçeği (HMSÖ) kullanılarak toplanmıştır. Tanıtıcı özellikler formu araştırmacı tarafından literatürden yararlanılarak [3,14,17,21-23] hazırlanan 26 sorudan oluşmaktadır. Formdaki sorular öğrencilerin yaş, cinsiyet, anne-baba eğitim düzeyi, tercih sırası gibi meslek seçimini etkileyen soruları içermektedir.

Hemşirelikte Meslek Seçimi Ölçeği (HMSÖ), hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen nedenlerinin belirlenmesine yönelik olan bu ölçek Zysberg ve Berry [24] tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Öner ve Saraçoğlu (2010) tarafından yapılmıştır. Likert tipinde yanıtlanan ölçek (%0 ile %100 arası), 17 madde ve iki alt ölçekten (mesleki uygunluk, yaşamsal nedenler) oluşmaktadır. Ölçeğin mesleki uygunluk ve yaşamsal nedenler alt faktörleri için Cronbach Alfa değerleri 0,86 ve 0,78'dir. Mesleki uygunluk faktörü on bir sorudan, yaşamsal nedenler faktörü altı sorudan oluşmaktadır. Her bir madde %0 (meslek seçimimde etkili olmadı) ve %100 (meslek seçimimde en önemli etkendir) arasında derecelendirilmiştir. Toplam ölçek ve alt ölçek puanları; katılımcıların ölçeğe verdikleri puanların toplamının, ölçekteki soru sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir.

Araştırma Helsinki İlkeleri Deklerasyonuna uygun olarak hazırlanmış, uygulamaya başlanmadan önce araştırmanın yapılacağı kurumdan yazılı izin alınmıştır. Araştırmaya katılan öğrencilere önce araştırmanın amacı açıklanmış, katılımın gönüllülük esasına dayalı olduğu ve bu çalışmadan toplanılacak verilerin sadece araştırma kapsamında kullanılacağı konusunda açıklama yapıldıktan sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde yüzdeler hesaplaması, ortalama ölçüleri, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine bakıldığında %89,7'sinin kız öğrenci ve %53,1'inin düz liseden mezun olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin %37,1'inin 1. sınıf, %28,6'sının 2. sınıf, %21,7'sinin 3. sınıf, %12,6'sının 4. sınıf olduğu ve %60,9'unun ise bölümü isteyerek geldiği belirlenmiştir. Araştırma kapsamına alınan öğrencilerin %87,5'inin annesinin, %63,5'inin babasının ilköğretim mezunu olduğu ve %74,9'unun maddi durumlarını orta düzeyde belirttikleri saptanmıştır.

Öğrencilerin hemşirelik bölümünü tercih etme durumuna ilişkin özellikler incelendiğinde, %14,3'ünün hemşirelik bölümünü ilk sırada tercih ettiği, %46,9'unun meslek seçiminde ailesinin etkili olduğu, %76,0'sinin hemşirelik mesleğini sevdiğini, %49,7'sinin hemşirelik mesleğine kendini hazır hissettiğini ve %32,0'si mezun olduğunda hastanede hemşire olarak çalışmak istediğini belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin hemşirelik bölümünü tercih etme durumuna ilişkin özellikleri (n=175)

Öğrencilerin Özellikleri	Sayı	%
Tercih Sırası		
1. sırada	25	14,3
2. sırada	14	8,0
3. sırada	31	17,7
4. sırada	17	9,7
5. sırada	23	13,1
Diğer	65	37,1
Meslek Seçiminde Etkili Olan Kişi		
Kendisi	71	40,6
Ailesi	82	46,9
Öğretmenleri	16	9,1
Arkadaşları	6	3,4
Hemşireliğe ilişkin duyguları		
Hemşirelik mesleğini seviyorum	133	76,0
Hemşirelik mesleğini sevmiyorum	42	24,0
Mesleğe Hazır Hissetme Durumu		
Evet	87	49,7
Hayır	88	50,3
Mezun Olunca Çalışmayı Düşündüğü Alan		
Hastanede hemşire	56	32,0
Hastanede yönetici hemşire	48	27,4
Üniversitede akademisyen olmak	46	26,3
Özel sağlık kuruluşu	3	1,7
Sağlık ocağı	14	8,0
Hemşirelik dışında başka bir meslek	5	2,9
Diğer	3	1,7
Mezuniyet Sonrası Hemşirelik Yapmak İsteme Durumu		
İstiyorum	141	80,6
İstemiyorum	34	19,4
Meslekle İlgili Bilgi Alma Durumu		
Bilgim var	158	90,3
Bilgim yok	13	7,4
Fikrim yok	4	2,3

Öğrencilerin hemşirelikte meslek seçimi ölçeği puan ortalaması $54,29 \pm 14,50$ olarak belirlenmiştir. Mesleki Uygunluk alt ölçeğinden $57,34 \pm 19,69$ puan, yaşamsal faktörler alt ölçeğinden ise $48,22 \pm 14,50$ puan aldığı saptanmıştır. Hemşirelik mesleğini seçen kız öğrencilerin puan ortalamasının $55,05 \pm 14,55$, erkek öğrencilerin puan ortalaması $47,69 \pm 12,55$ olduğu görülmektedir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda cinsiyete göre puan ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($P = 0,037$). Bölüme isteyerek gelen öğrencilerin puan ortalaması ($60,99 \pm 11,91$) kısmen isteyerek ($52,09 \pm 14,76$) ve istemeyerek gelen ($45,85 \pm 12,75$) öğrencilere göre daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($P = 0,00$) (Tablo 2).

Tablo 2. Öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine göre hemşirelikte meslek seçimi ölçeği puan ortalamalarının dağılımı

Bazı Özellikler	$\pm SS$	İstatistiksel Değerlendirme
Cinsiyet		
Kadın	$55,05 \pm 14,55$	$Z = -2,086$ $P = 0,037$
Erkek	$47,69 \pm 12,55$	
Bölüme isteyerek gelme durumu		
İsteyerek	$60,99 \pm 11,91$	$Z = 26,49$ $P = 0,00$
Kısmen isteyerek	$52,09 \pm 14,76$	
İstemeyerek	$45,85 \pm 12,75$	
Mesleğe hazır hissetme durumu		
Evet	$58,46 \pm 13,69$	$Z = -3,977$ $P = 0,00$
Hayır	$50,11 \pm 14,15$	
Mezuniyet sonrası hemşirelik yapmak isteme durumu		
İstiyorum	$56,91 \pm 13,88$	$Z = -5,137$ $P = 0,00$
İstemiyorum	$43,10 \pm 11,61$	
Hemşirelik mesleğini sevme durumu		
Seviyorum	$58,42 \pm 12,79$	$Z = -6,88$ $P = 0,00$
Sevmiyorum	$41,29 \pm 11,68$	

Hemşirelik mesleğine kendini hazır hissettiğini ifade eden öğrencilerin puan ortalaması $58,46 \pm 13,69$, mesleğine kendini hazır hissetmediğini ifade eden öğrencilerin puan ortalamasının $50,11 \pm 14,15$ olduğu görülmektedir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda mesleğe kendini hazır hissetme durumuna göre puan ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($P = 0,00$). Mezuniyet sonrası hemşirelik yapmak isteyen öğrencilerin puan ortalamasının ($56,91 \pm 13,88$) hemşirelik yapmak istemeyen öğrencilere ($43,10 \pm 11,61$) göre daha yüksek olduğu görülmektedir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur ($P = 0,00$). Hemşirelik mesleğini sevdiğini ifade edenlerin ($58,42 \pm 12,79$) sevmeyenlere ($41,29 \pm 11,68$) göre puan ortalamasının daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($P = 0,00$) (Tablo2).

Öğrencilerin hemşirelikte meslek seçimi ölçeğine ilişkin ifadelerin dağılımı incelendiğinde, öğrencilerin meslek seçiminde en önemli etken olarak ifade ettikleri %100 seçeneğinin en fazla işaretlendiği iki madde incelendiğinde %46,3 oranıyla "Hemşirelikte işsiz kalınmayacağını düşünüyorum", %3,0 oranıyla "Her zaman insanlara yardım etmek istemişimdir" olarak belirlenmiştir. Meslek seçiminde etkili olmadığı ifade eden %0 seçeneğinin en fazla işaretlendiği iki madde incelendiğinde ise, öğrencilerin %46,9 oranıyla "Hemşirelik dışında yapabileceğim başka iş yok", %43,7 oranıyla "Hemşirelikten başka seçim şansım yoktu" olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Öğrencilerin hemşirelikte meslek seçimi ölçğine ilişkin ifadelerin dağılımı

İfadeler	n(0%)	n(%10)	n(%20)	n(%30)	n(%40)	n(%50)	n(%60)	n(%70)	n(%80)	n(%90)	n(%100)
1. Her zaman hemşire olmak istemişimdir.	71(40,6)	22(12,6)	8(4,6)	24(13,7)	10(5,7)	15(8,6)	5(2,9)	4(2,3)	7(4,0)	6(3,4)	3(1,7)
2. Hemşireliğin kişiliğime uygun bir iş olduğunu düşünüyorum	24(13,7)	9(5,1)	5(2,9)	14(8,0)	11(6,3)	34(19,4)	10(5,7)	12(6,9)	18(10,3)	19(10,9)	19(10,9)
3. Her zaman insanlara yardım etmek istemişimdir.	2(1,1)	0(0)	3(1,7)	1(0,6)	7(4,0)	17(9,7)	6(3,4)	21(12,0)	25(14,3)	30(17,1)	63(36,0)
4. Kendimi ifade edebilmemi sağlayan bir iş yapmak istedim.	6(3,4)	5(2,9)	3(1,7)	6(3,4)	8(4,6)	24(13,7)	9(5,1)	12(6,9)	29(16,6)	26(14,9)	47(26,9)
5. Hemşireliğin benim için iyi bir kariyer fırsatı olduğunu düşünüyorum.	20(11,4)	18(10,3)	11(6,3)	18(10,3)	13(7,4)	38(21,7)	7(4,0)	11(6,3)	12(6,9)	12(6,9)	15(8,6)
6. Başka bir iş yapmak isterdim ama yapamadım	22(12,6)	12(6,9)	10(5,7)	10(5,7)	9(5,1)	26(14,9)	10(5,7)	8(4,6)	9(5,1)	14(8,0)	45(25,7)
7. Çevremdeki insanlar iyi bir hemşire olacağını söylediler.	5(2,9)	3(1,7)	2(1,1)	5(2,9)	5(2,9)	15(8,6)	11(6,3)	16(9,1)	30(17,1)	31(17,7)	52(29,7)
8. Hemşireliğin sürekli gözde bir meslek olacağını düşündüğüm için hemşireliği seçtim	37(21,1)	16(9,1)	13(7,4)	15(8,6)	10(5,7)	22(12,6)	14(8,0)	8(4,6)	18(10,3)	8(4,6)	14(8,0)
9. Hemşirelik insanların gözünde saygın bir meslektir.	22(12,6)	11(6,3)	19(10,9)	12(6,9)	14(8,0)	22(12,6)	13(7,4)	16(9,1)	20(11,4)	13(7,4)	13(7,4)
10. Hemşirelikten başka seçim şansım yoktu.	76(43,7)	15(8,6)	16(9,2)	9(5,2)	9(5,2)	18(10,3)	3(1,7)	7(4,0)	6(3,4)	3(1,7)	12(6,9)
11. Hemşirelikte işsiz kalmayacağını düşünüyorum	1(0,6)	3(1,7)	1(0,6)	4(2,3)	7(4,0)	8(4,6)	6(3,4)	16(9,1)	20(11,4)	28(16,0)	81(46,3)
12. Hemşirelikte iyi para kazanılır.	5(2,9)	8(4,6)	11(6,3)	6(3,4)	13(7,4)	39(22,3)	21(12,0)	22(12,6)	16(9,1)	11(6,3)	23(13,1)
13. Hemşirelik dışında yapabileceğim başka iş yok.	82(46,9)	17(9,7)	21(12,0)	9(5,1)	10(5,7)	10(5,7)	3(1,7)	4(2,3)	6(3,4)	2(1,1)	11(6,3)
14. Hemşirelik alanında lider olabileceğimi düşünüyorum.	9(5,1)	8(4,6)	6(3,4)	11(6,3)	7(4,0)	29(17,2)	12(6,9)	11(6,3)	28(16,0)	22(12,6)	31(17,7)
15. Hemşirelik ailem ve benim için uygun bir işdir.	3(1,7)	7(4,0)	5(2,9)	6(3,4)	15(9,2)	28(16,0)	12(6,9)	10(5,7)	28(16,0)	27(15,4)	33(18,9)
16. Hemşireliğin yarı zamanlı ve vardiyalı çalışma koşullarının olması bana cazip gelmektedir.	26(14,9)	17(9,7)	16(9,1)	11(6,3)	11(6,3)	26(14,9)	10(5,7)	9(5,1)	15(8,6)	14(8,0)	20(11,4)
17. Gereksinimlerimi karşılayabilecek bir meslek aradım ve hemşireliği seçtim	25(14,3)	13(7,4)	9(5,1)	14(8,0)	12(6,9)	28(16,0)	14(8,0)	11(6,3)	9(5,1)	16(9,1)	24(13,7)

Tartışma

Meslek seçimi bireyin yaşamında çok önemlidir. Meslek seçerken bireyi etkileyen birçok faktör vardır. Çalışmamızda hemşirelik öğrencilerin tercih sıralamasına baktığımızda çoğunlukla (%62,8) hemşirelik bölümü tercihlerinin 1-5. sırada olduğu görülmüştür. Aynı zamanda öğrencilerin yarıya yakını (%40,6) hemşireliği kendi isteği ile seçerek geldiği, yarıya yakınının (%49,7) mesleğe kendini hazır hissettiği, büyük çoğunluğunun (%76,0), hemşirelik mesleğini sevdiği ve tamamına yakınının ise (%90,3) hemşirelik mesleği ile ilgili bilgisinin olduğunu belirtmiştir (Tablo1). Yapılan çalışmalarda araştırma sonuçlarımızla benzerdir [1,3,18]. Bu bulgulara göre, öğrencilerin genel olarak seçimlerini kendi istekleri doğrultusunda yaptıklarını, mesleği isteyerek ve severek tercih ettiklerini göstermektedir.

Araştırmada kız öğrencilerin (%89,7) oranı erkek öğrencilere (%10,3) göre daha fazla olduğu görülmektedir. Hemşirelik mesleğini seçen kız öğrencilerin puan ortalamasının erkek öğrencilerden yüksek olduğu görülmektedir (Tablo2). Tarihsel gelişim süreci içinde hemşirelik mesleği kadınlara özgü bir meslek olma özelliğini sürdürmüştür. Özellikle toplumumuzda, hastalara verilen bakımın ve özenin kadının doğası ile ilgili olduğu düşünüldüğü için yakın geçmişe kadar hemşirelik mesleği bir kadın mesleği olarak kabul edilmiştir. Bu da öğrencilerin tercihlerinde etkili olmaktadır. Bu bulgu diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir [1,11,14,17,25]. Çalışmamızdaki bu bulgu toplumda cinsiyetle ilgili meslek imajının devam ettiğini göstermesi açısından önemlidir. Hemşirelik mesleğinin ülkemizde değişen hemşirelik yasasına rağmen hala kadın mesleği olarak görünmesi ve erkek öğrencilerin bu durumdan etkileniyor olması bu farkın nedeni olarak düşünülebilir.

Bu çalışmada bölümü kendi isteği ile gelen öğrencilerin oranı %40,6 olarak belirlenmiştir (Tablo1). Hemşirelik bölümüne isteyerek gelen öğrencilerin puan ortalamasının kısmen isteyerek ve istemeyerek gelen öğrencilere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (Tablo 2). Bu bulgu doğrultusunda öğrencilerin bu bölüme isteyerek geldikleri söylenebilir. Ayrıca bu bulgu bize hemşirelik öğrencilerinin giderek daha istekli öğrencilerden oluştuğunu göstermesi açısından önemlidir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda da öğrencilerin hemşirelik mesleğini isteyerek seçtikleri saptanmıştır [3,9,11,23]. Bireyin mesleğinde başarılı olabilmesi, mesleğini bilerek ve isteyerek seçmiş olması ile yakından ilişkilidir. İstmeden seçtikleri bölümde okuyan öğrencilerin mesleklerinde başarılı ve verimli olma olasılığı düşüktür [19].

Hemşirelik mesleğine kendini hazır hisseden öğrencilerin puan ortalamasının mesleğine kendini hazır hissetmeyenlerden daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo2). Araştırmada öğrencilerin %80,6'sı mezuniyet sonrası hemşirelik yapmayı düşündüğünü ifade etmiştir (Tablo 1). Mezuniyet sonrası hemşirelik yapmak isteyen öğrencilerin puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo2). Benzer şekilde Dinç ve arkadaşlarının [3] yaptığı çalışmada öğrencilerin %82,8'i mezuniyet sonrası mesleği yapacağını ifade etmiştir. Araştırmaya katılan öğrencilerin hemşirelik mesleğine kendilerini hazır hissetmeleri ve mezun olduktan sonra hemşirelik yapmak istemeleri mesleğe yönelik iyi duygular taşıdıklarını, öğrencilerin bilinçli olarak mesleği tercih ettiklerini ve bu nedenle öğrencilerin ön yargılar içinde okula gelmediklerini düşündürmektedir. Özellikle hemşirelik alanında öğrencilerin bilinçli olarak mesleği tercih etmeleri, sevdiği ve istediği işi yapıyor olmaları öncelikle mesleki tatmini, aynı zamanda başarıyı, hasta memnuniyetini de beraberinde getirmesi açısından önemlidir [6].

Öğrencilerin çoğunluğu (%76,0) hemşirelik mesleğini sevdiğini ifade etmiştir (Tablo1). Hemşirelik mesleğini sevdiğini ifade edenlerin puan ortalamasının sevmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Öğrencilerin hemşirelik mesleğini sevdiğini ifade edenler için yapılan diğer çalışmalarda da belirlenmiştir [9,18]. Elde edilen sonuçlara göre, son yıllarda hemşirelik mesleğini seçmede öğrencilerin tercihlerinin bilinçli ve farkındalığı yüksek bir seçim olduğu söylenebilir. Öğrencilerin %90,3'nün meslekle ilgili bilgisi olduğu ifade etmesi de bu sonucu desteklemektedir (Tablo 1).

Araştırmada hemşirelik öğrencilerin %46,3'ü "Hemşirelikte işsiz kalınmayacağını düşünüyorum" ifadesine katıldığını belirtmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda hemşirelik öğrencilerinin mezuniyet sonrası iş bulma imkanının fazla olması nedeniyle hemşirelik bölümünü seçtikleri belirlenmiştir [9,17,21]. Ayrıca yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda da iş güvencesi ve iyi bir gelir sağlaması nedeniyle hemşirelik mesleğinin tercih edildiği belirtilmektedir [11,26,27]. Ülkemizde hemşirelik bölümünün iş istihdamının yüksek olması hemşireliği tercih edilen meslekler olarak yükseltmiştir. Bu sonuç öğrencilerin hemşirelik mesleğini seçiminde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Öğrenciler "her zaman insanlara yardım etmek istemişimdir" ifadesine %36,0 oranında katıldığını belirtmiştir. Aynı şekilde Erkal ve arkadaşları [21] yaptıkları çalışmada öğrencilerin %26,0'sı insanlara yardım sevdiği için hemşireliği tercih



ettiğini belirtmiştir. Tunç ve arkadaşları [14] yaptığı çalışmada da hemşirelik öğrencilerinin üçte ikisinin (%69,8) hemşireliği "hastalara yardım ve hizmet eden kişi" olarak ifade etmiştir. "İnsanlara yardımı sevme" nedeniyle öğrencilerin hemşirelik eğitimini seçme nedenleri bazı yabancı çalışmalarda da ele alınmıştır [22,28,29]. Öğrencilerin hemşirelik mesleğine ilişkin bu algılamaları aynı zamanda hemşirelik mesleğine yönelik toplumun algısını da yansıtmaktadır [14]. Hemşirelik bakımının odağında insan olduğu için öğrencilerin gelecekte mesleklerini uygularken başkalarına yardım ederek onların gereksinimlerini karşılama kendilerini iyi hissetmelerine yardımcı olacağından empati ve yardımseverlik meslek seçimlerinde önemli rol oynamıştır.

Hemşirelik mesleğinin tıp ve diğer sağlık meslekleriyle birlikte toplum içindeki yerinin önemi gerek halk, gerekse meslek üyeleri tarafından kabul edilmektedir. Hemşirelik mesleğini seçen insanlarda insanı sevme ve yardım etme değeri yüksektir. Nitekim A.B.D.de yapılan bir araştırmada hemşireliği seçme nedenleri arasında büyük bir çoğunlukla yardım etme isteği yer alırken çok düşük bir oranda ekonomik yeterlilik için tercih ettikleri belirlenmiştir [24].

Sonuç olarak öğrencilerin hemşirelikte meslek seçimi ölçeği puan ortalaması $54,29 \pm 14,50$ olarak belirlenmiştir. Öğrencilerin meslek seçiminde cinsiyetin, bölümü isteyerek gelme durumunun, mesleğe hazır hissetme durumunun mezuniyet sonrası hemşirelik yapmak isteme ve hemşireliği sevme durumu gibi bazı değişkenlerin etkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulara dayalı olarak meslek seçme aşamasında olan lise son sınıf öğrencilerinin tercihlerine yardımcı olmak amacıyla rehberlik hizmetleri daha dikkatli yapılması, ayrıca öğrencilerin hemşirelik mesleğini doğru tanımaları için özel gün ve haftalarda konferanslar düzenlenmesi, düzenlenecek olan konferanslarda tüm meslekler hakkında meslek üyeleri tarafından kapsamlı bilgiler verilmesi önerilebilir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Teşekkür Yazısı

Bu çalışmanın anket uygulamasına katkılarından dolayı çalışmayı hemşirelik öğrencilerine teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Çiftçi GE, Bülbül SF, Muluk NB, Duyan GÇ, Yılmaz, A. Sağlık Bilimleri Fakültesini Tercih Eden Öğrencilerin, Üniversite ve Meslek Tercihlerinde Etkili Olan Faktörler (Kırıkkale Üniversitesi Örneği). J Kartal TR 2011; 22: 151-160.
2. Sarıkaya T, Khorshid L. Üniversite öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen etmenlerin incelenmesi: üniversite öğrencilerinin meslek seçimi. Türk Eğitim Bilimleri Dergisi 2009; 7: 393-423.
3. Dinç S, Kaya Ö, Şimşek Z. Harran üniversitesi sağlık yüksek okulu öğrencilerinin hemşirelik mesleği hakkındaki bilgi, düşünce ve beklentileri. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2007; 10: 1-9.
4. Pekkaya M, Çolak N. Üniversite öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörlerin önem derecelerinin AHP ile belirlenmesi. The Journal of Academic Social Science Studies 2013; 6: 797-818.
5. Öztunç G. Hemşireliğin doğası. T.A. Aştı, A. Karadağ (Ed), Hemşirelik Esasları, Hemşirelik Bilim ve Sanatı. İstanbul, Akademi Basın ve Yayıncılık; 2013
6. Önler E, Saraçoğlu VG. Hemşirelikte meslek seçimi ölçeğinin güvenilirlik ve geçerliliği. Dokuze Yül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2010; 3: 72-85.
7. Karadakovan A. Ege üniversitesi hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin mesleğin toplumdaki statüsü ve hemşireliğe erkek öğrenci alınmasına ilişkin görüşleri. III. Hemşirelik Eğitimi Sempozyumu Kitabı, İstanbul; 1993.s.376-383
8. Beydağ KD, Gündüz A, Özer FG. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin eğitimlerine ve mesleklerine bakış açıları, meslekten beklentileri. Pamukkale Tıp Dergisi 2008; 1: 137-142.
9. Tüfekci FG, Yıldız A. Öğrencilerin hemşireliği tercih etme gerekçeleri ve gelecekleri ile ilgili görüşleri. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2009; 12: 31-37.
10. Çakırer N, Acar Ş, Cansu V, Dođdu G, Saraçoğlu N. Ufuk üniversitesi hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin hemşirelik mesleği hakkında bilgi, düşünce ve beklentileri. 10. Ulusal Uluslar arası Katılımlı Hemşirelik Öğrencileri Kongresi Bildiri Kitabı. Gaziantep; 2011. s 107.
11. Larsen PD, McGill SJ, Palmer SJ. Factors influencing career decisions: perspectives of nursing students in three types of programs. Journal of Nursing Education 2003; 42: 168-173.
12. Mooney M, Michele G, Frances O. Choosing nursing as a career: A qualitative study. Nurse Education Today 2008; 28: 385-392.

13. Pool L. Why do young people choose nursing as a career? *Whitireia Nursing Journal* 2006; 13: 25-33.
14. Tunç GÇ, Akansel N, Özdemir A. Hemşirelik ve sağlık memurluğu öğrencilerinin meslek seçimlerini etkileyen faktörler. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2010; 3: 24-31.
15. Ünal S, Gürhan N, Saral E, Özbafi AA. Hemşirelik öğrencilerinin sosyodemografik özellikleri ve hemşirelik mesleğini seçme nedenleri. *İstanbul Üniversitesi Florence Ningtingale. Hemşirelik Dergisi* 2008; 16: 179-187.
16. Yılmaz V, İmren B, Ünsal A, Demir G. Hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimine yönelik görüşleri. 10. Ulusal Uluslar arası Katılımlı Hemşirelik Öğrencileri Kongresi Bildiri Kitabı. Gaziantep; 2011. s.104.
17. Özpancar N, Aydın N, Akansel N. Hemşirelik 1. sınıf öğrencilerinin hemşirelik mesleği ile ilgili görüşlerinin belirlenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008; 12: 9-17.
18. Şirin A, Öztürk R, Bezci G, Çakar G, Çoban A. Hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimi ve mesleği uygulamaya yönelik görüşleri. *Dirim Tıp Gazetesi* 2008; 83: 69-75.
19. Dindar İ, Şıpkın S. Trakya üniversitesi edirne sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu öğrencilerinin sosyo-ekonomik özelliklerini, sorunları ve mesleksel beklentilerinin araştırılması, *Türk Hemşireliğinde Yüksek Öğrenimin 40. Yılı Sempozyumu Kitabı*, Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir; 1995. s 49-57.
20. Andsoy İI, Güngör T, Bayburtluoğlu T. Karabük üniversitesi sağlık yüksekokulu öğrencilerinin hemşireliği tercih etme nedenleri ve mesleğin geleceği ile ilgili görüşleri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 1: 124-130.
21. Erkal İS, Yalçın AS, Sancar B. Ankara üniversitesi sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin ebelik ve hemşirelik bölümlerini seçme nedenleri. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 73-89.
22. Jirwe M, Rudman A. Why choose a career in nursing? *Journal of Advnced Nursing* 2012; 68: 1615–1623.
23. Kızgüt S, Ergöl Ş. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin hemşireliği algılayışı hemşirelik rollerine ve hemşireliğin geleceğine bakışı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011;14: 10-15.
24. Zysberg L, Devon MB. Gender and students' vocational choices in entering the field of nursing. *Nursing Outlook* 2005; 53: 193- 198.
25. Natan MB, Becker F. Israelis'percieved motivation for choosing a nursing career. *Nurse Education Today* 2010; 30: 308-313
26. While A, Blackman C. Reflections on nursing as a career choice. *Journal of Nursing Management* 1998; 6: 231–237.
27. Seago JA, Spetz J, Alvarado A, Keane D. The nursing shortage: Is it really about image? *Journal of Healthcare Management* 2006; 51: 96-110.
28. Beck CT. The experience of choosing nursing as a career. *Journal of Nursing Education* 2000; 320-322.
29. Boughn S, Lentini A. Why do women choose nursing? *Journal of Nursing Education* 1999; 156-161.

■ Orjinal Makale

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki iki yıllık değişim (2014-2015)

Antimicrobial resistance patterns of gram negative bacteria isolated from intensive care units (2014 and 2015)

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI^{1a}, Kübra HACIEMİNOĞLU¹, Asuman BİRİNCİ¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde (YYBÜ) yatan hastalardan 2014 ve 2015 yılları içerisinde gönderilen materyallerin kültür sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Hastalardan alınan örneklerin kültür sonuçları çalışma kapsamında incelendi. İzole edilen bakterilerin identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle veya Vitek MS 2 cihazı ile; antibiyotik duyarlılıkları ise Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda yine Vitek MS 2 cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: YYBÜ'deki hastalardan gönderilen 297 materyalin 133'ü (%38) kan örneği, 55'i (%18,5) trakeal aspirat kültürü, 48'i (%16,2) konjunktiva, 31'i (%10,4) idrar kültürü, 24'ü (%8) beyin omurilik sıvısı, 12'si (%4) yara kültürü, 9'u (%3) kateter ve 5'i (%1,7) steril vücut sıvısıdır. İzole edilen gram negatif bakteriler içinde %28,6 ile *Klebsiella pneumoniae* %23,9 ile *Acinetobacter baumannii* en çok izole edilen bakterilerdir.

Sonuçlar: Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde karbapenem direnci düşüktür. *Acinetobacter* suşlarında karbapenemlere karşı direncin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine *Acinetobacter* suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole karşı düşük direnç göstermeleri göze çarpmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan yoğun bakım, gram negatif bakteriler, antibiyotik duyarlılığı.

Corresponding Author^{*}: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, MD. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1. Kat, Atakum/ Samsun, TURKEY

Phone: +90 5056912125

E-mail: yeliztanriverdi@gmail.com

Received 18.08.2016 accepted 05.11.2016

Doi: 10.18663/tjcl.320042

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the culture results of patients hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) at our hospital during 2014 and 2015.

Material and Methods: In this study, the cultures results of the patients were analyzed. Identification of bacteria was performed by conventional methods or Vitek MS 2 and antibiotic susceptibility tests were done by Vitek 2 MS according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.

Results: 297 materials sent from NICU consisted of 133 (38%) blood cultures, 55 (18.5%) tracheal aspirates, 48 (16.2%) conjunctivas, 31 (10.4%) urine cultures, 24 (8%) cerebrospinal fluids, 12 (4%) wound cultures, 9 (3%) catheter tip cultures and 5 (1.7%) sterile body fluids. *Klebsiella pneumoniae* (28.6%) and *Acinetobacter baumannii* (23.9%) were the most frequently isolated bacteria.

Conclusion: Carbapenem resistance was low for Enterobacteriaceae species. Carbapenem resistance was high and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was very low for *Acinetobacter baumannii*

Keywords: Neonatal intensive care unit, gram negative bacteria, antibiotic susceptibility

Giriş

Enfeksiyonların en sık görüldüğü ve antibiyotiklerin en yaygın olarak kullanıldığı birimler yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'dir. Yoğun bakım ünitelerinde bakterilerde antibiyotik direncinin ortaya çıkmasında ve yayılmasında en büyük paya sahip ortamlardır [1]. Yenidoğanlarda enfeksiyon anneden vertikal geçişle veya doğum sırasında/sonrasında çevreden kaynaklanan mikroorganizmalarla gelişir [2]. Yenidoğan bebeklerin immün sisteminin immatür olması, venöz, üriner ve arteriyel kateterlerin fazla kullanılması, bu bebeklerin ventilatöre daha fazla bağlanması ve ventilatörde kalma sürelerinin daha uzun olması gibi nedenler bakterilerin üremesini kolaylaştırır [3]. Bakteriyel enfeksiyonlar yenidoğanlarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesinin enfeksiyon etkenleri ve antimikrobiyal direnç durumunun bilinmesi rasyonel antibiyotik kullanımı açısından çok önemlidir [4]. Yoğun bakım enfeksiyon etkenleri arasında dirençli gram-pozitif koklar ve kandidaların oranı dikkate değer bir artış göstermiş olsada; Enterobacteriaceae üyeleri ve gram-negatif nonfermentatif basiller enfeksiyonların oluşumunda hala önemli bir yere sahiptir. Birçok araştırma *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter türlerinin* ve bunlara ek olarak *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter türlerinin* YBÜ enfeksiyonlarında en sık görülen bakteriler arasında olduğunu ortaya koymuştur [5-10].

Bu çalışmada YBÜ enfeksiyonlarında en önemli etkenler olan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı olan direnç profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 2014-2015 yılları arasında yatan hastalardan laboratuvarımıza gönderilen örneklerden izole edilen izolatlar incelenmiştir. Örnekler, kanlı agar, eosin metilen blue agar (EMB) veya çukulatamsı agara ekilmiş, 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda üremesi olan, izole edilen suşlar çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen suşlar Vitek MS (Bio merieux, Fransa) cihazı ile tanımlanmıştır. Tanımlanan suşların antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 Kompakt (Bio merieux, Fransa) cihazı kullanılarak saptanmıştır.

Bulgular

Gönderilen örneklerden 297 Gram negatif bakteri izole edilmiştir. En sık izole edilen bakteriler, tüm bakterilerin 201'i (%67,7) olan Enterobacteriaceae bakterileridir. Bu bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakteri 85'ini (%28,6) oluşturan *Klebsiella pneumoniae*'dir. Tüm bakteri suşlarının sayıları ve yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bakteri	n (%)
<i>Enterobacteriaceae</i>	201 (%67,7)
<i>Acinetobacter spp.</i>	71 (% 23,9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	13 (% 4,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (% 3,8)
<i>Haemophilus influenza</i>	1 (% 0,34)

Bakterilerin en sık elde edildiği örnek türlerinin kan kültürleri ve trakeal aspirat kültürleri olduğu saptanmıştır. Örneklerin, 133'ünü (%38) kan kültürleri ve 55'ini (%18,5) trakeal aspirat kültürü oluşturmaktadır. Tüm materyaller ve adetleri Tablo 2'de gösterilmiştir.



Tablo 2. Klinik örneklerin dağılımı

Örnek türü	n (%)
Kan	113 (%38)
TAK	55 (%18)
Konjunktiva	48 (%16,2)
İdrar	31 (%10,4)
BOS	24 (%8)
Yara	12 (%4)
Kateter	9 (%3)
Steril vücut sıvısı	5 (%1,7)

Örnek türlerine göre en çok izole edilen bakteriler belirlenmiştir. Kan kültürlerinden en çok izole edilen bakterinin (38, %33,6) *K. pneumoniae*, trakeal aspirat kültürlerinde en çok izole edilen bakterinin (21, %38,2) *A. baumannii* olduğu saptanmıştır. Materyallere göre en çok izole edilen bakteriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Materyallere göre en çok izole edilen bakterilerin dağılımı

Materyal	En çok izole edilen bakteri, n (%)
Kan kültürü	<i>K. pneumoniae</i> , 38 (%33,6)
Trakeal aspirat kültürü	<i>A. baumannii</i> , 21 (%38,2)
Konjunktiva	<i>A. baumannii</i> , 16 (%33,3)
İdrar kültürü	<i>E. coli</i> , 13 (%41,9)
BOS	<i>K. pneumoniae</i> , 10 (%41,7)
Yara kültürü	<i>K. pneumoniae</i> , 5 (%41,7)
Kateter	<i>K. pneumoniae</i> , 4 (%44,4)
Steril vücut sıvısı	<i>K. pneumoniae</i> , 2 (%40)

Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde en düşük duyarlılık ampisiline karşı olup %3,5 olarak bulunmuştur. Bu bakterilerde en yüksek duyarlılık meropeneme (%92,5) karşı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Enterobacteriaceae üyesi bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları.

Enterobacteriaceae	Duyarlı suş	
	n	(%)
Amikasin	180	89,5
Amoksisilin/Klavulanat	55	27,4
Ampisilin	7	3,5
Ertapenem	69	85,2
Imipenem	175	88,4
Meropenem	186	92,5
Seftazidim	107	58,1
Seftriakson	117	60
Siprofloksasin	169	84,9
Trimetoprim/Sulfamethoxazol	159	79,9

Acinetobacter suşlarında en düşük duyarlılık ampisilin-sulbaktam, sefepim ve seftazidime karşı olup üçünde de %12,7'dir. Bunların yanısıra trimetoprim-sulfametaksazol duyarlılığı %94,4 ve kolistin duyarlılığı da %100 olarak tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. *Acinetobacter baumannii* türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

<i>Acinetobacter baumannii</i> 71 adet	Duyarlı suş	
	n	(%)
Amikasin	16	22,5
Ampisilin/Sulbaktam	8	12,7
Imipenem	10	14,3
Kolistin	71	100
Meropenem	11	15,5
Sefepim	8	12,7
Sefoperazon/Sulbaktam	14	22,2
Seftazidim	8	12,7
Siprofloksasin	11	15,5
Tigesiklin	49	80,3
Trimetoprim/Sulfamethoxazol	67	94,4

S. maltophilia suşlarında levofloksasin ve trimetoprim-sulfametaksazol duyarlılıkları %100 olarak belirlenirken, seftazidim duyarlılığı düşük olup %28,6 olarak bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. *Stenotrophomonas maltophilia* türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 13 adet	Duyarlı suş	
	n	(%)
Levofloksasin	9	100
Seftazidim	2	28,6
Trimetoprim/Sulfamethoxazol	13	100

P. aereginosa suşlarında amikasin, kolistin ve siprofloksasin duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. *Pseudomonas aereginosa* türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

<i>Pseudomonas aereginosa</i> 11 adet	Duyarlı suş	
	n	(%)
Amikasin	11	100
Imipenem	6	54,5
Kolistin	11	100
Meropenem	6	54,5
Piperasilin / Tazobaktam	7	63,6
Sefepim	8	72,7
Seftazidim	8	72,7
Siprofloksasin	11	100

Bir adet suşu çalışılan *Haemophilus influenzae* ise duyarlılığına bakılan tüm antibiyotiklere karşı %100 duyarlı bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Haemophilus influenza türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

Haemophilus influenza 1 adet	Duyarlı suş	
	n	(%)
Ampisilin	1	100
Meropenem	1	100
Seftriakson	1	100
Sefuroksim	1	100
Siprofloksasin	-	0

Tartışma

Yoğun bakım ünitelerindeki en önemli sorunlardan biri enfeksiyondur. Enfeksiyon, hastaların yoğun bakım ünitelerine yatış sebebi olabileceği gibi yoğun bakım ünitelerinden de nozokomiyal olarak edinilebilir [11]. Yoğun bakım üniteleri, hastaya yapılan invaziv girişimler, mekanik ventilasyon uygulanması, idrar sondası, damar içi kateter varlığı, periton diyaliz kateter varlığı, cerrahi operasyon uygulanması, şant varlığı gibi durumlar nedeniyle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu birimlerdir [12,13]. YYBÜ'de yatan bebekler immün sistemleri immatür olduğu ve çoğu zaman alta yatan sebeplerden dolayı invaziv tanı ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duydukları için, birçok enfeksiyon açısından risk altındadırlar [14,15].

Çalışmamız için literatür taraması yaptığımızda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastaları ve Gram negatif bakterileri kapsayan çalışmalara çok fazla rastlanmamıştır. Bu çalışma literatüre katkı sağlamayı da amaçlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda, gerek ülkemizde gerekse yurtdışında yapılmış olan çalışmaların verilerinin karşılaştırılarak YYBÜ'deki direnç durumuna ve etkenlerin dağılımına dikkat çekerek klinisyenlerin mevcut durum hakkında bilgilendirilmesi amaçlanmıştır. Günümüzde direnç yayılımının hızla kurumdan kuruma veya bölgeden bölgeye olabilmesi bu verilerin güncellenmesini zorunlu kılmaktadır.

Renato ve ark.'ın yaptığı YYBÜ'de yatan 6243 hastayı içeren 10 yıllık çalışmada Gram negatif bakteriler içerisinde en çok izole edilen bakteriler Klebsiella spp. (%51,7) ve E.coli (%18,8)'dir [16]. Kent ve ark.'ın YYBÜ'de 118 örnekle gerçekleştirdikleri çalışmada en çok izole edilen Gram negatif bakteriler E.coli (%51), Klebsiella spp. (%23) ve Enterobacter spp. (%22)'dir. [17]. Pehlivanoglu ve ark.'ın çocuk YBÜ (ÇYBÜ) ve YYBÜ'yü dahil ettikleri çalışmada en çok izole ettikleri Gram negatif bakteriler Pseudomonas spp. (%33)'dir [18]. Orsi ve ark.'ın ÇYBÜ'de yaptığı çalışmada Gram negatif bakteriler içerisinde en sık izole edilen bakteriler K. pneumoniae (%37,7) 'dir [19]. Singh ve ark.'ın YBÜ'de yatan hastalardan aldıkları 2920 örnek ile gerçekleştirdikleri

çalışmada en çok izole ettikleri Gram negatif bakteriler P. aeruginosa (%38,17) ve K. pneumoniae (%23,76)'dır [20]. Bizim çalışmamızda ise en çok izole edilen bakteriler K. pneumoniae (%28,6) ve A. baumannii (%23,9) olmuştur.

Özçetin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada E.coli ve Klebsiella spp. izolatlarında meropenem duyarlılığı sırasıyla %95,3 ve %100 oranında saptanmıştır. Pseudomonas spp.'nin en duyarlı olduğu antibiyotiklerin ise meropenem (%85,8) ve imipenem (%71,5) olduğu saptanmıştır [21]. Minal ve ark.'ın YYBÜ'de kan kültürü pozitif 93 örnekle yaptıkları çalışmada Gram negatif bakterilerden en çok izole edilenler K. pneumoniae (%54,16) ve E.coli (%29,16) olmuştur. K. pneumoniae izolatlarında en yüksek duyarlılık oranları polimiksin (%100), levofloksasin (%88,4) ve imipenemde (%76) görülmüştür. E.coli izolatlarında da en yüksek duyarlılık oranları polimiksin (%100), levofloksasin (%92,85) ve imipenemde (%94) görülmüştür [22]. Şirin ve ark.'ın YBÜ'de yaptıkları 722 P. aeruginosa izolatını kapsayan çalışmada, en yüksek direnç oranları piperasilin – tazobaktam (%64), imipenem (%50,2) ve meropenemde (%51,9) görülmüştür [23]. Lee ve ark.'ın ÇYBÜ'de yaptıkları, 1163 klinik izolat içeren çalışmada Gram negatiflerde P. aeruginosa, E. coli, Klebsiella pneumoniae en yüksek oranda izole edilmiştir. P. aeruginosa izolatlarının %34'ü karbapenem dirençli olarak saptanmıştır [24]. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalara paralel olarak Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde karbapenem duyarlılığı yüksek bulunmuştur. Kaya ve ark.'ın ÇYBÜ'de kan kültürlerinden izole edilen bakterileri inceledikleri çalışmalarında Acinetobacter suşlarının trimethoprim / sulfamethoxazole karşı duyarlılığı %75 olarak bulunmuştur [25]. Bizim çalışmamızda ise Acinetobacter suşlarının trimethoprim/sulfamethoxazole duyarlılığı ise %94,4 olarak bulunmuştur. Trimethoprim/sulfamethoxazol dışında Acinetobacter suşlarında tigesiklin duyarlılığı %80,3 ve kolistin duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur. Acinetobacter suşlarının bu üç antibiyotik dışındaki tüm antibiyotiklere özellikle karbapenemlere karşı oldukça düşük duyarlılık gösterdikleri tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, özellikle çoklu antimikrobiyal direncinin sıklıkla görüldüğü YYBÜ gibi kliniklerde aktif sürveyans uygulanarak üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıklarının takip edilmesinin gerekli olduğu görülmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Nafziger DA, Lundstrom T, Chandra S, Massanari RM. Infection control in ambulatory care. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 2: 279-96.
2. PERK Y. Yenidoğan Yoğun Bakım Enfeksiyonları; Korunma ve Kontrol. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No: 60 Ocak 2008; s.137-141.
3. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 50-7.
4. Parlak E, Kahveci H, Alay HK; Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Unit. *J Curr Pediatr* 2014; 12: 1-8.
5. Özüt H. Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon sorunu: Dirençli bakteriler ve antibiyotik kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 5-14.
6. Gür D, Ünal S ve ark. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora Dergisi* 1996; 3: 153-9.
7. Jarlier V, Fosse T, Philippon A and the ICU study group. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med* 1996; 22: 1057-65.
8. Hanberger H, Rodriguez JAG, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281: 67-71.
9. Uzel S, Özüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu. S. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1996; 9: 6-9.
10. Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Derg* 1996; 9: 10-2.
11. İnce E. Rational Antibiotic Use In Pediatric Intensive Care Units. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005; 1: 96-100.
12. Özçetin M, Saz E, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane Enfeksiyonları; Sıklığı ve Risk Faktörleri. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 49-53.
13. Çelik İnci N, Denk A, Sevim E, Yaflar D, Yaflar MA. Prevalence of Hospital Acquired Infections in Anesthesiology Intensive Care Unit. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 132-5.
14. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama* 2008; 62: 261-8.
15. Asembergiene J, Gurskis V, Kevalas R, Valinteliene R. Nosocomial infections in the pediatric intensive care units in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45: 29-36.
16. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007; 35: 183-9.
17. Kent A, Kortsalioudaki C, Monahan IM, et al. Neonatal gram-negative infections, antibiotic susceptibility and clinical outcome: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 0: F1-F6.
18. Pehlivanoğlu F, Yaşar KK, Gürsoy S, Şengöz G, Ataoğlu E, Karakuş A. Çocuk ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Direnci Deneyimi. *Med Bull Haseki* 2011; 49: 30-33.
19. Orsi GB, d'Ettorre G, Panero A, Chiarini F, Vullo V, Venditti M. Hospital-acquired infection surveillance in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2009; 37: 201-3.
20. Singh AA, Kaur M, Singh A, et al. Prevalence of microbial infection and strategic pattern of antimicrobial resistance among intensive care unit patients in a tertiary care teaching hospital from rural Northern India. *IAIM* 2015; 2: 14-20.
21. Özçetin M, Saz E, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane Enfeksiyonları; Sıklığı ve Risk Faktörleri. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 49-53.
22. Minal T, Vegad MM, Shah PK, Soni S. Study of Gram Negative Organisms in Neonatal Septicaemia and its Antibiotic Susceptibility Pattern. *Intl J Microbiol Res* 2015; 6: 123-9.
23. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, et al. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin yıllar içindeki değişimi. *J Clin Experiment Invest* 2015; 6: 279-85.
24. Lee CY, Chen PY, Huang FL, Lin CF. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center - 6 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 160-5.
25. Kaya S, Arıdoğan BC, Çetin H, Demirci M. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12: 34-36.

■ Derleme

Çocukluk çağı tiroid nodüllerine yaklaşım*Approach to thyroid nodules in childhood*Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ^{1a}, Ayça TÖREL ERGÜR¹¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE**ÖZ**

Çocuklarda tiroid nodül gelişiminde genetik ve çevresel bir çok faktör rol oynamaktadır. Çocukluk çağında palpe edilebilen tiroid nodül sıklığı %2 olarak bildirilmektedir. Günümüzde ultrasonografinin daha yaygın olarak kullanılması nedeniyle bu oranın %5'e kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocukluk çağında tespit edilen tiroid nodüllerinin büyük bir kısmının benign karakterde olmasına karşın erişkin yaş grubu ile kıyaslandığında çocuklarda tiroid nodül malignansi insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Çocukluk çağı tiroid nodüllü olgularda tanı anında uzak metastaz yapma riski ve tedavi sonrası rekürrens riskinin erişkin yaş grubuna göre daha yüksek olması nedeniyle de bu olguların erken tanı ve tedavisi hayati önem arz etmektedir. Günümüzde radyolojik görüntüleme tekniklerinin kullanımının artması, immünohistokimyasal ve moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi tiroid nodüllü olguların erken tanı almasına ve uygun tedavi yönetiminin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu yazıda çocukluk çağında tiroid nodül gelişimine yol açan nedenlerle ve malignansiyi telkin eden bulgular irdelenerek güncel tanı ve takip yaklaşımları literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, tiroid nodül, güncel yaklaşım

ABSTRACT

Many genetic and environmental factors play role in the etiology of thyroid nodules in the childhood. The incidence of palpable thyroid nodules in childhood is known as 2%. There are studies indicating that this incidence is increased to 5% since thyroid ultrasonography is used more commonly. Although most of the thyroid nodules are benign in the children, incidence of malignancy of thyroid nodules in childhood is quite higher than adults. The early diagnosis and treatment of thyroid nodules in childhood is of vital importance since risk of distant metastasis at the time of diagnosis and recurrence rate after treatment is much higher than adult age group. Nowadays, the higher utilization rates of radiological imaging, immunohistochemical and molecular diagnostic techniques help the early diagnosis of the cases and selection of proper therapeutic interventions. In this paper, predisposal factors and risk factors for malignancy of thyroid nodules in childhood is discussed, treatment and follow-up approach is reviewed with the literature.

Keywords: Childhood, thyroid nodules, current approach

Corresponding Author *: Dr. Sevinç Odabaşı Güneş. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone: +90 4444071-5223

e-mail: sevincodabasi@yahoo.com

Received 01.08.2016, accepted 29.09.2016

Doi: 10.18663/tjcl.320046

Giriş

Çocukluk çağında palpe edilebilen tiroid nodül sıklığı yaklaşık olarak %2 civarındadır [1]. Saptanan tiroid nodüllerinin ise yaklaşık olarak %25'i malign özellik göstermektedir ve bu oran erişkin yaş grubu ile kıyaslandığında (%5) çok yüksektir [2-4]. Ayrıca erişkin yaş grubundan farklı olarak çocukluk çağında tanı anında lenf nodu ya da uzak metastaz yapma olasılığının yüksek olması ve yüksek nüks oranları nedenleriyle tiroid kanserleri daha agresif bir seyir izlemektedir [2]. Bu nedenle çocukluk çağında tiroid nodüllü olguların erken dönemde tespit edilerek malign özellik gösteren olguların tanımlanması ve detaylı incelenmesi hayati bu açıdan önem arz etmektedir.

Epidemiyoloji ve Predispozan Faktörler

Yapılan çalışmalarda erişkin çağı tiroid nodül prevalansı palpasyonla %2-6, ultrasonografi (USG) ile %19-35, postmortem çalışmalarda %8-65 arasında olduğu bildirilmiştir [5]. Çocukluk çağına ait bilgiler ise oldukça kısıtlıdır. 1975 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük bir çalışmada palpasyon ile çocukluk çağında saptanan tiroid nodül sıklığının %1,79 olduğu bildirilmiştir [1]. Son yıllarda USG'nin daha sık kullanılması nedeniyle bu oranın %0,2-5,1 arasında değiştiği bildirilmektedir [2].

Çocukluk çağı endokrinolojik malignansileri oldukça nadir olmakla birlikte bu olguların büyük bir kısmını tiroid kanserli vakalar oluşturmaktadır [6]. Kız/erkek oranı 15 yaş öncesinde 3/1 iken 15 yaş sonrasında 6/1'e yükselmektedir [5,6]. "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), National Institute of Health" nin 1973- 2006 yılları arasındaki verilerine göre tiroid kanserli olgu insidansı 5-9 yaş arasında 1/1000000, 10-14 yaş arasında 5/1000000, 15-19 yaş arasında 18/1000000'tir. SEER verilerine göre tiroid nodüllü olgularda tiroid kanseri görülme sıklığı 1/180 (%0,5) olarak bildirilmiştir [7]. Yine aynı çalışmada 1973'ten 2004 yılında kadar geçen sürede tiroid kanser insidansında yılda %1,1 lik artış saptanmıştır [8].

Tiroid nodülleri altta yatan otoimmün tiroid hastalık zemininde gelişebildiği gibi, çevresel faktörlere maruziyet de tiroid nodül ve kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir (Tablo 1) [2,9].

Tablo 1. Tiroid nodüllü ve kanser gelişiminde rol oynayan faktörler
İyot eksikliği
Otoimmün tiroidit
Aile öyküsü
Radyasyona maruziyet (eksternal radyoterapi ya da radyoaktif serpilme maruziyet)
Tiroglossal kanal kisti (malignansi + konjenital guatr/ektopik tiroid dokusu)
Genetik sendromlar (Gardner Sendromu, Cowden Sendromu, Werner Sendromu, MEN2, Carney kompleksi)
Diğer ailesel geçişli tiroid kanserleri

Klinik Değerlendirme

Tiroid nodüllü olgularını değerlendirirken en önemli noktalardan biri olgunun öz ve soy geçmişinde, fizik muayenesinde, laboratuvar sonuçları ya da ultrasonografik değerlendirmesinde malignansiye düşündürülen bulguların tespit edilebilmesidir. Bu nedenle bu basamakların her birinin üzerinde ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde geçilmesi gerekir [10]. Eşlik eden olası tiroid hastalıkları (otoimmün tiroiditler -OT-, tiroid disgenезisi, dishormonegenез), iyot eksikliği, eksternal radyasyon maruziyeti, ailede tiroid kanser öyküsü ve tiroid kanserinin sık görüldüğü genetik sendromlar sorgulanmalıdır [9]. Yine bazı semptomları (yutarken takılma hissi, sırt üstü yatarken öksürme ihtiyacı) irdelenmelidir. 120 pediatrik vakanın incelendiği retrospektif bir çalışmada tiroid kanserli olguların çoğunlukla palpe edilebilir lenf nodu ve bazı semptomları ile başvurduğu bildirilmiştir [11]. Hipotiroidi ya da hipertiroidin klinik bulguları (kilo değişimi, yorgunluk, duygusal labilité vs) sorgulanmalı ancak bunların neoplazi açısından prediktif değerinin olmadığı akılda tutulmalıdır [2].

Fizik muayenede nodül boyutları, sertliği, bölgede eritem ya da ısı artışı, hassasiyet, nodülün çevre dokulara fiksasyonu değerlendirilmeli ve eşlik eden olası lenfadenopatiler açısından ayrıntılı bir baş boyun muayenesi yapılmalıdır [10].

Laboratuvar

sT3, sT4, TSH düzeyleri genellikle hastaların hormonal durumunu değerlendirmek için istense de tiroid kanserli olguların büyük bir kısmının ötroid olduğu, hipertiroidi kliniğinin ön planda olduğu olgularda ise nodül boyutlarının daha büyük olduğu ve bazı semptomlarının gözlemlendiği bildirilmektedir [2,11]. Tiroid antikorlarının değerlendirilmesi ise sitolojik sonuçların yorumlanması ve etiyolojinin aydınlatılması açısından önem arz etmektedir [2]. Veriler sınırlı olmakla birlikte retrospektif bir çalışmada papiller tiroid kanseri (PTK) tanısı alan olguların %30'unda OT saptandığı bildirilmektedir [13]. Henüz kesinlik kazanmamakla birlikte bir çalışmada TSH düzeyleri normal referans aralığın üst sınırına yaklaşan tiroid nodüllü olgularda malignansi riskinin arttığı vurgulanmıştır [14]. Tanı aşamasında rutinde tiroglobulin düzey ölçümü önerilmemekle birlikte medüller tiroid kanseri (MTK) düşündürülen olgularda mutlaka serum kalsitonin düzeyine bakılması gerekir [2]. Serum kalsitonin düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değiştiği gibi nöroendokrin hastalıklar, nefropati, sigara ya da alkol kullanımı, OT varlığında yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle yüksek kalsitonin seviyesi saptanan olgularda tekrarlayan ölçümler ya da pentagastrin uyarı testi ile testin spesifitesi artırılması önerilmektedir. Genel kanı ise 100 pg/ml üzerindeki kalsitonin seviyesinin MTK'ı telkin ettiği yönündedir [15].

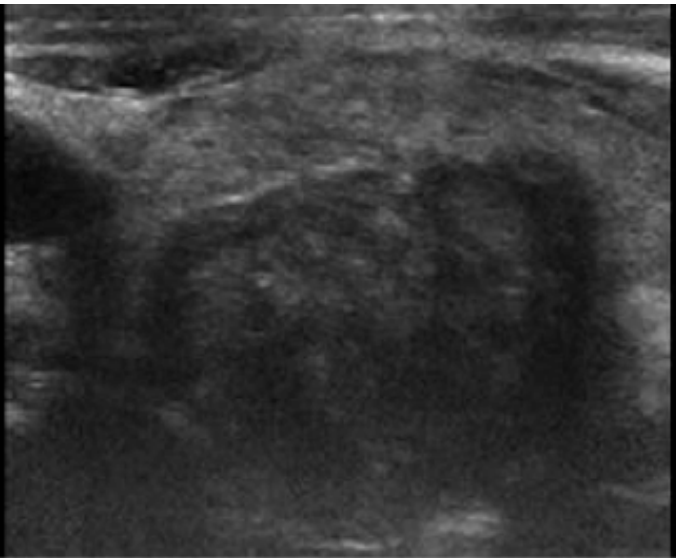
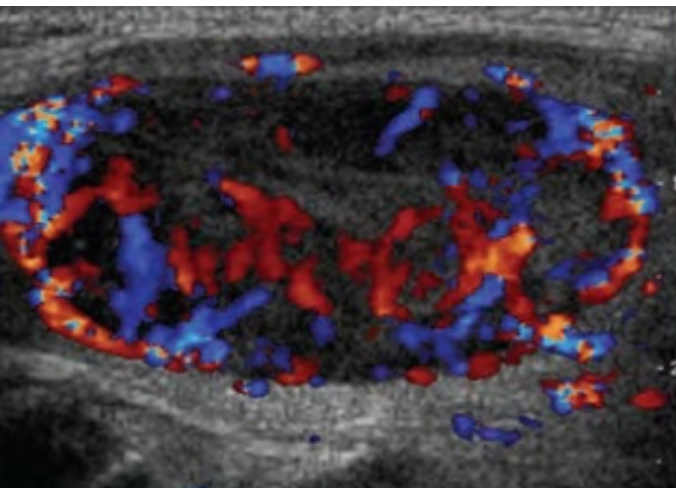
Radyoloji

Tiroid ultrasonografi (USG) tiroid nodülünü tarama ve değerlendirmede ilk basamağı oluşturmaktadır. Nodülün boyutunu, şeklini, yapısını vaskülaritesini değerlendirmesinin yanı sıra, klinisyene, boyunda eşlik edebilecek olası lenfadenopatileri değerlendirme şansı da sunmaktadır [12]. Ultrasonografide malignansi ile ilişkilendirilen bulgular Tablo 2 de verilmiştir [2,16].

Tablo 2. Ultrasonografide maligniteyi düşündürülen bulgular

Soliter solid lezyon
Hipoekojenite
Heterojen yapı (solid + kistik vb.)
Subkapsuler lokalizasyon
Düzensiz sınırlar
Çevre dokulara bası yapmadan invazif büyüme paterni gösterme
Mikrokalsifikasyonlar
Doppler değerlendirmede artmış intranodüler kan akımı
Eşlik eden şüpheli lenf nodlarının varlığı

Corrias ve ark. >1 cm çaplı tiroid nodüllü olguları değerlendirdiği bir çalışmada mikrokalsifikasyon varlığı, intranodüler kanlanma artışı ve eşlik eden palpable lenf nodu varlığı malignansi açısından yüksek prediktif değere sahip olarak bulunmuştur [11] (Şekil 1 ve 2).

**Şekil 1.** Sınırları silik ve mikrokalsifikasyonlar içeren tiroid nodülü**Şekil 2.** Doppler ultrasonografide artmış intranodüler kan akımı

Ancak USG bulgularının hiç biri tek başına tiroid kanseri saptamada yüksek prediktif değere sahip değildir. Klinik ve/veya radyolojik olarak malignansiye düşündürülen bulgular Tablo 3’de verilmiştir [2,9].

Tablo 3. Tiroid nodülü varlığında malignansiye düşündürülen bulgular

<10 yaş
Kız cinsiyet
Çevre dokulara sabitlenmiş sert nodül
Nodül boyutlarında hızlı artış
Vokal kord paralizi
Bölgesel lenf nodlarında genişleme
Uzak metastaz varlığı (kemik, akciğer)
Eşlik eden benign tiroid hastalığı varlığı (konjenital hipotirodi, otoimmün tiroiditler)
Radyasyon maruziyeti (baş-boyun bölgesine ya da tüm vücuda eksternal radyoterapi veya radyoaktif serpintiye maruziyet öyküsü)
Ailede tiroid kanseri ya da MEN öyküsü
USG de malignansi bulguları
Sintigrafide soğuk nodül varlığı
Laboratuvar bulguları (kalsitonin veya CEA yüksekliği, eşlik eden hiperparatiroidizm, feokromositoma veya ganglion-öroma varlığı)
Malign sitoloji

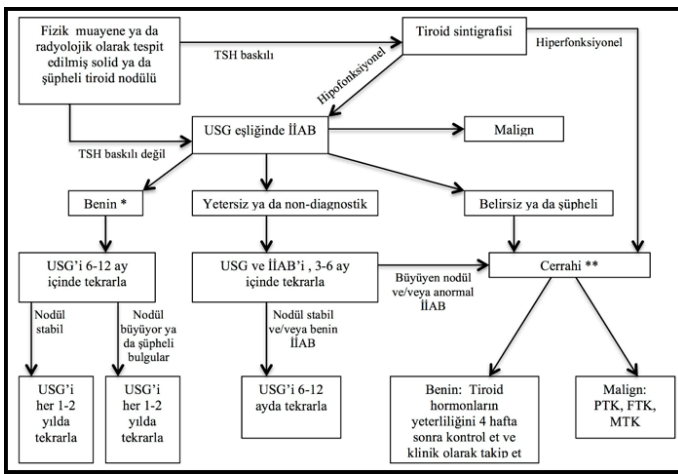
Çocukluk çağında önemli bir başka nokta da papiller tiroid kanserinin bu yaş grubunda diffüz infiltratif özellik göstermesidir [17]. Tiroid bezinde diffüz büyüme ile birlikte eşlik eden servikal lenf nodları varlığında USG ile mikrokalsifikasyonların tespiti halinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması önerilmektedir [16].

Tiroid sintigrafisinin hiperfonksiyonel nodüllerin tespiti dışında tiroid nodüllü olguların değerlendirmesinde yeri bulunmamaktadır. Ayrıca sintigrafide artmış tutulum olması her zaman malignansiye dışlamamaktadır [11,18]. Hiperfonksiyonel nodüllerde lezyonun çıkarılması planlanıyorsa öncesinde İİAB önerilmemektedir [16].

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Günümüzde şüpheli olgularda ileri değerlendirme ve kesin tanı için USG eşliğinde AB yapılmaktadır. Çocukluk çağı tiroid nodüllerinin değerlendirme, tedavi ve takip şeması Şekil 3’te verilmiştir [16]. American Thyroid Association (ATA) erişkin yaş grubunda yüksek riskli olmadığı sürece <1 cm olan nodüllerde AB önermemektedir ancak çocuklarda tiroid volümünün yaşla değişmesi ve nodül boyutunun tek başına prediktif değeri olmaması nedeniyle klinik ve radyolojik bulgular sonucunda İİAB’ e karar verilmesinin gerektiği vurgulanmaktadır [16]. Özellikle ailede tiroid kanser öyküsü olan, baş-boyun bölgesine radyoterapi alan, nodül boyutlarında hızlı büyüme saptanan, eşlik eden servikal lenfadenopatileri olan ya da radyolojik olarak malignansiye telkin eden olgularda (mikrokalsifikasyon,

düzensiz sınırlar, hipoekojenite, artmış vaskülarite, eşlik eden lenf nodu varlığı) <1 cm olsa da İİAB önerilmektedir [4,9,16]. Saavedra J ve ark. tiroid nodülü nedeniyle İİAB yapılan 35 olguyu incelediği bir çalışmada tiroid USG'de malign özellik göstermesine karşın İİAB sonucu normal gelen 5 olgunun eksizyonel cerrahi sonrası tiroid kanseri tanısı aldığı bildirilmektedir [19]. Yapılan çalışmalarda İİAB'nin sensitivitesi %80-100, spesifitesi %65-100 arasında bildirilmektedir [18]. İİAB'nin yalancı negatiflik oranı düşük olmakla birlikte büyük lezyonlarda örneklem hatasının sık olması nedeniyle bu oran artmakta ve bu nedenle büyük lezyonlarda İİAB yerine cerrahi eksizyon önerilmektedir [16,20].



Şekil 3. Tiroid nodüllerinin değerlendirme, tedavi ve takip algoritması. (USG: Ultrasonografi, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, PTK: Papiller tiroid kanseri, FTK: Foliküler tiroid kanseri, MTK: Medüller tiroid kanseri)

*Şüpheli USG ya da klinik bulgular varlığında, bası semptomlarının olması, nodül boyutlarının >4 cm olması halinde ve/veya hasta tercihinin bağlı olarak cerrahi düşünülebilir.

**Subklinik hipertiroidi, otonom nodül olan olgularda cerrahi ertelenebilir ancak PTK açısından şüpheli bulgular varsa İİAB düşünülmelidir (Kaynak 16'dan alınmıştır).

Patoloji

İİAB sonuçlarını değerlendirmede günümüzde yaygın olarak Bethesda evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre sonuçlar; 1) non-diagnostik ya da yetersiz, 2) benign, 3) önemi belirsiz atipi ya da foliküller lezyon (AUS/FLUS), 4) foliküler/Hürtle hücreli neoplazm ya da foliküler/Hürtle hücreli neoplazm için şüpheli, 5) şüpheli malignansi, 6) malignansi olarak raporlanmaktadır [21]. Yetersiz numune gelen olgularda en erken üç ay sonra İİAB'nin tekrarlanabileceği, daha erken yapılan girişimlerim atipik selüler özellikler (papiller endotelial hiperplazi, vasküler proliferasyon, kistik değişiklikler vb) oluşturabileceği belirtilmektedir [22]. Ancak pediatrik popülasyonda yapılan sınırlı sayıda çalışmada kesin olmayan sonuçların tüm sonuçların yaklaşık %35'ini oluşturduğu ve

AUS/FLUS tanısı alan olguların %28'i, foliküler/Hürtle hücreli neoplazm için şüpheli tanısı alan olguların ise %58'inde malignansi tespit edildiği bildirilmektedir [23-25]. 2015 yılında yayınlanan ATA rehberinde bu olgularda tekrarlayan İİAB'den ziyade lobektomi + istemektomi önerilmektedir [16].

İmmunohistokimya ve Moleküler Tanı

Yapılan İİAB sonucunda elde edilen materyalde farklı immünohistokimyasal yöntemlerle diferansiye tiroid kanserlerini saptamak amaçlı farklı belirteçler çalışılmıştır (Tablo 4). Ancak bu tanımlanan belirteçlerin hiç biri tek başına tanısal açıdan yeterli değildir. Ayrıca bu belirteçlerin büyük bir kısmının erişkin çalışmaları sonucunda elde edilmiş olması ve pediatrik popülasyonda sınırlı sayıda çalışma bulunması tanısal açıdan kullanımlarını kısıtlamaktadır [9].

Tablo 4. Diferansiye tiroid kanserlerini tespit için kullanılan belirteçler

E-cadherin
b/g cadherin
Cytokeratin-19
B4 integrin
HMGI(Y)
Fra-1
Ets-1
Topoisomerase-II
Thyroperoxidase
HBME-1
Keratan sülfat
Galectin-3
CO44v6

Tiroid kanserli olgularda günümüze kadar tanımlanan bir çok genetik değişim bulunmaktadır. Bunlardan B-Raf protoonkogen mutasyonları ve RET/PTC mutasyonu papiller tiroid kanserde; RET mutasyonu medüller tiroid kanserde; RAS mutasyonu, PAX8/PPARX translokasyonu tiroid malignansilerde tanımlanmış olmakla birlikte bu belirteçlerin negatif olması malignansiye dışlamamaktadır [18]. Günümüzde moleküler tanı adına yapılan çalışmaların büyük bir kısmını erişkin vaka gruplarından elde edilmiştir. Ancak çocuklarda preoperative moleküler çalışmaların cerrahi müdahalenin planlanmasında iyi bir yol gösterici olabileceği öne sürülmüştür [26].

Cerrahi

İİAB sonucunda benign tiroid nodülü saptanan olgularda nodül boyutlarının büyümesi (erişkinlerde tanımı volümün \geq %50 artması ya da en az iki çapta \geq %20 artış olması), bası semptomlarının olması, kozmetik nedenler, hasta tercihinin bağlı olarak ya da nodül boyutlarının >4 cm olması halinde cerrahi eksizyon önerilmektedir. Tiroid nodülü büyüyen ya da USG de şüpheli görünüm olan olgularda cerrahi öncesi İİAB yapılarak preoperatif evreleme ve cerrahi planlama yapılmalıdır [16].

İİAB sonucu malign olan olgularda ise fikse veya geniş volüm yüküne sahip lezyonu olan olgularda bilgisayar tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile baş ve boyun bölgesinde bulunan şüpheli lenf nodlarının tespit edilmesi, akciğer grafi ile pulmoner metastazların değerlendirilerek İİAB ile cerrahi öncesi evreleme yapılması cerrahi başarı ve komplikasyonların azaltılması açısından önem arz etmektedir [13,16].

Yine semptomatik hipertiroidiye sebep olan sıcak nodül varlığında ya da İİAB sonucunun şüpheli olması halinde cerrahi önerilmektedir [18].

Takip

İİAB'nın yalancı negatif değerinin düşük olmasına karşın, büyük lezyonlarda bu oranın artabilmesi, sitolojik değerlendirmenin sensitivitesinin farklı çalışmalarda değişkenlik göstermesi nedeniyle bir tiroid nodülünün benign olarak tanımlanmasına karşın belli aralıklarla takibi önerilmektedir [18,20,27]. Özellikle malignansi açısından risk faktörü bulunan (Tablo 3) ya da hızlı büyüme gösteren nodüllerin tekrar İİAB ya da cerrahi eksizyon ile değerlendirilmesi gerekmektedir [27].

Benign tiroid nodüllü olgularda LT4 tedavisine ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Corrias ve ark. çalışmasında benign tiroid nodülü olan olgulara LT4 tedavisi verilerek olguların %30'unda nodül boyutlarında >%50 gerileme saptandığı bildirilmiştir [28]. Ancak uzun süreli tedavide LT4 kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler açısından yeterli veri bulunmamaktadır [29]. 2006 yılında Amerika'dan yayınlanan bir uzlaşma raporunda iyot eksikliği olan bölgelerde küçük tiroid nodüllerinin tedavisinde LT4 verilebileceği ancak nodül boyutlarının büyük olması ya da İİAB sonucunun yetersiz veya şüpheli olması durumunda tedavinin verilmemesi gerektiği vurgulanmıştır [30].

Sonuç

Çocukluk çağında tiroid nodülleri daha nadir görünmesine karşın malign potansiyelinin yüksek olması ve bu olguların tanı anından genellikle baş boyun bölgesi metastazı ile yakalanması nedeniyle tiroid nodüllü olguların iyi değerlendirilip malignite riski taşıyan olguların İİAB ile incelenmesi, sitoloji sonucu şüpheli olan olgularda ya da malignite saptanan vakalarda ise cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir. Sitoloji sonucu benign olsa bile tiroid nodüllü olgular belirli aralıklarla fizik muayene ve USG ile değerlendirilmeli, malignite düşündüren bulguların tespiti ya da nodül boyutlarında hızlı artış olması halinde tekrar İİAB ya da cerrahi eksizyon yapılmalıdır.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Rallison MI, Dobyns BM, Keating FR Jr, Rall JE, Tyler FH. Thyroid nodularity in children. JAMA 1975; 233: 1069.
2. Niedziella M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. Endocr Relat Cancer 2006; 13: 427-53.
3. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. Curr Opin Oncol 2008; 20: 59-65.
4. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3238.
5. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 901-11.
6. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34: 725-44.
7. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. J Surg Res 2009; 156-67.
8. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. A 35 years experience. Horm Res 1999; 52: 15.
9. Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5: 57-69.
10. Önder A, Aycan Z. Approach to thyroid nodules in children and adolescents. Turk J of Pediatr 2014; 56: 219-25.
11. Corrias A, Mussa A, Baronio F, et al. Study Group for Thyroid diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: 714-9.
12. Goldfarb M, Gondek SS, Sanchez Y, Lew JI. Clinic-based ultrasound can predict malignancy in pediatric thyroid nodules. Thyroid 2012; 22: 827-31.
13. Corrias A, Cassio A, Weber G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162: 526-31.
14. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2682-92.
15. Elisei R. Routine calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008; 22: 941-53.
16. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. Thyroid 2015; 25: 716-59.



17. Halac I, Zimmerman D. Thyroid tumors in children. In Liftshitz F. (eds) *Pediatric Endocrinology*, 5th edition, Informa Healthcare USA Inc. New York, 2007: 455-73.
18. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen S. Evaluation and Management of Pediatric Thyroid nodule. *The Oncologist* 2015; 20: 19-27.
19. Saavedra J, Deladoey J, Saint-Vil D, et al. Is ultrasonography useful in predicting thyroid cancer in children with thyroid nodules and apparently benign cytopathologic features? *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 269-75.
20. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg* 2014; 38: 614-21.
21. Chibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159-65.
22. Baloch ZW, LiVolsi VA. Post fine-needle aspiration histologic alterations of thyroid revisited. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 311-6.
23. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol* 2013; 57: 341-8.
24. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric fine-needle aspiration. *Cancer Cyto-Pathol* 2012; 120: 342-50.
25. Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, Blair GK. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *J Pediatr* 2009; 44: 2184-91.
26. Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2013; 77: 1697-1700.
27. De Luca F, Tommaso A, Alessi L, et al. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 19: 40-8.
28. Corrias A, Mussa A, Wasniewska M, et al. Levothyroxine treatment in pediatric benign nodules. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 246-51.
29. Yousef A, Clark J, Suhail AR. Thyroxine Suppression Therapy For Benign, Non-Functioning Solitary Thyroid Nodules: A Quality-Effects Meta-Analysis. *Clin Med Res.* 2010; 8: 150-8.
30. AACE/AME Task Force on Thyroid nodules, American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.

To cite this article: Ogan N, Yılmaz Demirci N, Demirağ F, Erdoğan Y. Positron Emission Tomography in the management of five cases with granulomatosis with polyangiitis. Turk J Clin Lab 2017; 8(2): 80-76.

■ Case Report

Positron Emission Tomography in the management of five cases with granulomatosis with polyangiitis

Granülomatosis Polianjitis tanılı beş olgunun Pozitron Emisyon Tomografisi ile değerlendirilmesi

Nalan OGAN^{1a}, Nilgün YILMAZ DEMİRCİ², Funda DEMİRAG³, Yurdanur ERDOĞAN⁴

¹ Department of Chest Diseases, Ufuk University School of Medicine, Ankara,

² Department of Chest Diseases, Gazi University School of Medicine, Ankara,

³ Department of Pathology, Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Teaching and Research Hospital, Ankara,

⁴ Department of Chest Diseases, Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Teaching and Research Hospital, Ankara, TURKEY

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) formerly Wegener's Granulomatosis, is characterized by granulomatosis necrotizing vasculitis that primarily involves upper respiratory tracts, lung and kidney. There are two types of disease, 'limited' and 'generalized'. Radiological findings are seen as multiple bilateral nodules that change from a few millimeters to centimeters in size or parenchymal infiltrations, cavitations or nodules presented with cavitations. These nodules sometimes can be confused with malignancy in terms of the size and appearance. In this study, we discussed the role of positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) in the initial evaluation of patients with the diagnosis of GPA mimicking malignancy.

Keywords: Wegener's Granulomatosis, lung, kidney, positron emission tomography

ÖZ

Granülomatöz Polianjitis (GPA) eski adıyla Wegener Granülomatozu, öncelikle üst solunum yolları, akciğer ve böbrekleri tutan, granülomatöz nekrotizan vaskülit ile karakterizedir. Hastalığın 'sınırlı' ve 'yaygın' olmak üzere iki formu vardır. Radyolojik bulguları birkaç milimetreden santimetreye kadar değişen çok sayıda bilateral nodüller veya parankimal infiltrasyonlar, kavitasyonlar veya kavitasyonlarla karakterize nodüller olarak görülür. Bu nodüller bazen boyut ve görünüm açısından malignite ile karışabilir. Bu çalışmada, maligniteyi taklit eden GPA tanısı alan 5 olgunun ilk değerlendirmesinde pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografinin (PET / BT) rolünü tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Wegener Granülomatozu, Akciğer, böbrek, pozitron emisyon tomografisi

Corresponding Author*: Nalan Ogan, MD. Department of Chest Diseases, Ufuk University School of Medicine, Mevlana Bulvarı No: 86-88 Balgat, Ankara, TURKEY

Phone: e-mail: nalanogan@gmail.com

Received 08.06.2016 accepted 31.01.2017

Doi: 10.18663/tjcl.320049

Introduction

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) formerly Wegener's Granulomatosis is a relatively rare disease characterized by granulomatous necrotizing vasculitis that primarily involves upper respiratory tracts, paranasal cavity, lungs, kidneys and the other body segments [1, 2]. Typically, GPA is most seen vasculitis with 10% ratio which effects lung among vasculitic diseases [3]. Pulmonary involvement is observed in 90-95% of cases. Size of nodules can range from a few millimeters to 10 centimeters which are usually presented with cavitations [4]. In few cases, these nodules are misdiagnosed radiologically as malignancy [5]. There are two forms of disease, 'limited' and 'generalized'. Kidney involvement is presented in 'generalized' form. Both alveolar hemorrhage and kidney insufficiency indicate poor prognosis [6]. The definitive diagnosis of GPA has been made by granulomatous involvement of upper airways, lungs and kidney. Especially, lung biopsy is recommended [7]. In active cases, the presence of circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies [ANCA] is an important noninvasive diagnostic criteria.

Positron Emission Tomography (PET) with using radiopharmaceutical agents such as F-18 fluorodeoxyglucose (FDG), functional images of glucose uptake and metabolism in the body is a noninvasive imaging method [8]. Especially, the role of FDG-PET in oncology is very respectable but with recent, follow up and diagnosis of inflammatory disease such as vasculitis begin to see more accepted [9-11]. This dilemma leads to confusion. In this study, we discussed the role of positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) in the initial evaluation of patients with the diagnosis of GPA mimicking malignancy.

Case 1: A 63-year-old woman presented with shortness of breath for 1.5 months. A nodular opacity was detected in left upper zone in chest X-ray. There was a 20 mm spiculated nodule in left lingula inferior segment in chest tomography. She was referred to our clinic pre-diagnosis of malignancy. Her physical examination was normal. Laboratory tests showed increased C-reactive protein (CRP: 10,7 mg/dl) and erythrocyte sedimentation rate (ESR: 87 mm/h) and anemia (Hb: 10.6 g/dL). No pathology was detected in fiberoptic bronchoscopy (FOB), direct examination and culture sputum acid-fast bacilli [AFB] were negative. PET/CT imaging for diagnosis and staging of malignancy showed collapse/consolidation near major fissur in left upper lobe apicoposterior segment and in this field increased FDG uptake (SUVmax: 7.84). The bigger one that approximately 1.5x2 cm in size in right lung apical segment and multipl nodules in both lungs with increased FDG uptake (SUVmax: 8.26) (Figure 1). cANCA detected positive, subsequent CT- guided fine needle aspiration biopsy of lung nodules yielded vasculitis.

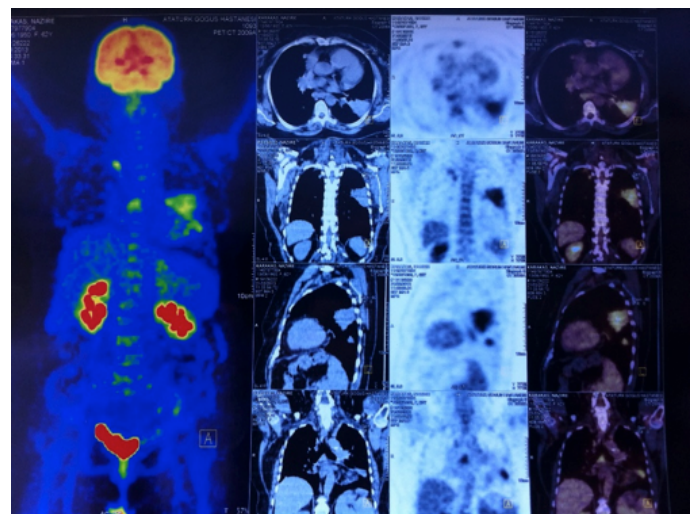


Figure 1. Collapse/consolidation near major fissur in upper lobe apicoposterior segment and in this field increased FDG uptake (SUVmax: 7.84). Multipl nodules in both lungs with increased FDG uptake (SUVmax: 8.26).

Case 2: A 37-year-old man presented with common joint pain and cough for 3 months. Nodules with multipl regular margin were seen in chest X-ray. Physical examination was normal. Laboratory tests showed decreased hemoglobinemia (Hb: 9.2 g/dL), increased platelet count (Plt: 1.193.000), CRP: 24.4 mg/dl and ESR: 120 mm/h. Hematuria and proteinuria were dedected at urine analysis. Existing multipl nodularities in chest X-ray, patient was referred for FDG PET scan. It was demonstrated that both maxillary sinus were partially obliterated with soft tissue and air level liquid in left maxillary sinus. Besides this area, more pronounced in the left nasal cavity, bilateral nasal cavities showed metabolic uptake images (SUVmax: 16.95). Also in the right posterior segment of palate showed increased FDG uptake (SUVmax: 16.95). The bigger one 3 cm in size with both lungs increased FDG uptake (SUVmax: 14.95) (Figure 2). FOB biopsy was performed and the result was consistent with vasculitis. c-ANCA also detected positively.



Figure 2. The bigger one 3 cm in size with both lungs with increased FDG uptake [SUVmax: 14.95]. Bilateral nasal cavities showed metabolic uptake images (SUVmax: 16.95). Also in the right posterior segment of palate showed increased FDG uptake (SUVmax: 16.95) (Patient only had fusion image).

Case 3: A 79 year-old-man, presented with cough for 6 months. A chest x-ray showed a mass in right lower zone. A chest CT demonstrated a 8 cm mass in middle lob. Physical examination was normal and no abnormality was observed in bronchoscopy. A PET/CT demonstrated about 87x71 cm mass with collapse and consolidation increased FDG uptake (SUVmax: 19.53). Focal collaps and consolidation in laterobasal segment and lower lobe posterobasal segment of right lung that significantly increased FDG uptake (SUVmax: 20.21). Focal collaps/consolidation viewed in lingula and lower lobe of left lung basal segment metabolic uptake (SUVmax: 13.52) were presented (Figure 3). Transthoracic fine needle aspiration was performed and consisted with GPA.

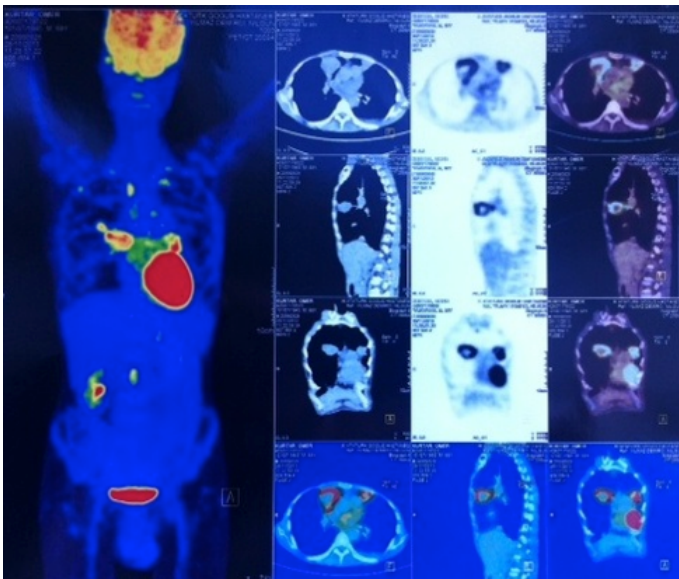


Figure 3. An 8.7x7.1 cm mass with increased FDG uptake (SUVmax: 19.53) in the middle lob. Focal collaps/consolidation viewed in lingula (SUVmax: 13.52).

Case 4: A 35 year-old–man refered to emergency department with symptoms of influenza for a week. A Mass was detected in chest X-ray. A chest CT demonstrated a pleural based mass in left upper lobe. Both physical examination and laboratory tests were normal. With pre-diagnosis of malignancy PET/CT demonstrated subpleural, approximately 3.4x2.9 cm lesion with increased metabolic activity (SUVmax: 5.66) (Figure 4). Since transthoracic fine needle aspiration was non diagnostic, wedge biopsy was performed. Histopathology was consistent with vasculitis. c-ANCA was positive.

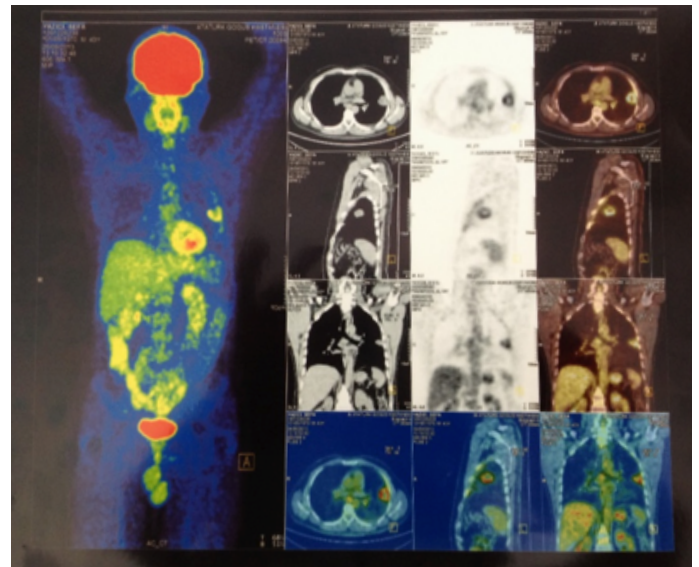


Figure 4. Approximately 3.4x2.9 cm lobular lesion with increased FDG uptake (SUVmax: 5.66).

Case 5: A 62 year-old- woman presented with cough and shortness of breath. A nodul was determined in chest X- ray. A Chest CT demonstrated nodules in both lower lobes and afterwards she referred to our clinic. Physical examination and laboratory tests were normal. A PET/CT showed two lesions and the bigger one was in posterobasal segment of left lung and approximately 2x3.5 cm in size and increased FDG uptake (SUVmax: 6.5) (Figure 5). FOB was non-diagnostic. The patient was not suitable for transthoracic fine needle aspiration, so right thoracotomy and wedge biopsy was performed. Histopathology was consistent with granulomatous vasculitis. c-ANCA was positive.

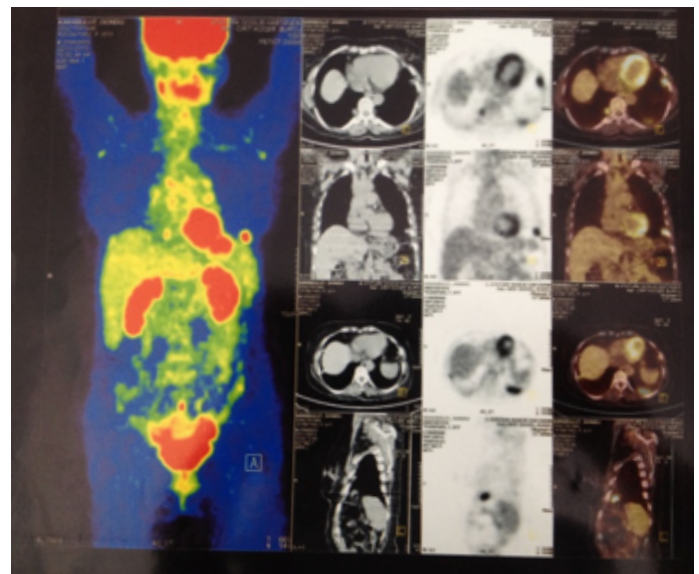


Figure 5. Approximately 2x3.5 cm lesion in posterobasal segment of left lung with increased FDG uptake (SUVmax: 6.5).



All patients consulted to rheumatology department and three of them received prednisolone and cyclophosphamide combination and one of them received prednisolone and methotrexate combination and one of them received only prednisolone therapy. All of them cured after treatments.

Discussion

GPA is a relatively rare disease characterized by granulomatous necrotizing vasculitis that primarily involves small and medium sized vessels [12]. Estimated prevalence is 0.003% [6]. The etiology is unknown, but silica dust exposure increased the prevalence seven fold [7,13]. GPA is seen rare in adolescent age, mostly common in fifth decade. The male/female ratio is 1:1 [6,14]. American College of Rheumatology Association has established the following criteria for the diagnosis of GPA: 1) nasal and oral inflammation [painful or painless ulcers or bloody nasal discharge], 2) nodules in chest X-ray, fixed infiltrates, cavities, 3) abnormal urinary sediment (the red cells with or without microscopic cylinder hematuria), 4) biopsy of artery showing granulomatous inflammation in perivascular area. The presence of two or more of these four criteria was associated with an 88 % sensitivity and 92% specificity [4]. Our 4 cases had 2 criterias, one of them had 4 criterias. The most common symptoms are sinusitis, purulent or bloody discharge, rhinologic symptoms such as epistaxis and otitis media [6,15,16]. Systemic symptoms such as fever, night sweats, weight loss, and weakness may also occur. Cough, shortness of breath, lower respiratory tract symptoms such as hemoptysis also seen 90% of cases and 11% of cases have isolated lung involvement. [17,18]. One of our patients had upper respiratory complaints, four had cough, two had shortness of breath. None of the patients had renal failure.

In GPA patients, nonspecific laboratory tests, increased sedimentation rate, leukocytosis, thrombocytosis and normocytic normochromic anemia are seen [6,19]. GPA is one of the small vessel vasculitis, ANCA assay used in differentiating, c-ANCA used in diagnosis and evaluation of activity. c-ANCA is positive 80-90% in generalized type, 55-66% in limited type [20]. Besides, negativity can not provide to exclude the disease [21,22]. c-ANCA levels of untreated active cases are high over 90%, levels decrease in remission [4,23]. In our report c-ANCA was positive in 4 of 5 cases.

Involvement of lung is characterized with multiple nodular lesions that sizes ranging from 1-10 cm and cavity in half of them. Inflammation rarely reaches to bronchi that can lead secondary atelectasis [4,24]. The principle of PET-CT displays of the biological activity of tumor cells that distinguish between malign and benign tissue. FDG is not specific for malignancy, also in cases of various infections such as tuberculosis and histoplasmosis, granulomatous diseases like sarcoidosis and vasculitis FDG increases [25]. In our cases, PET-CT was demanded to evaluate malignancy or metastases. Walter et al. reported that FDG PET-CT imaging has 99.7 % sensitivity and 99.8% specificity in the evaluation of disease extension in large vessel vasculitis [26]. Similarly, Bertagna et al. showed

that FDG is highly effective in detecting large vessel vasculitis anywhere in the body and in diagnosis of patients with fever of unknown origin [27].

Nonspecific clinical symptoms of GPA frequently cause a delay in the diagnosis. Computed tomography findings are nonspecific due to the variety of the lesions. PET imaging in multiple pulmonary nodules may give false positive results mimicking malignancy. Increased involvement may remain high in follow up.

The sensitivity of the central nervous system and kidney lesions are limited. However, it is also valuable for diagnosis of difficult cases [28,29]. A few published case reports show that FDG PET/CT can detect soft tissue involvement earlier compared to other imaging modalities such as CT and it is reliable in the diagnosis of disease relapse particularly in GPA [25,29]. Ito et al indicated that GPA lesions in the upper respiratory tract were easier to detect by FDG uptake during PET/CT than by nonenhanced CT alone [30]. Besides, it is valuable in terms of showing unexpected involvement of the body. Ozmen et al showed that FDG PET/CT determined in 46% of patient population unexpected involvement areas such as great vessels, ear, spleen, kidney, duodenum, trachea and skin which were difficult to detect by conventional imaging procedures [31]. In our study, expect upper and lower respiratory tract and kidney, FDG PET/CT detected palata and prostate involvement. In spite of clinical and laboratory findings, tissue biopsy is required for definitive diagnosis of the GPA. However, a definitive histopathological diagnosis could not obtain over 50% of cases so, FDG PET/CT is a complementary modality via indication of suitable biopsy sites [30]. Definitive diagnosis is usually made based on the pathologic findings of the lung and kidney. In our patients, 3 patients diagnosed with transthoracic fine needle biopsy, 2 patients diagnosed with wedge biopsy.

FDG PET/CT imaging findings including SUVmax is useful for diagnosis and treatment efficacy in patients with malignancy and inflammation. Ozmen et al found that 13 patients had either solitary or multiple pulmonary nodular/mass lesions with marked increased FDG uptake mean SUVmax 12 ± 4 , range 3.53- 19.51 on PET/CT [31]. In the study of Ito et al, the interquartile range of SUVmax for the 6 patients with upper respiratory tract lesions and 4 with lung lesions of the 6 patients was 3.86-8.03 [median 5.28] [30]. In our study, 5 patients with lung involvement SUVmax was 5.66- 20.21 [median 19.19] on PET/ CT. One of 5 patient had extra pulmonary involvement with SUVmax palatine 16.95, nasal cavity 15.48, kidney 12.03 and prostate 14.95 on PET/CT.

As a conclusion GPA is a rare disease. None of the findings on PET are specific for GPA, but in a given clinical context, they may contribute to early diagnosis. Also PET/CT may guide biopsy taking, and since it is a whole body examination, may determine the extent of the disease. Also in patients presenting with multiple pulmonary nodules GPA should be considered in differential diagnosis with intense FDG uptake.

Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The author received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field going? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 745–52.
2. Schilder AM. Wegener's granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 483–7.
3. Rubin LJ. Pulmonary vasculitis and primary pulmonary hypertension. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1533–56.
4. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101–7.
5. Gungor O, Turan N M, Tatar E, et al. Akciğer tümörünü taklit eden Wegener granülomatozu. *Ege Jour Med* 2013; 52: 160–2.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488–98.
7. DeRemee RA. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP(ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill, 1997: 1357–74.
8. Imdahl A, Jenkner S, Brink I, et al. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 324–9.
9. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 1995; 36: 1301–6.
10. Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, Gottschalk J, Von Schulthess GK, Buck A. Autoradiographic quantification of 18F-FDG uptake in experimental soft-tissue abscesses in rats. *Radiology* 2002; 223: 446–51.
11. Bamberg P, Kataria S, Sakhuja V, et al. Wegener's granulomatosis in North India. Radiologic manifestations in eleven patients. *Acta Radiologica* 1988; 29:11–3.
12. Woywodt A, Matteson EL. Wegener's granulomatosis-probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 1303–6.
13. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, et al. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1995; 10: 1162–5.
14. Carol AL, Gary SH. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54: 629–37.
15. Takwoingi YM, Dempster JH. Wegener's granulomatosis: an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. *Clin Otolaryngol* 2003; 28: 187.
16. Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J Wegener's granulomatosis, a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology* 1998; 36:188–91.
17. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 49: 553–8.
18. Travis WD, Fleming MV. Vasculitis of the lung. *Pathology* 1996; 4: 23–41.
19. Fauci AS. The vasculitis syndroms. In: Wilson JD, Brounwald E, Isselbacher KJ (eds). *Harrisons Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1991: 456–63.
20. Fraser RS, Miller NL, Colman N, Par. PD. *Diagnosis of diseases of the chest*. 4th ed. Saunders Company. USA. 1999: 1489–532.
21. Pretorius ES, Stone JH, Hellmann DB, Fishman EK. Wegener's granulomatosis: spectrum of CT findings in diagnosis, disease progression, and response to therapy. *Crit Rev Diagn Imaging* 2000; 41: 279–313.
22. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39–50.
23. Maranhao AS, Chen VG, Rossini BA, Testa JR, Penido Nde O. Mastoiditis and facial paralysis as initial manifestations of Wegener's granulomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012; 78: 80–6.
24. Sacco O, Fregonese B, Gambini C, et al. Rapidly progressing pulmonary nodules in a 14 yrs old boy. *Clin Imaging* 1998; 22: 99–104.
25. Beggs AD, Hain SF. F-18 FDG-positron emission tomographic scanning and Wegener's granulomatosis. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 705–6.
26. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F] FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 674–81.
27. Bertagna F, Bosio G, Caobelli F, Motta F, Biasiotto G, Giubbini R. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography for therapy evaluation of patients with large-vessel vasculitis. *Jpn J Radiol* 2010; 28: 199–204.
28. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and follow-up of three patients with vasculitis. *Am J Med* 2004; 116: 50–3.
29. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108: 246–9.
30. Ito K, Minamimoto R, Yamashita H, et al. Evaluation of Wegener's granulomatosis using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Ann Nucl Med* 2013; 27: 209–16.
31. Ozmen O, Tatci E, Gokcek A, et al. Integration of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose PET/CT into clinical management of patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Nucl Med* 2013; 27: 907–15.

■ Case Report

Idiopathic bone cavity at anterior mandible possibly associated with previous orthodontic treatment

Mandibula anterior bölgede ortodontik tedavi ile oluşmuş idiopatik kemik kavitesi

Mehmet Zahit ADIŞEN¹, Alime OKKESİM^{1a}, Melda MISIRLIOĞLU¹, Fethi ATIL²

¹Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Kırıkkale University, Kırıkkale,

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

ÖZ

İdiopatik kemik kavitesine (İKK), sıklıkla uzun kemiklerde ve aynı zamanda kraniyofasiyal iskelette tesadüfi olarak rastlanılmaktadır. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir ve rutin diş muayenesi sırasında çekilen panoramik radyografide tesadüfi olarak fark edilir. Radyografik olarak İKK uniloküler veya multiloküler radyolüsent iyi sınırlı ve diş köklerine arasına scallop tarz eğilim göstermektedir. Fakat bu görüntü patognomonik değildir. İKK'nin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. İKK oluşumu için en sık önerilen teori travmanın yol açtığı intraosseöz kanama oluşması, kan pıhtısının erimesi ve sonrasında kemik kavitesi oluşumudur. Ortodontik diş hareketinin İKK'nin etiyolojisinde rol oynadığı literatürde tartışılmaktadır. Ayrıca, hormonal etkinin kemik hücre aktivitesi üzerine etkisi İKK'nin etiyolojisinde kabul edilebilir olarak görülmektedir. Bu vaka raporunda, 15 yaşında ortodontik tedavi gören kadın hastada rutin panoramik radyografik incelemede lezyon tesadüfen tespit edilmesi ve İKK'nin klinik, radyografik özellikleri ve cerrahi tedavisi sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik kemik kavitesi, non-neoplastic intraosseus pseudokist, panoramik radyografi, konik ışınli bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Idiopathic bone cavities (IBCs) are usually an incidental finding, often found in long bones but also in the craniofacial skeleton. Generally, the lesions are asymptomatic and incidentally detected by panoramic radiography in routine dental examinations. Radiographically, IBC is a radiolucent unilocular or multilocular lucency with well-defined margins that tend to scallop between roots of teeth. But this is not pathognomonic for this entity. IBC has an unclear etiology. The most frequently proposed theory for the development of IBC involves a traumatic event that leads to intraosseous hemorrhage, blood clot liquefaction, and further formation of a cavity. The role of orthodontic tooth movement in the etiology of IBC is discussed in the literature. Additionally, hormonal influence over bone cell activity seems to be an appealing concept in the etiopathogenesis of IBC. This paper describes clinical and radiographic aspects and surgical treatment of an IBC detected incidentally on a 15-year-old orthodontic female patient.

Keywords: Idiopathic bone cavity, non-neoplastic intraosseous pseudocyst, panoramic radiography, cone-beam computed tomography

Corresponding Author³: Alime OKKESİM, Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi AD, Yenişehir, Yahşihan, Kırıkkale/ TURKEY

Phone: +90 318 2244927-2243618

E-mail: dt.alimeeraslan@hotmail.com

Received 31.10.2017 accepted 02.12.2016

Doi: 10.18663/tjcl.320054

Introduction

Idiopathic bone cavity (IBC), also known as a simple or traumatic bone cyst, is a benign lesion characterized by an empty or semi-empty cavity within the bone. The World Health Organization currently defines the IBC as a non-neoplastic intraosseous pseudocyst devoid of epithelial lining [1]. In 1929, Lucas first described these lesions and since then it has been frequently reported in medical and dental scientific literature [2]. IBC is usually found in long bones. In the jaw, IBC is uncommon, comprising 1% of all cysts affecting this region. It is often found in the mandible, and most common between children and teenagers in the second decade of life [3]. Some studies have suggested that these cavities are more common among male patients [4]. Generally, the lesions are asymptomatic and are incidentally detected by panoramic radiography. The most common presentation of IBC is a radiolucent unilocular or multilocular lucency with well-defined margins that tend to scallop between roots of teeth but this is not pathognomonic. Teeth related with the lesion are vital, and generally don't show root resorption or displacement. Lamina dura is usually present, although care must be exercised to avoid misdiagnosis of pulpal-associated pathologic conditions [5].

IBC's etiology is unclear where the most frequently proposed theory for the development involves a traumatic event that leads to intraosseous hemorrhage, blood clot liquefaction, and further formation of a cavity [3]. Velez et al. suggested that the orthodontic tooth movement may be involved in the etiology of IBC [6].

This paper describes clinical and radiographic aspects and surgical treatment of a 15-year-old orthodontic female patient who presented an incidentally detected IBC.

Case Report

A 15-year-old female patient applied to our department for routine dental examination. In panoramic radiographic examination, a large unilocular radiolucent lesion at anterior mandible was detected incidentally (Figure 1).



Figure 1. Panoramic radiograph showing a large unilocular radiolucent lesion at anterior mandible.

In her medical history, no relevant systemic conditions were present, but dental anamnesis revealed that she had finished an orthodontic treatment 6 months ago. When we examined her 4 years' previous panoramic radiography before the treatment, there were no signs of lesion at anterior mandible (Figure 2).

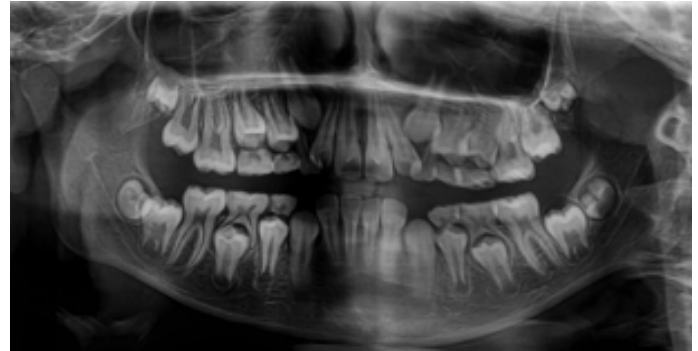


Figure 2. Panoramic radiograph showing before orthodontic treatment, there were no signs of lesion at anterior mandible.

In clinical examination, all teeth related to lesion area were vital and there was no replacement of any teeth. Additionally, there was no expansion in mandible. For advanced imaging of the area; PaxUni 3D (Vatech, Seoul, Korea) was used to capture Cone-beam computed tomography (CBCT) images at the following settings: 50-90 kVp, 4-10 mA, and seconds exposure time, and a 50×50 mm field of view (FOV) size. CBCT scan showed unilocular radiolucency at mandibular anterior region. There was no cortical perforation in mandibular bone and no external resorption in anterior teeth (Figure 3).

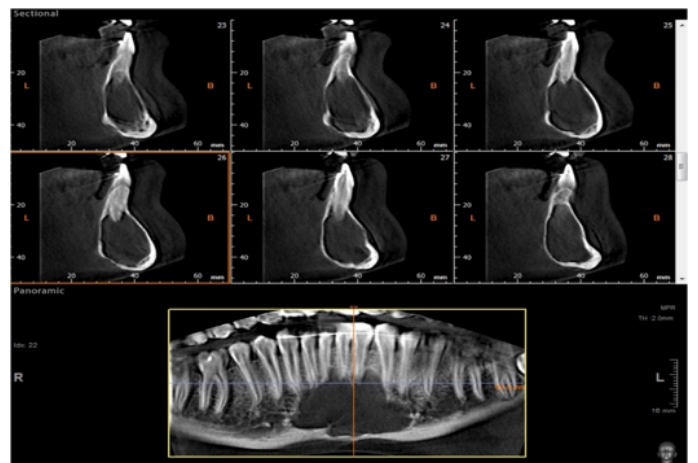


Figure 3. CBCT scan showed unilocular radiolucency at mandibular anterior region.

Due to the radiographic appearance and clinical findings of the lesion; a preliminary diagnosis of an odontogenic cyst was thought. The patient was consulted to Maxillofacial Surgery Department for possible treatment options. Before surgical operation, patient signed an informed consent form. In sur-

gical exploration, an empty cavity without any fluid or blood was detected. There was no epithelial lining on cavity walls. Curettage of the bony walls was performed to serve as both the diagnostic purpose and as the definitive therapy by producing bleeding in the cavity. On histopathology examination non-specific inflammatory cells on fibrin lining was observed, suggesting no other pathological condition. Bone healing occurred within 5 months after the surgical procedure (Figures 4 and 5).



Figure 4 Showing bone healing occurred within 5 months on panoramic radiography.

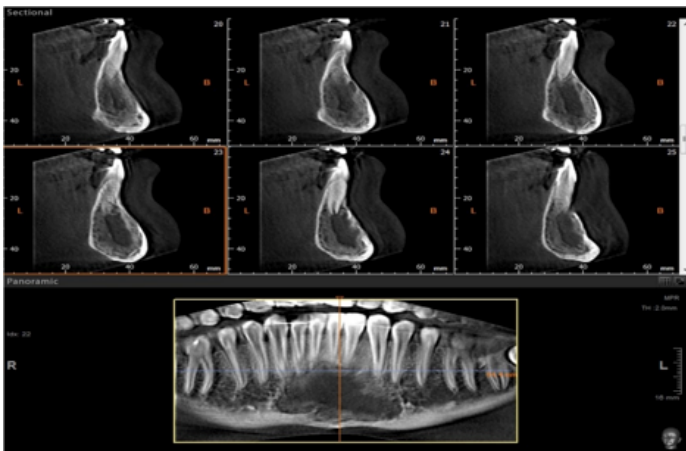


Figure 5. Showing bone healing occurred within 5 months on CBCT scan. The patient recovered uneventfully. The patient still follow-up in long-term period due to the possibility of recurrence.

Discussion

The differential diagnosis of IBC contains odontogenic keratocyst, ameloblastoma, central giant cell lesions, lateral periodontal cyst, and other odontogenic cysts and tumors [4]. Radiographically, IBCs are well-defined radiolucent lesions, with variable shape and size. Some radiographic findings, such as interdental scalloping or the perioperative view of a bone cavity, assist in its identifications [4]. Although the majority of IBCs are asymptomatic, some clinical findings, such as pain, tooth sensitivity, or bone expansion, might hamper the distinction between IBC and odontogenic tumors and cysts [3]. Damante

et al. [7] and Harnet et al. [8] recommend a noninvasive management strategy for recognizing and following IBC lesions with longitudinal radiographic follow-up and without surgical intervention. Although this is reasonable given the benign nature of this lesion, other jaw lesions that might appear similar radiographically cannot be definitively ruled out without an exploratory procedure [9].

The clinical presentation at the time of the surgical exploration is almost pathognomonic for IBCs. The surgical exploration serves as both diagnostic tool and as the definitive therapy by producing bleeding in the cavity [10]. In theory, the presence of blood within the lesion cavity after an operation, from curettage or injection of autologous blood, triggers mesenchymal cell differentiation and bone production [9]. Bone healing usually occurs within 6-12 months after the surgical procedure. Other therapeutic alternatives have been suggested and include the use of allogeneic materials for the filling of the cavity in larger lesions [10].

The pathogenesis of IBC is unclear. Harnet et al. critically reviewed the main etiological theory, and three are the most frequently accepted: (a) bone growth abnormality; (b) bone tumor degeneration; and (c) hemorrhagic trauma caused by a specific factor [5]. Additionally, hormonal influence over bone cell activity seems to be an appealing concept in the etiopathogenesis of IBC. It is easy to understand the hormonal role in females, both during adolescence and in older women. Estrogens are crucial to healthy bone metabolism in males and females, and androgens also help regulate osseous cellular turnover [7]. Velez et al. also suggested that the orthodontic tooth movement may be involved in the etiology of IBC with two mechanisms. 1) An increased vascular activity, in the presence of vascular endothelial growth factor (VEGF), is seen in areas of tension and pressure during experimental tooth movement. 2) The piezoelectric effect may play an important role in the development of IBC [10]. In the present case, there was a possible association with the previous orthodontic treatment with IBC, since there were no signs of lesion in previous panoramic radiography. Hormonal factors may also involve in the pathogenesis of IBC in the present case of young female patient.

In conclusion, IBC is an uncommon lesion of jaws but it should be considered in differential diagnosis of asymptomatic radiolucent lesions in oral cavity especially in mandible. Orthodontic treatment in young subjects seems to have an influence in the etiology of IBC. Although some authors suggested non-invasive management strategy for recognizing and following IBC lesions, we suggest surgical exploration of nonspecific large radiolucent lesions for definitive diagnosis of IBC.

Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The author received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Coindre J-M. New WHO classification of tumours of soft tissue and bone. *Ann Pathol* 2012; 32: 115.
2. Lucas C, Blum T. Do all cysts in the jaws originate from the dental system. *J Am Dent Assoc* 1929; 16: 647-61.
3. Discacciati ED, de Faria VMC, Garcia NG, Sakai VT, Pereira AAC, Hanemann JAC. Idiopathic bone cavity: Case series involving children and adolescents. *J Investig Clin Dent* 2012; 3: 103-8.
4. Perdigão P, Silva E, Sakurai E, de Araújo NS, Gomez R. Idiopathic bone cavity: A clinical, radiographic, and histological study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 407-9.
5. Peacock ME, Krishna R, Gustin JW, Stevens MR, Arce RM, Abdelsayed RA. Retrospective study on idiopathic bone cavity and its association with cementoosseous dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119: 246-51.
6. Velez I, Siegel M, Mintz S, Rolle R. The relationship between idiopathic bone cavity and orthodontic tooth movement: Analysis of 44 cases. *Dentomaxillofac Radiol* 2010; 39: 162-6.
7. Damante J, Da S Guerra E, Ferreira Jr O. Spontaneous resolution of simple bone cysts. *Dentomaxillofac Radiol* 2002; 31: 182-6.
8. Harnet J-C, Lombardi T, Klewansky P, Rieger J, Tempe M-H, Clavert J-M. Solitary bone cyst of the jaws: A review of the etiopathogenic hypotheses. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 2345-8.
9. Resnick CM, Dentino KM, Garza R, Padwa BL. A management strategy for idiopathic bone cavities of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74: 1153-8.
10. Cortell Ballester I, Barbosa de Figueiredo RP, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Traumatic bone cyst: A retrospective study of 21 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: 239-43.



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Amaç ve kapsam: "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> linkinden ulaşılabilir.

Açık erişim politikası: Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://www.dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmelidir (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.



Etik kurallar: Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunularında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

a. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.

Özel
Ortaođu Hastanesi



Sevgiyle, Bilgiyle, Güvenle...