

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Eylül 2016, Cilt:7 Sayı:3





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

Mutlu DOĞANAY

Koray DURAL

Oğuz EROĞLU

Mehmet KABALCI

Tuncer KILIÇ

Taner SARAÇ

Ayça TÖREL ERGÜR

Selim YALÇIN

Nesligül YILDIRIM

Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT

English Language Consultants / İngilizce Dil Danışmanları

Derya Beyza SAYIN KOCAKAP

Biostatistical Consultants / Biyoistatistik Danışmanları

Orhan Murat KOÇAK

Serap YÖRÜBULUT

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

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

Eylül 2016, Cilt: 7, Sayı: 3 Üç Ayda Bir Yayınlanır

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

Editorial / Editörden



Değerli Meslektaşlarımız,

Turkish Journal of Clinics and Laboratory'nin, yaklaşık yedi aylık bir değerlendirme süreci sonrasında açık erişimli ve hakemli kaliteli dergilere online erişim sağlayan bir dizin ve uluslararası alan endeksi olan DOAJ'a ("Directory of Open Access Journal") kabul edildiğini duyurmaktan mutluluk duyuyorum.

Diğer bir hedefimiz olan ve dergimizin daha uzun bir süreçte değerlendirilmekte olduğu, ULAKBİM tarafından uluslararası standartlara uygun olarak oluşturulan TR dizinine kabul edilmesinde de son aşamalara gelmiş bulunmaktayız.

Dergimizin ulusal ve uluslararası alan indekslerine kabul edilmeleri görünürlüğünün artması ve bilimsel içeriğin uluslararası boyuta taşınması amacı ile son derece önemlidir. Bu süreçte emeği geçen yazarlarımıza çok değerli çalışmalarını dergimize gönderdikleri, hakemlerimize bilgi birikimlerini yapıcı eleştirileri ile paylaştıkları, DNT Ortadoğu yayıncılık imtiyaz sahibine ve çalışanlarına ise destekleri için en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bilim için hep birlikte ve hep ileriye...

Saygılarımla

Doç. Dr. Berkant Özpolat



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 Koçyıldırım, (England)

Umut Altunöz, (Germany)

EDITORIAL 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)

Kadri ALTUNDAĞ (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Ramazan ATAK (Ankara)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Ömer BAŞAR (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Emel BULCUN (Kırıkkale)

Veysel BURULDAY, (Kırıkkale)

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 FİNDİK (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)

Taner SARAĞ (Çorum)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Ömer Yavuz 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)

Ferda YAMAN (Kırıkkale)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT (Kırıkkale)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Seyhan YILMAZ (Çorum)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

INDEX

İÇİNDEKİLER

Editorial / Editörden E1

Berkant ÖZPOLAT

Original Articles / Orijinal Çalışmalar

Choroidal thickness changes in connective tissue diseases.....60

Bağ dokusu hastalıklarında koroidal kalınlık değişiklikleri

Erhan YUMUŞAK, Murat KÜÇÜKEVCİLİOĞLU, Gökhan ÖZGE, Hakan DURUKAN, Oktay DİNER, Önder AYYILDIZ

Kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve lipid parametrelerinin subklinik hipotiroidili hastalardaki düzeyi.....65

Levels of fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and lipid parameters as a cardiovascular risk factor in subclinical hypothyroid patients

Aşkın GÜNGÜNEŞ, Kudret ÇELİK, Mustafa ŞAHİN, Mustafa ÖZBEK, Erman ÇAKAL, Evrim ÇAKIR, İsmail Safa YILDIRIM, Tuncay DELİBAŞI

Sigara bırakma polikliniğine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri ve sigara bağımlılık şiddetleri.....72

Sociodemographic characteristics and cigarette addiction severity of the patients admitted to smoking cessation clinic

Şadiye Visal BUTURAK, Nesimi GÜNAL, Gamze ÖZÇİÇEK, Hatice ÖZDEMİR REZAKİ, Orhan Murat KOÇAK, Aslıhan GÜNEŞ KIRICI, Mehmet KABALCI, Koray DURAL, Berkant ÖZPOLAT

Review / Derleme

Meniere Hastalığı.....77

Meniere's Disease

Serkan TURSUN, Gökçe ŞİMŞEK, Nuray BAYAR MULUK

Case Reports / Olgu Sunumları

Parathyroid adenoma located on anterior mediastinum.....83

Anterior mediasten yerleşimli paratiroid adenomu

Rasih YAZKAN, Kadir ÇEVİKER, Bünyamin AYDIN, Azime Aslıhan İİHAN, İbrahim Metin ÇİRİŞ

Sertdamakta gelişen pleomorfik adenoma: olgu sunumu.....86

Pleomorphic adenoma arising from hard palate: case report

Mehmet Zahit ADIŞEN, Melda MISIRLIOĞLU, Fethi ATIL

Instructions /Yazım Kuralları

■ Original Article

Choroidal thickness changes in connective tissue diseases

Bağ dokusu hastalıklarında koroidal kalınlık değişimleri

Erhan YUMUŞAK^{1a}, Murat KÜÇÜKEVCİLİOĞLU², Gökhan ÖZGE², Hakan DURUKAN², Oktay DİNER², Önder AYYILDIZ²

¹Kırıkkale University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Kırıkkale,

²Gülhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology, Ankara, TURKEY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the choroidal thickness (CT) changes in connective tissue disease (CTD) using spectral domain optical coherence tomography (SD OCT) with enhanced depth imaging (EDI).

Material and Methods: In this prospective clinical study, we included 34 subjects who were diagnosed as CTD in remission for at least 3 months, and age and gender matched 30 healthy controls. Central macular thickness (CMT), subfoveal CT, and CT at nasal (N) and temporal (T) distances of 500 µm (N500 and T500, respectively) and 1500 µm (N1500 and T1500, respectively) from the central fovea were measured by EDI OCT.

Results: The mean CMT of the patient group (219.2 µm) was thinner compared to the control group (225.5 µm), but the difference was not statistically significant (P = 0.2). At the same time, mean CT values were thinner at all measure points in the CTD subjects. The mean subfoveal CT, N500, N1500, T500 and T1500 were not significantly different in comparison to controls (all P > 0.05).

Conclusion: Although our results did not reach statistical significance, we found that choroidal tissue was thinner in patients with CTD.

Keywords: Optical coherence tomography, eye diseases, connective tissue disease, choroidal disease, clinical study

Corresponding Author ^a: Erhan Yumusak, MD, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yenişehir Mahallesi, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, TURKEY

Phone: +90 5323719210, e-mail: erhanyumusak@yahoo.com

Received 04.01.2016, accepted 09.02.2016

doi. 10.18663/tjcl.55645

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı bağ dokusu hastalıklarında (BDH) koroid kalınlığı (KK) değişikliklerinin Spektral Domein optik koherens tomografi (SD OKT) kullanılarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif klinik çalışmada, en az 3 aydır remisyonda olan ve bağ dokusu hastalığı tanısı almış 34 hasta ve yaş ve cinsiyet uyumu olan 30 sağlam kişi kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Santral makula kalınlığı (SMK) subfoveal, nazal ve temporal 500, 1500 mikron mesafelerdeki KK, SD OKT ile ölçülmüştür.

Bulgular: Hasta grubunda ortalama SMK (219,2 µm) kontrol grubuna göre (225,5 µm) daha ince bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P = 0,2). Aynı zamanda ortalama KK her ölçüm noktası için hasta grubunda incelmış olarak bulunmuştur fakat aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi (P > 0,05).

Sonuçlar: İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen BDH'lerinde koroid dokusu kalınlığı incelmış olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Optik koherens tomografi, göz hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, koroidal hastalıklar, klinik çalışma

Introduction

Connective tissue diseases (CTD) comprise a broad clinical spectrum of disorders of unknown etiology, involving connective tissue of various organs and tissues and affect mostly women. The main diseases in this group, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, dermatomyositis and polymyositis, mixed type (undifferentiated) connective tissue disease, Sjögren's syndrome and vasculitis, are similar to chronic autoimmune diseases. In CTD, the prognosis varies, depending on the type of disease and other rheumatologic comorbidities; while the early diagnosis is generally positive, some lethal diseases may have a rapid progression. Connective tissue disorders include a diverse group of multisystem diseases that may have ocular involvement that is occasionally sight threatening. The most common manifestations include keratoconjunctivitis sicca, anterior uveitis, and scleritis. Not only may the recognition of ocular symptoms and signs in these patients have important diagnostic and visual implications, but ocular inflammation may sometimes correlate with the severity of the systemic condition.

In particular, histological studies in patients with systemic sclerosis have demonstrated that choroidal vessels are grossly affected and present endothelial cell damage, basement membrane thickening and absence of pericytes [1], which overall can contribute to the impaired choroidal circulation shown by fundus fluorescein angiography, an invasive technique [2]. In addition, abnormal neurogenic control of choroidal vascular tone has been reported in systemic sclerosis (SSc patients). Ocular vasospasm may induce optic nerve damage, thus contributing to normal-tension glaucoma which is reported to have an increased prevalence in SSc [3]. Moreover, in patients with SSc, normal-tension glaucoma has been related to the observation of nail bed hemorrhages observed by capillaroscopy, whereas other nail fold capillary abnormalities, such as giant capillaries or avascular areas, are not related to retinal vascular changes observed in the ocular fundi [4-6]. In the early phase of the disease, these eye abnormalities are generally overlooked in a regular eye

examination because they are not necessarily associated with impaired visual acuity.

The human choroid is one of the most vascularized tissues and its vascularization provides oxygenation and nutrition to the outer retina, contributes to the removal of various substances and undertakes important tasks in the secretion of growth factors [7]. The choroidal vascularization is vital to the normal structure and function of the retina. Abnormal or impaired choroidal circulation can affect the function of the photoreceptor cells, and may lead to their loss and eventual destruction [8].

The choroid has both sympathetic and parasympathetic innervations. These nerves regulate the choroid blood flow. Aside from this regulation, the choroid has an autoregulatory mechanism for its blood supply [9].

Developed in recent years, optical coherence tomography (OCT) and enhanced depth imaging (EDI) techniques have led to a better visualization of the choroid in vivo [10]. Choroid thickness (CT) measurements can be performed using spectral domain OCT and EDI techniques. These advances have led to the possibility of obtaining detailed measurements of the CT in a variety of ocular diseases [11,12].

In this study we aimed to determine the relationship between the thickness of the choroid which is a highly vascular tissue and CTD and to evaluate the predictive potential of CT measurements using spectral domain optical coherence tomography (SD OCT) with enhanced depth imaging (EDI).

Material and methods

This prospective study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1975) and approved by the institutional review board and the local ethics committee. All subjects agreed to participate in this study and each subject signed an informed consent form.

All subjects enrolled had been previously diagnosed with CTD under remission stage at least 3 month and followed by our rheumatology clinic. Subjects with CTD (n = 34) were selected randomly and only the right eye of each subject was examined in the study. The exclusion criteria was as follows: 1) patient

scheduled to undergo eye surgery; 2) comorbid systemic or chronic illness; 3) comorbid ophthalmologic disease; 4) axial length more than the 24 ± 1.0 range and 5) refractive error greater than ± 3.00 diopters. The control group (n = 30) consisted of age- and gender-matched healthy subjects whose right eye were examined.

Detailed ophthalmological examinations were performed in all subjects. Visual acuity measurements, intraocular pressure measurements, slit lamp biomicroscopy and fundus examinations were performed to exclude co-existing diseases. The choroid and macular measurements were determined using EDI OCT (Spectralis-Ultra, 870 nm; Heidelberg Engineering Co., Heidelberg, Germany). Only the right eye measurements of each subject were retrieved for evaluation.

Enhanced-Depth-Imaging Optical Coherence Tomography

The enhanced-depth-imaging OCT device was operated by the same experienced technician and images were taken at noon in all subjects. The choroid was imaged using the device with eye tracking and image-averaging systems, as previously described [10]. The OCT device was pushed sufficiently close to the eye to obtain an inverted image. Each section was imaged using eye tracking, and 100 B-scans were averaged to improve the signal-to-noise ratio (SNR). Six-millimeter horizontal and vertical images that included the fovea were obtained. The choroidal thickness was defined as the vertical distance between the RPE and the choroidal-scleral interface. Two examiners, who were blinded to the study design, manually measured the choroidal thickness separately at 5 points. Vertical line scans were obtained to determine the central macular thickness (CMT) and subfoveal choroidal thickness (SFCT). The CT at nasal (N) and temporal (T) distances of 500 μm (N500 and T500, respectively) and 1500 μm (N1500 and T1500, respectively) from the central fovea were determined using this technique (Figure 1).

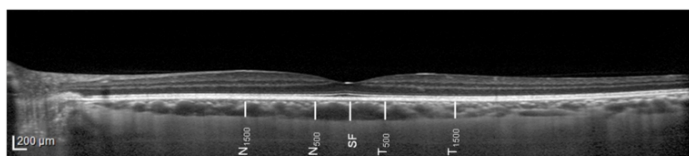


Figure 1. Demonstrative images for choroidal thickness measurements on EDI-OCT. Central macular thickness (CMT) and subfoveal choroidal thickness (SFCT). The CT at nasal (N) and temporal (T) distances of 500 μm (N500 and T500, respectively) and 1500 μm (N1500 and T1500, respectively) from the central fovea were determined using this technique.

Statistical analysis

Data analysis was performed using the SPSS for Windows 15.0 software package. The data are expressed using percentage values, or group mean and standard deviation values. The interexaminer reproducibility values were evaluated based on the intraclass correlation coefficients (ICCs). The t-test was used to compare continuous variables with normal distribution, and Mann-Whitney's U-test was used to compare non-

normally distributed continuous variables. The chi-square test was used for the comparison of discrete variables. Statistical significance was accepted when P value < 0.05.

Results

Thirty four subjects diagnosed with CTD from rheumatology clinic were included. The control group consisted of 30 subjects without systemic or localized diseases. The demographic characteristics of the subjects are shown in Table 1. There were no statistically significant differences between the CTD and control groups in terms of age distribution (P = 0.912). There were no statistically significant differences between the CTD and control groups in terms of gender distribution (P = 0.537). 23 subjects were females (67.35%) and 11 were males (32.35%). The average age of the subjects were 47.7 ± 19.2 years and for controls were 47.14 ± 17.5 .

Table 1. Baseline characteristics of the study groups

	CTD	Controls	P
Age (mean \pm SD), years	47.75 ± 19.2	47.14 ± 17.5	0.912
Gender (female/male)	23/11	20/10	0.537

Among the 34 subjects in the CTD group, 8 (23.52%) had Sjögren's syndrome, 9 (26.47%) had rheumatoid arthritis, 8 (23.52%) had systemic sclerosis, 5 (14.70%) could not be distinguished (undifferentiated type), 2 (5.88%) had Bechet's disease and 2 (5.88%) had systemic lupus erythematosus.

When the mean CMT was compared, the mean CMT of CTD subjects (219.2 μm) was thinner compared with the control group (225.5 μm), but this difference was not statistically significant (P = 0.239). The mean subfoveal CT (CTD: 278.5 μm , control: 299.0 μm ; P = 0.656); N500 (CTD: 255.7 μm , control: 273.2 μm ; P = 0.514); N1500 (CTD: 232.1 μm , control: 233.5 μm ; P = 0.954); T500 (CTD: 248.6 μm , control: 278 μm ; P = 0.267); and T1500 (CTD: 251.6 μm , control: 274.6 μm ; P = 0.312) were not significantly different. Central foveal and choroidal thickness measurement comparisons between patients with CTD and healthy controls are shown in Table 2. Although no statistically significant differences were found in all parameters, the CTD group tended to have a thinner CMT and decreased CT at all points of measurement.

Table 2. Central foveal and choroidal thickness measurement comparisons between patients with CTD and healthy controls

	CTD	Control	P
CFT	219.2 ± 16.6	225.5 ± 18.8	0.239
CT-Subfoveal	278.5 ± 84.0	291 ± 100.8	0.656
CT-Nasal500	255.7 ± 91.7	273.2 ± 89.7	0.514
CT-Nasal1500	232.1 ± 90.3	233.5 ± 74.8	0.954
CT-Temporal500	248.6 ± 91.4	278.0 ± 86.5	0.267
CT-Temporal1500	251.6 ± 84.0	274.6 ± 69.9	0.312

Discussion

With advances in OCT technology and software, detailed measurements of the choroid have become possible [13]. CT can be affected by various parameters, such as age, axial length and refractive errors [14,15]. Further, it has been shown that CT undergoes diurnal changes [10,16]. The choroid is affected by blood pressure and intraocular pressure changes, and exhibits an autoregulatory mechanism [17,18]. This rich vascular structure may affect the CT. Tanabe et al showed a significant correlation between choroid vein diameter and the thickness of the choroid [19]. Vance et al reported that phosphodiesterase-5 inhibitors, such as sildenafil citrate, determine an increase in CT due to their smooth muscle relaxant effects [20].

First researches tried to find out any correlation between choroidal thickness and possible microcirculatory diseases like diabetes or hypercholesterolemia. In a study by Wong et al, choroidal thickness was found to be thicker in the presence of hypercholesterolemia [21]. This study was limited by the cross-sectional study design, subjects were Chinese; hence, the results of this study could not address the issue of any ethnic differences in the choroidal thickness. Regatieri et al [22] found that the choroid was thinner among subjects with diabetic retinopathy. Diabetes, being another microcirculatory changes, may affect the choroid. In another interesting study Ayton et al. have shown choroidal thickness profiles in patients with retinitis pigmentosa [23]. Patients with retinitis pigmentosa had a thinner choroid than controls. Patients with poorer visual acuity or longer duration of symptoms tended to have thinner choroids.

Although no statistically significant differences were found in our study, the CTD group tended to have a thinner CMT and decreased CT at all points of measurement. A study by Ingegnoli et al in patients with systemic sclerosis evaluated the same parameters [24]. They have shown that CT decreased significantly at all points examined. A reduction in macular thickness was also found, but this difference was not considered statistically significant, which is consistent with our results. In current study, we evaluated patients diagnosed with CTD under remission stage at our rheumatology clinic. In our particular comment the difference depends on the fact that our cases were under remission. Despite the lack of statistical difference, there was a clear tendency for decrease in CT in patients with CTD. In general, however, CT measurements may differ depending on the technique or device used.

The macula is the most important part of the retina in terms of choroidal vascular perfusion because the macula lacks additional blood supply sources. In our study, we did not find statistically significant differences in CMT, but a decreasing trend in central foveal thickness was noted, similar to the results

of the study by Ingegnoli et al Impaired choroid circulation in systemic CTD has been confirmed earlier by studies that used fluorescein angiography [1,25]. Taylor et al found a reduction in the internal arteriolar elastic membrane in systemic sclerosis and argued that this could be linked to a lack of nerve support in the choroid and retinal vessels [26].

The choroid may behave differently in different diseases. Ankylosing spondylitis is a spondyloarthropathy that is classically considered outside the CTD spectrum. However, eye involvement occurs often and seems to be associated with the presence of HLA B27. Kola et al investigated posterior segment findings in patients with ankylosing spondylitis and emphasized that there were no significant differences between the patients with ankylosing spondylitis and the healthy group. The authors also noted that mean CT was higher in patients with ankylosing spondylitis compared with the healthy controls [27].

Duru et al investigated the choroidal thickness in 146 rheumatoid arthritis patients in the active phase [28]. This study showed that choroidal tissue was significantly thinner in patients with RA when compared with healthy controls. Altinkaynak et al evaluated choroidal thickness in patients with SLE [29] and found reduced choroidal thickness in the active phase of the disease. We also found thinner choroid in our patients, but the difference was not statistically significant. Our patients were all in the convalescence phase of the diseases and during this phase, choroidal involvement might have returned to normal. In this study, our primary goal was to make a comparison of choroidal thickness among various CTD in one study.

Limitations of this study include the relatively small number of patients. Moreover, there is a high variability of choroidal thickness measurements in normal subjects. We attempted to account for age and refractive error, which are the two most important parameters likely to influence choroidal thickness. A circadian influence was minimized by measuring patients only in the noon. However, other factors potentially influencing choroidal thickness measures, such as ocular perfusion pressure or corticosteroids and aldosterone levels, were not monitored. On the other hand, study groups were united under the same title but consisted of from different diseases, it could be effect the results.

As a result, we attribute the decreased CMT and CT in CTD to the reduction of choroidal perfusion. With the development of OCT imaging and software technologies, the CMT and CT measurements will emerge as predictive parameters for many systemic diseases. Our findings, indicating lower values for these parameters, even if we did not reach statistical significance, suggest that the measured variables may have diagnostic value in CTD.



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. Farkas TG, Sylvester V, Archer D. The choroidopathy of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Ophthalmol* 1972; 74: 875-86.
2. Serup L, Serup J, Hagdrup H. Fundus fluorescein angiography in generalized scleroderma. *Ophthalmic Res* 1987; 19: 303-8.
3. Allanore Y, Parc C, Monnet D, Brézin AP, Kahan A. Increased prevalence of ocular glaucomatous abnormalities in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1276-8.
4. Božić M, Senčanić PH, Spahić G, et al. Is nail fold capillaroscopy useful in normotensive and primary open angle glaucoma? A pilot study. *Curr Eye Res* 2010; 35: 1099-104.
5. Park HY, Park SH, Oh YS, Park CK. Nail bed hemorrhage: a clinical marker of optic disc hemorrhage in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1299-304.
6. Ushiyama O, Ushiyama K, Yamada T, et al. Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 204-7.
7. Parver LM. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye* 1991; 5: 181-5.
8. Cao J, McLeod S, Merges CA, et al. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 589-97.
9. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010; 29: 144-68.
10. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 496-500.
11. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, et al. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2173-6.
12. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG et al. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 325-9.
13. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 811-5.
14. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2173-6.
15. Agawa T, Miura M, Ikuno Y, et al. Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch* 2011; 249: 1485-92.
16. Brown JS, Flitcroft DJ, Ying GS, et al. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5-12.
17. Reiner A, Li C, Del Mar N, Fitzgerald ME. Choroidal blood flow compensation in rats for arterial blood pressure decreases is neuronal nitric oxide-dependent but compensation for arterial blood pressure increases is not. *Exp Eye Res* 2010; 90: 734-41.
18. Kiel JW. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1994; 58: 529-43.
19. Tanabe H, Ito Y, Iguchi Y, Ozawa S, Ishikawa K, Terasaki H. Correlation between cross-sectional shape of choroidal veins and choroidal thickness. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55: 614-9.
20. Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2011; 31: 332-5.
21. Wong IY, Wong RL, Zhao P, Lai WW. Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2013; 33: 423-8.
22. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32: 563-8.
23. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41: 396-403.
24. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, et al. ACUTE study group; ACUTE study group. Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: the acute study. *Microvasc Res* 2015; 97: 31-6.
25. Grennan DM, Forrester J. Involvement of the eye in SLE and scleroderma. A study using fluorescein angiography in addition to clinical ophthalmic assessment. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 152-6.
26. Taylor R, Gupta A, Herrick A, Kwartz J. Ocular manifestations of scleroderma. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 292-304.
27. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 22: 43-8.
28. Duru N, Altinkaynak H, Erten Ş, et al. Thinning of choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis unrelated to disease activity. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 24: 246-53.
29. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 8: 1-7.

To cite this article: Güngüneş A, Çelik K, Şahin M, Özbek M, Çakal E, Çakır E, Yıldırım İS, Delibaşı T. Kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve lipid parametrelerinin subklinik hipotiroidili hastalardaki düzeyi. Turk J Clin Lab 2016;7(3): 65-71.

■ Original Article

Kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve lipid parametrelerinin subklinik hipotiroidili hastalardaki düzeyi

Levels of fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and lipid parameters as a cardiovascular risk factor in subclinical hypothyroid patients

Aşkın GÜNGÜNEŞ^{1a}, Kudret ÇELİK², Mustafa ŞAHİN³, Mustafa ÖZBEK⁴, Erman ÇAKAL⁴, Evrim ÇAKIR⁴, İsmail Safa YILDIRIM², Tuncay DELİBAŞI⁴.

¹Kırıkkale Üniveristesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale,

²SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara,

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara,

⁴SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Subklinik hipotiroidi hafif orta tiroid yetmezlik durumudur. Kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili bir durumdur. Dislipidemi ve koagülasyonla ilgili parametrelerdeki değişiklikler subklinik hipotiroidide potansiyel olarak ateroskleroz gelişiminden sorumlu olabilir. Bu çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalar ile kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve lipid parametreleri bakımından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yeni tanı almış 44 subklinik hipotiroidili hasta ve kontrol grubu olarak ise bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 44 kişi çalışmaya alındı. Sigara ve alkol kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Serbest tiroid hormonları normal sınırlarda iken serum TSH değerinin 4 mIU/L'den büyük olması subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı. Vaka ve kontrol grubu fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve lipid parametreleri bakımından birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Vaka grubunda fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,042$, sırasıyla). Vaka grubunda ortalama TSH düzeyi 6,3 mIU/L olup TSH düzeyine göre alt gruplar incelendiğinde fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve total kolesterol bakımından TSH değeri 6-10 mIU/L arasında olan grupla 10 mIU/L 'dan büyük olan grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,283$, $p = 0,140$, $p = 0,283$, sırasıyla).

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonuçları fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve total kolesterol düzeylerinin subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu gösterdi. Bu faktörler, subklinik hipotiroidi varlığında artmış ateroskleroz riskine katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi fibrinojen, C-reaktif protein, kolesterol, ateroskleroz, subklinik bozukluklar

Corresponding Author: Dr. Aşkın Güngüneş, Kırıkkale Üniveristesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone:+90 505 492 10 53 e-mail: askn79@yahoo.com

Received 16.02.2016, accepted 20.03.2016

doi. 10.18663/tjcl.34283

This paper was presented as a poster in "32. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 2010: 13-17 Ekim, P198"

ABSTRACT

Aim: Subclinical hypothyroidism is defined as mild thyroid failure and it is associated with an increase in cardiovascular risk. The changes in the parameters related to dyslipidemia and coagulation may potentially contribute to the development of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. In this study, we aimed to investigate the difference between the subclinical hypothyroid patients and the control group in terms of fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and lipid parameters as a cardiovascular risk factor.

Material and Methods: The participants of this study were 44 newly-diagnosed subclinical hypothyroid patients. The control group was composed of 44 healthy subjects with no specific disease. Smokers and alcohol consumers were not included in the study. Serum TSH level greater than 4 mIU/L was defined as subclinical hypothyroidism while free thyroid hormones within normal limits. The patient and the control group were compared in terms of fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and lipid parameters.

Results: Fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and total cholesterol levels in the patient group were found statistically higher than those of the control group ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.042$, respectively). The average TSH level was 6.3 mIU/L in the patient group. When the sub-groups were examined according to their TSH levels in terms of fibrinogen, high sensitive CRP and total cholesterol, we observed no statistically significant difference between the group with TSH level between 6-10 mIU/L and the group with TSH level higher than 10 mIU/L ($P = 0.283$, $P = 0.140$, $P = 0.283$, respectively).

Conclusion: The results of this study showed that, in the subclinical hypothyroid patients fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and total cholesterol levels were statistically higher than those of the control group. These factors may contribute to increased atherosclerosis in subclinical hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism, fibrinogen, C-reactive protein, cholesterol, atherosclerosis, subclinical disturbances

Giriş

Subklinik hipotiroidi, serum TSH düzeyindeki ılımlı artışla birlikte serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal olduğu hafif orta tiroid yetmezlik durumudur [1,2]. Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarının major hedef dokularından biridir [3,4]. Tiroid hormon eksikliğinde artmış ateroskleroz riskinin varlığı yapılan otopsisler ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durumun bir kısmı hiperkolesterolemiye özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) artışına bağlı olabilir [5,6]. Dahası sistemik vasküler rezistans artışına bağlı meydana gelen diyastolik hipertansiyon, artmış arteriyel sertlik, endotelial disfonksiyon, koagülasyon parametrelerindeki değişimler ve C-reaktif proteinin (CRP) artmış düzeyleri aşikar ve muhtemelen de subklinik hipotiroidide kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerdir [6,7]. Fibrinojen, multifonksiyonel kompleks bir glikoproteindir. Fibrinojen ve kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki mevcuttur [8-10]. Subklinik hipotiroidi varlığında fibrinojen ve diğer koagülasyon parametrelerinde bazı değişikliklerin olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir [11-13]. Bu çalışmanın amacı, subklinik hipotiroidi tanısı almış ve henüz tedavi başlanmamış hastalar ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu, kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olabilecek fibrinojen, yüksek duyarlılıklı CRP (Hs CRP) ve lipid parametreleri bakımından karşılaştırmak ve gruplar arasında bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran 44 subklinik hipotiroidili hasta ve kontrol grubu olarak da herhangi bir yakınması olmayan, tiroid fonksiyonları normal olan sağlıklı 44 birey çalışmaya dahil edildi. Subklinik hipotiroidili hastalar yeni tanı almış ve bu nedenle henüz tedavi başlanmamış vakalar arasından seçildi. Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı olanlar ve gebeler ile sigara, alkol kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olgulardan metabolik durumlarının tespiti amacıyla hemogram, kan şekeri, üre, kreatinin, transaminazlar, lipid parametreleri, anti-TG (anti-Tiroglobulin antikor), anti-TPO (anti-Tiroid peroksidaz antikor), serbest tiroid hormonları (ST3 ve ST4), TSH, Hs CRP ve fibrinojen için 10-12 saatlik açlığın ardından sabah 08:00 - 08:30 arası venöz kan örneği alındı. Parametreler Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Fibrinojen, SysmaxCa 1500 cihazı kullanılarak indirekt olarak ölçülürken, 170-400 mg/dl arası değerler normal olarak kabul edildi. Serum total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserid (TG) değeri Roche (RocheDiagnosticsGmbH, D- 68298 Mannheim) Hitachi modüler analitik sistemi kullanılarak, enzimatik kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Serum LDL değeri ise Freidewald formülü ile hesaplandı. CRP

ölçümleri DadeBehring'in BN II cihazında yüksek duyarlılık olarak immünelometrik yöntemle gerçekleştirildi, tiroid hormonları Roche' nin (RocheDiagnosticsGmbH, D- 68298 Mannheim) Modular Analytics E 170 cihazıyla electrochemiluminescenceimmünassay yöntemiyle çalışıldı. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvar ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0,4-4,0 mIU/ml, ST3: 1,8- 4,2 pg/ml, ST4: 0,8- 1,9 ng/dl arasında ise normal kabul edildi. Subklinik hipotiroidi varlığı serum TSH değerinin 4,0 mIU/ml'den büyük ve ST3 ve ST4 değerinin normal sınırlarda olması ile belirlendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uyumlu şekilde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen bireylerin hepsi bilgilendirilmiş onay formunu imzaladılar.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) olarak nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortancalar yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak incelendi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda Fibrinojen ve Hs CRP üzerinde etkili olan veya etkili olabilceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerini incelemek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Her bir değişkene ilişkin regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve önemlilik düzeyleri saptandı. Fibrinojen ve HsCRP düzeyleri normal dağılmadığı için doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm değerleri kullanıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Vaka grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($P = 0,003$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($P = 0,042$) kadınların vaka grubunda erkeklerin ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda bulunduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik veriler

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=44)	Vaka Grubu (n=44)	P
Yaş (yıl)	30,8 \pm 9,7	39,2 \pm 15,4	0,003 ^a
Cinsiyet			0,042 ^b
Kadın	30 (%68,2)	38 (%86,4)	
Erkek	14 (%31,8)	6 (%13,6)	

^aStudent's t testi, ^bPearson Ki-Kare testi

Gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, ST3, ST4 ve HDL ortalamaları ile TG ve LDL ortancaları istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $P = 0,118$, $P = 0,183$, $P = 0,882$, $P = 0,646$, $P = 0,601$, $P = 0,189$ ve $P = 0,079$). Vaka grubunun platelet, açlık kan şekeri (AKŞ), TSH ve TK düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla $P = 0,004$, $P < 0,001$, $p < 0,001$ ve $P = 0,042$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hemogram, tiroid fonksiyonları ve lipid parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=44)	Vaka Grubu (n=44)	P
Hb (g/dl)	14,0 \pm 1,5	13,5 \pm 1,6	0,118 ^a
Htc (%)	40,6 \pm 4,2	39,4 \pm 4,3	0,183 ^a
Platelet (x103/ μ l)	245 (151–333)	276,5 (156–552)	0,004 ^b
AKŞ (mg/dl)	82,6 \pm 10,4	91,0 \pm 10,1	$< 0,001$ ^a
ST3 (pg/ml)	3,3 \pm 0,7	3,4 \pm 0,7	0,882 ^a
ST4 (ng/dl)	1,3 \pm 0,2	1,3 \pm 0,6	0,646 ^a
TSH (mIU/ml)	1,7 (0,6–4,2)	6,3 (4,1–30,1)	$< 0,001$ ^b
TG (mg/dl)	96,5 (42–430)	121 (46–260)	0,189 ^b
TK (mg/dl)	158,5 (110–260)	178,5 (113–298)	0,042 ^b
LDL (mg/dl)	93,3 (50–182)	108,6 (50–199)	0,079 ^b
HDL (mg/dl)	47,7 \pm 8,9	46,7 \pm 9,7	0,601 ^a

^aStudent's t testi, ^b Mann Whitney U testi

Vaka grubunun Fibrinojen düzeyi ve Hs CRP düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($P < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Fibrinojen ve Hs CRP değerlerinin gruplar arasında dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=44)	Vaka Grubu (n=44)	P
Fibrinojen (mg/dl)	286 (120–370)	347,5 (198–910)	$< 0,001$ ^a
Hs CRP (mg/l)	0,8 (0,2–8,7)	2,7 (0,2–18,0)	$< 0,001$ ^a

^aMann Whitney U testi

Yaş ile fibrinojen arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyon saptandı ($\rho = 0,227$ ve $P = 0,034$). Kadınların ortanca fibrinojen düzeyi 323 (198–910) mg/dl iken erkeklerin fibrinojen ortancası 247 (120–390) mg/dl olup erkeklere göre kadınların fibrinojen düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha büyük idi ($P < 0,001$).

Vaka grubu içerisinde TSH düzeyi 6 ile 10 mIU/ml arasında olan alt grup ile TSH düzeyi 10 mIU/ml'den büyük olan alt grup arasında fibrinojen, Hs CRP, TG, TK, LDL ve HDL düzeyleri istatistiksel olarak benzer idi (sırasıyla $P = 0,283$, $P = 0,140$, $P = 0,974$, $P = 0,283$, $P = 0,314$ ve $P = 0,265$) (Tablo 4).

Tablo 4. Fibrinojen, Hs CRP ve lipid parametrelerinin vaka grubu içerisinde TSH 6-10 mIU/ml arasında olan grup ile TSH >10 mIU/ml olan grup arasında dağılımı

Değişkenler	TSH 6-10 mIU/ml arası	TSH >10 mIU/ml	P
Fibrinojen (mg/dl)	312,5 (198–910)	347,5 (278–706)	0,283 ^a
Hs CRP (mg/l)	2,2 (0,2–6,7)	4,2 (0,8–18,0)	0,140 ^a
TG (mg/dl)	119 (46–260)	113,5 (64–208)	0,974 ^a
TK (mg/dl)	170 (136–284)	185 (113–298)	0,283 ^a
LDL (mg/dl)	99,8 (76,8–199)	115 (67–163)	0,314 ^a
HDL (mg/dl)	44,9 ± 11,2	50,1 ± 10,0	0,265 ^b

^aMann Whitney U testi, ^bStudent's t testi

Tek değişkenli test istatistikleri sonucunda fibrinojen üzerinde anlamlı etkiye sahip olan vaka olmak, yaşın ilerlemesi ve kadın cinsiyet faktörü ile fibrinojen üzerinde etkili olabileceği düşünülen TK ve LDL'nin fibrinojen üzerindeki çoklu etkileri incelendiğinde diğer koşullar sabit bırakıldığında kontrole vaka olmanın fibrinojen düzeyini istatistiksel anlamlı olarak artırmaya devam ettiği saptandı. Benzer şekilde erkeklere göre kadın faktörünün de fibrinojen düzeyini istatistiksel anlamlı olarak artırmaya devam ettiği görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları (Fibrinojen için)				
Bağımsız Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	P	%95 Güven Aralığı (B)	
Gruplar (Vaka)	0,173	0,004	Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0,002	0,424	0,057	0,290
Cinsiyet (Kadın Faktör)	0,236	< 0,001	-0,003	0,007
TK	0,000	0,869	0,103	0,368
LDL	-0,001	0,809	-0,003	0,004
			-0,005	0,004

Tartışma

Subklinik hipotiroidi, kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili bir durumdur. Dislipidemi, hipertansiyon, artmış metabolik sendrom prevalansı, endotelial disfonksiyon, insülin rezistansı, artmış karotis intima media kalınlığı, hiperkoagülabilité ve oksidatif stres bu hastalardaki kardiyovasküler risk artışının muhtemel nedenleri arasındadır [14-17].

Tiroid hormonları LDL reseptörünü aktive ederek LDL degradasyonunu stimüle eder [18]. Aşık hipotiroidizm LDL reseptör sayısında azalma ile birlikte karaciğerde LDL klirensini azaltır ve hiperkolesterolemi ve LDL düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Ayrıca, hipotiroidizm kolesterol ester transfer protein (CETP) ve hepatik lipaz aktivitesinde azalmaya neden olur, HDL düzeyleri normal veya artmış bulunur. CETP ve özellikle hepatik lipaz aktivitesinin azalması kolesterol esterlerinin HDL (2) den VLDL ve IDL ye taşınmasında

azalmaya neden olur. Ayrıca HDL (2) den HDL (3) olan taşınma işlemi de azalır. Dahası, hipotiroidizm plazma kolesterollerinin oksidasyonunu artırır [19]. Hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitelerindeki azalma hipotiroidizm varlığında gözlenen dislipoproteineminin patogenezinde rol oynayan önemli faktörlerdendir [20]. İlaveten, bir diğer çalışmada tiroid hormonunun LDL reseptör sentezinin transkripsiyonel aktivatörü olan sterol regulatory element binding-protein-2 (SREBP-2) molekülünü direk olarak regüle ettiği gösterilmiştir. Nükleer SREBP-2 düzeyinde azalmaya neden olan durumlar veya ilaçlar hiperkolesterolemiye neden olabilir [21]. Subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid hormon düzeyleri normal iken sadece TSH düzeylerinde artış olduğundan tek başına TSH yüksekliğinin hiperkolesterolemi gelişiminde direk rolü olabileceği düşünülüyor [22]. Nitekim TSH reseptörlerinin tiroid follikül hücreleri dışında lenfositler, testis, böbrek, beyin, adipoz doku ve fibroblastlar gibi diğer birçok ekstra tiroidal dokuda bulunduğu biliniyor. İn vitro olarak TSH'nin, kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktazın transkripsiyonel aktivitesini CAMP/PKA/CREB yolağı (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein) aracılığıyla indüklediği [23], aynı zamanda cerrahi olarak tiroid bezi çıkarılan ratlara TSH verilmesinin serum TK düzeylerini artırdığı in vivo olarak gösterilmiştir [23].

Subklinik hipotiroidi genel olarak TSH düzeylerine göre hafif (4-10 mIU/ml) ve ciddi (> 10 mIU/ml) olmak üzere sınıflandırılır [24]. Subklinik hipotiroidi varlığında dislipidemi sıklıkla TSH düzeyi > 10 mIU/ml olan vakalarda gözlenmekle birlikte hafif subklinik hipotiroidili (TSH düzeyi < 10 mIU/ml) vakalarda da anormal lipid düzeylerinin varlığını gösterir bazı çalışmalar mevcuttur [25,26]. İlaveten TSH düzeyindeki 1 mIU/ml'lik artışın bile TG, TK ve LDL düzeyinde artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [27].

Çalışmamızda vaka grubunda lipid parametreleri içinde yalnızca TK düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bununla birlikte, vaka grubunda ortalama TSH değeri 6,3 mIU/ml olup vaka grubu içerisinde TSH değeri 6 ile 10 mIU/ml arasında olan alt grup ile TSH değeri 10 mIU/ml'den büyük olan alt grup arasında TG, TK, LDL ve HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılmış başka bir çalışmada, bizim verilerimizle uyumlu olacak şekilde serum TK düzeyinin subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir [28].

Levotiroksin tedavisinin subklinik hipotiroidili hastalarda lipid düzeyleri üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları heterojen olmakla birlikte özellikle TSH düzeyi > 10 mIU/ml olan vakalarda tedavinin etkinliği gösterilmiştir. İlaveten, TSH düzeyi < 10 mIU/ml olan vakalarda da levotiroksin tedavisinin lipid profili üzerinde anlamlı düzeltmelere yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur [15,29,30].

Fibrinojenin aterogenezde rol oynadığını düşündürür birçok bulgu mevcuttur [31-35]. Fibrinojen ve kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişkinin olduğu yapılan prospektif, epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve meta analizlerle gösterilmiştir [8-10]. PRIME çalışmasında, klasik risk faktörlerinin koroner kalp hastalığı için %25'lik risk artışına neden olduğu gözlenirken fibrinojenin tek başına %30'luk risk artışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir [35]. Strong Heart Study'de koroner arter hastalığının klinik kanıtlarına sahip olmayan erişkinlerde, fibrinojen düzeylerinin daha sonra gelişebilecek kardiyovasküler olaylar ve hedef organ hasarını konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak ön görmede etkili olduğu saptanmıştır [36,37]. Ayrıca akut koroner sendromlu hastalarda artmış troponin ve fibrinojen düzeylerinin kötü klinik gidişle ilişkili olduğu tespit edilmiştir [38]. Başka bir çalışmada ise miyokard infarktüsünün (MI) akut fazı esnasında ölçülen fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler ölüm veya yeni MI gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [39].

Subklinik hipotiroidide fibrinojen ve diğer koagülasyon parametrelerinde bazı değişikliklerin olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Bir çalışmada TSH değeri orta derecede yüksek olan kadınlarda düşük D-dimer düzeyleri ile birlikte, alfa-2 anti plasmin aktivitesi ve t-plasminojen aktivatör inhibitör antijen düzeyinde yükseklik saptanmıştır [11]. Başka bir çalışmada ise faktör VII aktivitesi ve faktör VII aktivitesi / faktör VII antijen oranı ötiroid kontrollerine göre subklinik hipotiroidili (TSH > 6 mIU/ml) kadınlarda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur [12]. Cantürk ve ark. ise, subklinik hipotiroidiler de kontrol grubuna göre fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör antijen ve faktör VII düzeyinde yükseklik, antitrombin III aktivitesinde ise düşüklük olduğunu gösterdiler [13]. Bir diğer çalışmada benzer şekilde subklinik hipotiroidi varlığında fibrinojen düzeyleri daha yüksek saptanmıştır [40]. Tüm bu veriler, subklinik hipotiroidili hastalarda potansiyel olarak ateroskleroz gelişiminde fibrinojen ve koagülasyon parametrelerindeki değişikliklerin de rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalar ve kontrol grubu arasında fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında, vaka grubunun fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar Cantürk ve ark. yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile uyumlu idi [13]. Erkeklerle kadınlarda fibrinojen düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Bizim bulgularımızla uyumlu olacak şekilde fibrinojen düzeylerinin kadın cinsiyette erkeklere göre daha yüksek olduğu önceki bir çok çalışmada rapor edilmiştir [35,41-43].

Çalışmamızda yaş ile fibrinojen düzeyleri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyon saptandı. Bulgularımıza benzer şekilde ileri yaş ve artmış fibrinojen

düzeyleri arasında ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir [44,45].

İlaveten, çalışmamızda Hs CRP düzeyleri subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrole grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu sonuçla benzer şekilde, subklinik hipotiroidizmin düşük düzeyde inflamasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [46]. Yakın zaman önce yapılan bir diğer çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda kontrole göre diyastolik kan basıncı, TK, LDL, ve Hs CRP düzeyleri anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur [47]. Sharma ve ark. yaptıkları çalışmada ise, Hs-CRP, lipoprotein a, TK ve LDL düzeylerinin subklinik hipotiroidili hastalarda kontrole kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir [48]. Benzer olarak, Kventy ve ark. çalışmalarında da düşük düzeyde inflamasyonun göstergesi olarak Hs-CRP düzeyleri subklinik hipotiroidizm varlığında yüksek bulunmuştur [49]. Yine yakın zaman önce yayınlanan bir diğer çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda kontrole kıyasla TK, LDL, TG düzeyleri yüksek bulunmuş, HDL düzeyi ise anlamlı oranda düşük bulunmuş, ilaveten TSH düzeylerinin inflamatuvar parametreler (IL-6, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı) ile pozitif korelasyon gösterdiği ve vaka grubunda anlamlı oranda yüksek olduğu rapor edilmiştir [50].

Çalışmamızın sonuçlarına göre vaka grubunun ortalama TSH değeri 6,3 mIU/ml olup, vaka grubu içerisinde TSH değeri 6 ile 10 mIU/ml arasında olan alt grup ile TSH değeri 10 mIU/ml'den büyük olan alt grup arasında fibrinojen, Hs CRP, TG, TK, LDL ve HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Mevcut literatüre bakıldığında subklinik hipotiroidili hastalarda TSH düzeyi > 10 mIU/ml ise levotiroksin tedavisi genellikle önerilmekle birlikte TSH düzeyi < 10 mIU/ml olduğunda tedavinin ek yararı veya taşıdığı riskler konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, TSH yüksekliğinin derecesi, progresif TSH yüksekliği, guatr varlığı, anti-tiroid antikörlerin varlığı, hastanın tercihi, genç yaş, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı veya mevcut koroner kalp hastalığı, sigara, dislipidemi, bipolar bozukluk, depresyon, gebelik veya gebe kalma isteği, çocukluk çağı ve adölesan dönem, infertilite ve ovulatuvar disfonksiyon gibi faktörlerin varlığı hafif subklinik hipotiroidili hastalarda (TSH < 10 mIU/ml) levotiroksin tedavisi lehinedir [51].

Sonuç olarak, çalışmamızda subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre fibrinojen, Hs CRP ve TK düzeylerinin anlamlı oranda daha yüksek bulunması subklinik hipotiroidizm varlığında artmış ateroskleroz riskine bu faktörlerin katkısını destekler niteliktedir.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.



Kaynaklar

1. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
2. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
4. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
5. Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 1985; 6: 432-40.
6. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438-44.
7. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24: 1-13.
8. Iacoviello L, Vischetti M, Zito F, Donati MB. Genes encoding fibrinogen and cardiovascular risk. *Hypertension* 2001; 38: 1199-203.
9. Turek S, Rudan I, Smolej-Narancić N, et al. A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population (the First Croatian Health Project). *Coll Antropol* 2001; 25: 77-96.
10. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1477-82.
11. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 732-7.
12. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 131-7.
13. Cantürk Z, Cetinarıslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003; 13: 971-7.
14. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-5.
15. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, Mcmillan C, Weaver J. The beneficial effect of l-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1715-23.
16. Liu D, Jiang F, Shan Z, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 134-8.
17. Baumgartner C, Blum M, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14058.
18. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 887-9.
19. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-93.
20. Valdemarsson S, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Reversal of decreased hepatic lipase and lipoprotein lipase activities after treatment of hypothyroidism. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 423-8.
21. Shin DJ, Osborne TF. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem* 2003; 278: 34114-8.
22. Sun X, Sun Y, Li WC, et al. Association of Thyroid-stimulating Hormone and Cardiovascular Risk Factors. *Internal Medicine* 2015; 54: 2537-44.
23. Tian L, Song Y, Xing M, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology* 2010; 52: 1401-9.
24. Pearce S, Brabant G, Duntas L, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215-28.
25. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
26. Boekholdt S, Titan S, Wiersinga W, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 404-10.
27. Bindels A, Westendorp R, Frolich M, Seidell J, Blokstra A, Smelt A. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 1999; 50: 217-20.
28. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 670-5.
29. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1533-8.
30. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-106.
31. Tsakadze N L, Zhao Z D, D'Souza S E. Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 101-8.
32. Hicks RC, Gollidge J, Mir-hasseine R, Powel JT. Vasoactive effects of fibrinogen on saphenous vein. *Nature* 1996; 379: 818-20.

33. Retzinger G, Deangelis A P, Patuto S J. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic phases. Functionality of the bound protein and biological implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 19: 1948-57.
34. Lou XJ, Boonmark NW, Horrigan FT, Degen JL, Lawn RM. Fibrinogen deficiency reduces vascular accumulation of apolipoprotein(a) and development of atherosclerosis in apolipoprotein(a) transgenic mice. *Proc. Natl Acad Sci* 1998; 95: 12591-5.
35. Reinhart W H. Fibrinogen-marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003; 8: 211-6.
36. Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P, et al. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction, Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. *The PRIME study. Atherosclerosis*, 2003; 166: 103-9.
37. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, et al. Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2003; 145: 467-74.
38. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, et al. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: the strong heart study. *Hypertension* 2001; 38: 1068-74.
39. Gil M, Zarebinski M, Adamus J. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina. *Int J Cardiol* 2002; 83: 43-6.
40. Bennermo M, Held C, Hamsten A, et al. Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Int Med* 2003; 254: 244-50.
41. Cakal B, Cakal E, Demirbaş B, et al. Homocysteine and fibrinogen changes with L-thyroxine in subclinical hypothyroid patients. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 431-5.
42. Vorster H H. Fibrinogen and women's health. *Thromb Research* 1999; 95: 137-54.
43. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601-9.
44. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 780-8.
45. Wilkerson W R, Sane D C. Aging and thrombosis. *Sem Thromb Hemost* 2002; 28: 555-68.
46. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K . Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52: 89-94.
47. Rajendra KC, Khatiwada S, Deo Mehta K, Pandey P, Lamsal M, Majhi S. Cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: a case control study in Nepalese population. *J Thyroid Res* doi: 10.1155/2015/305241.
48. Sharma R, Sharma TK, Kaushik GG, Sharma S, Vardey SK, and Sinha M. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors. *Clin Lab* 2011; 57: 719-24.
49. Kvetny J, Heldgaard P. E, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol* 2004; 61, 232-8.
50. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on subclinical hypothyroidism and its association with various inflammatory markers. *J Clin Diagn Res.* 2015;9: BC04-6.
51. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 12-23.

■ Original Article

Sigara bırakma polikliniğine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri ve sigara bağımlılık şiddetleri

Sociodemographic characteristics and cigarette addiction severity of the patients admitted to smoking cessation clinic

Şadiye Visal BUTURAK^{1a}, Nesimi GÜNAL², Gamze ÖZÇİÇEK¹, Hatice ÖZDEMİR REZAKI¹, Orhan Murat KOÇAK¹, Aslıhan GÜNEŞ KIRICI³, Mehmet KABALCI⁴, Koray DURAL², Berkant ÖZPOLAT²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale

³Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁴Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Sigara bağımlılığı çevre ve genetik etkilerin bir arada rol oynadığı karmaşık bir davranıştır. Sigara bırakma hizmetleri açısından Türkiye günümüzde dünyada lider ülkelerden birisi olsa da bu alanda yeterli çalışma yoktur. Biz bu çalışmada bağımlılık şiddeti ile cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, stresör varlığı, ailede bağımlılık gibi çeşitli değişkenlerin ilişkisi olduğu hipotezini doğrulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı ve Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı tarafından yürütülen sigara bırakma polikliniğine Ocak 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran 99 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hasta takip formları incelenmiş ve Fagerström testi puanlarına göre çalışmaya dahil edilen hastalar bağımlılık şiddeti açısından ağır olan ve olmayan içiciler olarak iki gruba ayrılmıştır.

Bulgular: Bağımlılık şiddeti açısından cinsiyetler ve eğitim düzeyi karşılaştırıldığında ağır içi grupta; kadın oranının daha yüksek ($P < 0,001$) ve eğitim düzeyi düşük olanların oranlarının ($P = 0,016$) daha fazla olduğu saptandı. Ailede sigara ya da alkol bağımlılığı olanların sigaraya başlama yaşı anlamlılığa yakın derecede daha erkendi ($P = 0,05$).

Sonuç: Sigara bağımlılığı aile öyküsünde sigara ya da alkol bağımlılığı bulunanlarda daha erken yaşlarda başlayan, kadınlarda daha ağır bağımlılığa neden olabilen bir hastalıktır ve sigara ile mücadelede bağımlılık ve şiddetine etki eden faktörler için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Fagerström Testi, nikotin bağımlılığı

Corresponding Author ˆ: Dr. Şadiye Visal Buturak, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone: 0090 318 444 40 71 E-mail: visalbuturak@hotmail.com

Received 23.03.2016, accepted 11.04.2016

doi: 10.18663/tjcl.05665

ABSTRACT

Aim: Tobacco dependence is a complex behavior in which a combination of environmental and genetic factors play a role. Although, Turkey is one of the leading countries in terms of smoking cessation programs, there are few studies in this area. In this study, we aimed to verify the hypothesis that, variables such as gender, educational level, marital status, presence of stressors had an effect on addiction severity.

Material and Methods: Ninety-nine patients admitted to quit smoking clinic executed by Departments of Psychiatry and Thoracic Surgery between January 2012 and January 2013 included in this retrospective study. After surveying the outpatient follow-up forms, the patients were divided into two groups as heavy and non-heavy smokers according to Fagerström test results.

Results: Women ratio and low educational level ratio were higher ($P < 0,001$ and $P = 0,016$, respectively), when comparing gender and educational level in terms of dependence severity. The time for starting smoking in patients with a family history of tobacco and alcohol dependence was almost significantly earlier ($P = 0,05$).

Conclusions: Tobacco dependence is starting in early ages in patients with a family history of tobacco and alcohol dependence and is more severe in women. Further studies are needed to investigate factors affecting tobacco dependence and its severity for a more efficient tobacco control.

Key Words: Cigarette, Fagerström test, nikotin addiction

Giriş

Dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden biri olan sigara bağımlılığı her yıl dünyadaki 10 ölümden birinden sorumludur [1]. Gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde sigara bağımlılığı ile olan savaş giderek artmaktadır. Ülkemizde de buna dair çalışmalar mevcuttur. Birçok ülkede bu çalışmaların sonuçları çok da yüz güldürücü değildir. Sigaraya tekrar başlama oranları yüksektir [2]. Çünkü bir çalışmada nikotinin bağımlılık yapma potansiyelinin başka maddelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [3].

Son 30 yılda tütün karşıtı politikaların ve tütünün zararları hakkında farkındalığın artması sayesinde özellikle gelişmiş ülkelerde tütün tüketiminde azalma görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise tütün tüketiminde artış görülmektedir ve günümüzde dünya üzerinde en fazla tütün tüketimi ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır [2]. Ülkemizde 1983-2000 yılları arasında sigara üretimi üzerindeki devlet tekelinin kalkması ve çok uluslu tütün endüstrisinin reklam ve pazarlama faaliyetleriyle birlikte sigara kullanımında %80 oranında artış görülmüştür. Ülkemiz, 1996 yılında "Tütün mamullerinin zararlarının önlenmesine dair kanun"un yürürlüğe girmesi ile başlayan ve günümüze kadar gelen süreçte tütün kontrolü konusunda dünyadaki en etkili ülkelerden biri olmuştur. Ancak, ülkemizde hala 20 milyon civarında tütün bağımlısı olduğu ve yılda yaklaşık 100-150 bin kişinin sigara içimine bağlı hastalıklar nedeniyle öldüğü düşünülmektedir [3].

Birçok ülkede tütünün en yaygın kullanılan formu sigaradır [2]. Tütün karşıtı mücadelede en önemli uygulamalardan biri olan sigara bırakma hizmetlerinden, sigara içenlerin sadece %5 kadarı faydalanabilmektedir [3]. Her ne kadar tedavide başarı oranı düşük olsa da Türkiye'nin sigara bırakma hizmetleri konusunda da dünyada lider ülkelerden biri olduğu ve 2008-2012 yılları arasında sigara içme oranını %13,4 azalttığı gösterilmiştir [4].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında başlattığı girişimde etkili bir tütün kontrolü programı için ilk strateji tütün kullanımı ve tütün kontrol uygulamalarının izlenmesidir [3]. Tüm bu tütünle ilgili savaşa rağmen çalışmalar tütünün çok güçlü bir bağımlılık yaptığını [5] ve bağımlılarının %70'inin tedavi sonrası ilk 6 ay içinde tekrar sigaraya başladığını göstermiştir [6]. Yaş, cinsiyet ve meslek ve başka etkenlerin sigara içme sıklığı üzerine etkileri dünya üzerinde bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Sigara bağımlılığı şiddeti üzerine cinsiyet, eğitim durumu, gibi faktörlerin etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcut olsa da Türkiye'de bu etkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek çalışmalar çok yetersizdir [2].

Biz de bu çalışmada sigara bağımlılık şiddeti ile çeşitli sosyodemografik (cinsiyet, eğitim düzeyi, gibi) ve klinik (ek alkol bağımlılığı, ailede bağımlılık varlığı, stresör faktörler, bırakma girişimi gibi) verilerin ilişkisi olduğu hipotezini sınamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Örneklem

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı ve Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı altında yürütülen sigara bırakma polikliniğine Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edilmiştir. Bu retrospektif klinik çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Tarafımızca hazırlanan bir takip formu ile takip edilen hastalar çalışmaya alınmışlardır. Hastaların tanıları ve ek psikiyatrik hastalıkları DSM-IV' e göre yapılandırılmış klinik görüşme [7,8] ile konulmuştur. Hastalara sigara bırakma polikliniğinde rutin olarak Fagerström testi uygulanmıştır. Bu test puanlarına göre çalışmaya dahil edilen hastalar ağır sigara içicisi ve ağır olmayan sigara içicisi olarak iki gruba ayrılmıştır.

Ölçüm Araçları

Hasta Takip Formu: Tarafımızca hasta takibinde kullanılmak üzere hazırlanmış ve sigara bırakma polikliniğinde rutin olarak kullanılmaktadır. Hastanın yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum gibi sosyodemografik verileri ile sigaraya başlama yaşı, eşlik eden bedensel hastalık, daha önce bırakma girişimi, ailede sigara ve alkol bağımlılığı öyküsü, stres faktörü gibi klinik bilgileri içeren bir formdur. Öğretim durumu açısından okuryazar, ilköğretim, ortaokul, lise, üniversite mezunu kişilerin sayısı az olduğu için hastalar lise ve üstü mezunu olanlar ve lise altı mezunu olanlar olarak gruplandırıldı.

DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I): SCID-I DSM-IV Eksen-I bozukluklarını saptamak için geliştirilmiştir [7]. SCID-I'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Çorapçioğlu ve ark. [8] tarafından yapılmıştır.

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi: Fagerström ve ark. [9] tarafından geliştirilen ve bağımlılığı belirlemeyi amaçlayan 6 sorudan oluşan ve düzeyi 'çok az', 'az', 'orta', 'yüksek' ve 'çok yüksek' olarak belirleyen bir testtir. Ülkemizde 1997 yılından beri kullanılmaktadır [10]. Çalışmaya dahil edilen hastalar bu ölçekten 7 ve üstü puan almışlarsa ağır sigara içicisi grubuna dahil edilmişlerdir.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri yapılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli verilerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem T test kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma için toplam 99 hasta dosyası tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 40 (%40,4)'ı kadın, 59 (%59,6)'u erkekti. Çalışmaya katılan kadınların ortalama yaşı $37,62 \pm 8,82$, erkeklerin ortalama yaşı $41,02 \pm 14,11$ idi. Kadın ve erkekler arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($P = 0,14$). Sigaraya başlama yaşı kadınlarda ortalama $19,95 \pm 5,26$ iken erkeklerde $18,81 \pm 5,90$ idi. Kadınlar ve erkekler arasında sigaraya başlama yaşı açısından anlamlı fark yoktu ($P = 0,33$). Ağır sigara içici grup ve ağır olmayan sigara içici grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, ağır sigara içici grupta kadınların oranının daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında yeterli sayıda boşanmış ve birlikte yaşayan kişi olmadığı için hastalar medeni durumlarına göre evli ve birlikte yaşayanlar evli, bekar ve boşanmış olanlar ise bekar olarak sınıflandırıldı. Ağır sigara içici olanlar ve olmayanlar arasında medeni durum oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında eğitim oranları açısından anlamlı fark bulundu (Tablo 1). Eğitim düzeyi ortaokul ve altı olanların 19'u kadın 12'si erkek, lise ve üstü olanların 21'i kadın 47'si erkekti. Cinsiyet oranları açısından eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2 = 8,177$ $df = 1$ $P = 0,004$). Hastalar deneme sayısı göz ardı edilerek sigarayı bırakma girişimi olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayrıldı. Gruplar arasında daha önce sigarayı bırakmayı deneme oranları açısından anlamlı fark mevcut değildi. İki grup arasında bedensel hastalık, psikiyatrik hastalık, intihar girişimi, stres faktörü varlığı ve ailede sigara içme öyküsü açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 1). Cinsiyetler arasında psikiyatrik hastalık oranları açısından fark yoktu ($\chi^2 = 2,051$ $df = 1$ $P = 0,152$).

Tablo 1. Ağır içici ve ağır içici olmayan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması

Değişken	Ağır sigara içicisi olanlar	Ağır sigara içicisi olmayanlar	χ^2	df	P	
Cinsiyet	Kadın	26	14	16,863	1	<0,001
	Erkek	14	45			
Medeni durum	Evli	35	44	2,470	1	0,116
	Bekar	5	15			
Eğitim oranları	Lise altı	18	13	5,846	1	0,016
	Lise ve üstü	22	46			
Bedensel hastalık	Var	20	26	0,337	1	0,561
	Yok	20	33			
Psikiyatrik hastalık varlığı	Var	8	6	1,802	1	0,179
	Yok	32	52			
Sigarayı bırakmayı deneme	Var	21	31	0,000	1	0,997
	Yok	19	28			
Ailede sigara içme öyküsü	Var	27	38	0,042	1	0,838
	Yok	13	20			
Stres faktörü varlığı	Var	26	31	1,515	1	0,218
	Yok	14	28			
İntihar	Var	4	3	1,515	1	0,218
	Yok	36	56			

Ağır sigara içici ve ağır olmayan sigara içici grupları arasında başlangıç yaşı açısından anlamlı fark yoktu ($P = 0,840$). Ailesinde sigara bağımlılığı ve alkol kullanım öyküsü olanların sigaraya başlangıç yaşı olmayan gruba göre anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı ($P = 0,035$, $18,41 \pm 5,01$, $20,96 \pm 6,35$; sırasıyla). Lise ve üstü olanlar ve lise altı olanların başlangıç yaşları arasında fark yoktu ($P = 0,792$). Bedensel hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında sigaraya başlangıç yaşı açısından anlamlı fark bulunamadı ($P = 0,383$). Psikiyatrik hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında başlangıç yaşı açısından anlamlı fark mevcut değildi ($P = 0,137$). Alkol kullanımı olan ve olmayanların sigaraya başlangıç yaşı arasında anlamlı fark saptanmadı ($P = 0,423$).

Tartışma

Ağır sigara içici olanlar ile ağır sigara içici olmayanlar arasında sosyodemografik ve başlangıç yaşı gibi hastalıkla ilişkili klinik bilgilerin karşılaştırıldığı bu çalışmada ağır sigara içicisi olma oranlarının kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ağır sigara içici grupta eğitim seviyesinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bir diğer önemli sonuç ise ailede alkol ve madde kullanımı öyküsü olanlarda sigaraya başlama yaşının anlamlı olarak daha düşük olmasıdır.

Bu retrospektif taramada sigara bırakma polikliniğine erkeklerin başvuru oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum literatürde yer alan erkeklerde sigara içmenin kadınlara oranla daha yüksek olduğu bilgisiyle açıklanabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erkeklerin yaklaşık olarak kadınlardan 3 kat daha fazla sigara kullandığı saptanmıştır [11]. Yine tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan başka bir çalışmada sigara içen öğrenciler arasında kadın erkek oranının yaklaşık 1/3 olduğu saptanmıştır [12]. Ancak bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak kadın erkek oranı 7/10'dur. Bunun nedeni eğitim düzeyi düşük olan grupta kadın oranının daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte bu veri kadınlarda eğitim düzeyi arttıkça sigara içme oranının artışına dair bilgi ile uyumlu değildir. Bu farklılık eğitim düzeyi düşük ve eğitim düzeyi yüksek olan gruptaki kadın sayısının birbirine yakın olması ile açıklanabilir. Bir diğer faktör de hastaların 3. basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastalar arasından seçilmiş olması olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sigaraya başlama yaşı literatürde sigaraya başlama açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen ortalama başlangıç yaşı olan 15-25 yaş ile uyumludur [13,14].

2013 yılında yapılan bir çalışmada daha düşük sosyoekonomik gruplardaki erkeklerin yüksek sosyoekonomik gruplardaki erkeklerden daha fazla sigara içtiği, kadınlardaki sıklığın ise tam tersi olduğu gösterilmiştir [15]. Dünya sağlık örgütünün

verilerine göre tüm dünyada erkeklerde sigara içme oranı %47 iken kadınlarda %12'dir [16].

Çalışmada ağır sigara içicisi grupta kadın oranının anlamlı derecede erkeklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızdan farklı sonuçlar tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır. Çelebkolu ve ark. [11] yaptığı çalışmada ağır sigara içiciliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yokken Şengezer ve ark. [17] yapmış olduğu çalışmada erkeklerin bağımlılık derecelerinin kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç eğitim düzeyi düşük olan grupta kadınların oranının anlamlı derecede daha yüksek olması ile açıklanabilir. Bir başka açıklama da literatürde yer alan kadınların nikotin ve psikostimülan ilaçların ödüllendirici etkilerine daha duyarlı olmaları olabilir [14,18].

Yine çalışmalarda sigara içme şiddeti ile çalışmaya dahil edilen kişilerin yaşları arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır [19]. Bizim grubumuzda da ortalama yaş $39,64 \pm 12,31$ iken kadınların ortalama yaşı $37,62 \pm 8,82$ olarak saptanmıştır.

Çalışmada ailesinde alkol ya da sigara kullanım öyküsü olanların sigaraya başlangıç yaşı anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Sigara bağımlılığının diğer tüm bağımlılıklar gibi genetik geçişle ilgili olduğuna dair literatürde veriler bulunmaktadır. Genetik etiyojolojiye bağlı hastalıkların daha erken yaşta başladığı bilinmektedir [20]. Tüm bu veriler ailesinde herhangi bir madde bağımlılığı öyküsü olan grupta sigaraya başlangıç yaşının daha düşük olmasını açıklayabilir.

Yine çalışmada eşlik eden psikiyatrik hastalığı olanlar ve olmayanlar ile daha önce intihar girişimi bulunanlar ve bulunmayanlar arasında anlamlı fark bulunmaması diğer başka çalışmalarda da gösterilmiştir [21]. Yine çalışmada bedensel hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında sigara içme şiddeti açısından anlamlı fark olmamasının nedeni sigara bağımlılığının ne kadar güçlü olduğunun bir göstergesi olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları, retrospektif olması, tedaviye yanıt ve tedaviye yanıt üzerine etkilifaktörlerin değerlendirilememesidir. Sigara bağımlılığı erken yaşta başlayan özellikle de aile öyküsünde sigara ya da alkol bağımlılığı bulunanlarda daha da erken yaşlarda başlayan, bedensel hastalığa rağmen devam ettirilen, kadınlarda bile ciddi derecede bağımlılığa neden olabilen bir hastalıktır. Nikotin ağır derecede bağımlılığa, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen bir maddedir. Sigara bağımlılığı ile savaşmada bağımlılığı ve şiddetini etkileyen faktörlerle ilgili daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmaların yapılmasında fayda var gibi görünmektedir.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.



Kaynaklar

1. World Health Organization, Management of Substance Abuse Team (2014). Global status report on alcohol and health, 2014. ([http:// apps.who.int/iris/ bitstream/ 10665/112736/1/9789240692763_ eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1))
2. Öztoprak SD, Günay T. Sağlık açısından toplumsal cinsiyet ve tütün kontrolü. *Turk J Public Health* 2013; 11: 197-206.
3. Bilir N. Türkiye tütün kontrolünde dünyanın neresinde? *Tur Toraks Der* 2009; 10: 31-4.
4. WHO Regional Office for Europe (2013). Status report on alcohol and health in 35 European countries. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe ([http://www.euro.who.int/ data/ assets/ pdf_file/ 0017/ 190430/ Status Report on Alcohol and Health in 35 European Countries.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0017/190430/Status_Report_on_Alcohol_and_Health_in_35_European_Countries.pdf), accessed 21 March 2014).
5. Kandel D, Chen K, Warner LA, Kessler RC, Grant B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend* 1997; 44: 11-29.
6. Hughes J. Nicotine-related disorders. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (eds.). 8th ed. Philadelphia USA : Lippincott, Williams & Wilkins; 2006: 1257-64.
7. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington: American Psychiatric Press; 1997.
8. Çorapçıoğlu A, Aydemir O, Yıldız M, Esen A, Koroglu E. DSM-4 Eksen 1 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme. Ankara: Hekimler yayın Birliği; 1999.
9. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159-82.
10. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ Ç, Bayram NG, Uysal Ö, Yılmaz V. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: Reliability in A Turkish Sample and Factor Analysis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52: 115-21.
11. Çelepkolu T, Atli A, Palancı Y, ve ark. Sigara kullanıcılarında nikotin bağımlılık düzeyinin yaş ve cinsiyetle ilişkisi: Diyarbakır örnekleme. *Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41: 712-6.
12. Yengil E, Çevik C, Demirkıran G, Akkoca AN, Özler GS, Özer C. Tıp fakültesi öğrencilerinin sigara içme durumu ve sigara ile ilgili tutumları. *Konuralp Tıp Dergisi* 2014; 6: 1-7.
13. Turgut T, Deveci F, Altuntaş E, Muz MH. Elazığ'da lise ve dengi okul öğretmenlerine uygulanan sigara anketi sonuçları. *Solunum Dergisi* 2001; 3: 295-9.
14. Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology* 2002; 164: 121-37.
15. Hassoy H, Ergin I, Kunst AE. Socioeconomic inequalities in current daily smoking in five Turkish regions. *Int J Public Health* 2014; 59: 251-60.
16. World Health Organisation Report on the Global Tobacco Epidemic, The Mpower package. 2008 Erisim adresi: [www.who. int/tobacco/mpower](http://www.who.int/tobacco/mpower). 15.04.2009.
17. Şengezer T, Sivri F, Dilbaz N, Sunay D. Ankara ili Yenimahalle ilçesinde birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran bireylerde tütün bağımlılığı ve ilişkili risk faktörleri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2014; 18: 42-8.
18. Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am J Psychiatry* 1988; 145: 41-5.
19. Kaptanoğlu AY, Polat G, Soyer M. Marmara Üniversitesi öğrencilerinde ve öğretim üyelerinde sigara alışkanlığı ve durağan maliyet ilişkisi. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi* 2012; 2: 119-25.
20. Chenoweth MJ, Sylvestre MP, Contreras G, Novalen M, O'Loughlin J, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 and tobacco dependence throughout adolescence and in young adult smokers. *Drug Alcohol Depend* 2016; 158: 139-46.
21. Transkanen A, Vuolteenaho H, Koivumäki H, Hintikka J, Jaakkola J, Lehtonen J. Smoking and Depression among Psychiatric Patients. *Nord J Psychiatry* 1999; 53: 45-8.

■ Review

Meniere Hastalığı

Meniere's Disease

Serkan TURSUN¹, Gökçe ŞİMŞEK^{2a}, Nuray BAYAR MULUK²

¹Yaşam Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara,

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

ÖZ

Meniere hastalığı idiyopatik semptomatik endolenfatik hidrops olarak da bilinen, epizodik spontan vertigo atakları, fluktuasyon gösteren işitme kaybı, kulakta dolgunluk/basınç hissi ve tinnitus ile karakterize bir iç kulak hastalığıdır. Hastalığın başlama yaşları sıklıkla 50-60 yaşlarıdır. Hastalığın teşhisinde anamnez ve spesifik odyometrik testlerden yararlanılır. Kesin tanısının konulması ancak histopatolojik inceleme ile mümkün olduğundan günümüzde halen tanısı zor koyulan hastalıklar arasındadır. Tedavi hastaların büyük kısmında medikaldir ve hastalara psikolojik desteğin eklenmesi önerilir. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Bu derlemede Meniere hastalığının patogenezi, fizyolojisi, semptomatolojisi, tanı ve tedavi şekilleri ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: Meniere hastalığı, vertigo, patofizyoloji, tanı, tedavi.

ABSTRACT

Meniere's disease, also known as idiopathic symptomatic endolymphatic hydrops, is an inner ear disease characterized by spontaneous vertigo attacks, fluctuating hearing loss, ear fullness/pressure sensation and tinnitus. Age of onset is often 50-60 years. History and specific audiometric investigations are used in the diagnosis. As definitive diagnosis is only possible with the histopathological examination, nowadays Meniere's disease is currently placed among the diseases whose diagnosis is difficult. In the majority of patients, treatment is medical and additional psychological support is recommended. Surgical treatment may be considered in patients who don't respond to medical therapy. In this review, pathogenesis, physiology, symptomatology, diagnosis and treatment of Meniere's disease will be discussed.

Key words: Meniere's disease, vertigo, pathophysiology, diagnosis, treatment.

Corresponding Author *: Dr. Gökçe ŞİMŞEK, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, 71450 Yahşihan/Kırıkkale, TURKEY

Phone: +90 05062417502, e-mail: drgokcesimsek@hotmail.com

Received 27.01.2016, accepted 15.02.2016

doi. 10.18663/tjcl.65909

Giriş

Meniere hastalığı baş dönmesinin en sık sebepleri arasındadır. Bu sebeple 1. ve 2. basamak tedavi merkezlerine baş dönmesi ile başvuran birçok hastanın vertigosunun altında henüz tanı konmamış Meniere hastalığı yatabilmektedir. Hastalığın seyirinde epizodik vertigo atakları ve fluktuasyon (dalgalanma) gösteren sensörinöral işitme kaybı sıkça görülür ancak hastalık tanısını koyduran 4 ana semptomun (vertigo, işitme kaybı, tinnitus, kulakta dolgunluk) oluşması yıllar alabilir. Böylelikle Meniere tanısının konulması yıllara yayılabilir. Bazen de hastalar sıklıkla Meniere teşhisi konulmuş olarak başvurabilmektedirler. Toplumda sıkça görülen baş dönmesinin başlıca sebebi olan Meniere hastalığının tedavi ve takibinde aile hekimlerine de önemli görevler düşmektedir. Bu bölümde Meniere hastalığı, semptom ve bulguları, teşhis yöntemleri ve hastalığa tedavi yaklaşımları anlatılacaktır.

Tanım

Meniere hastalığı, fluktuasyon gösteren sensorinöral işitme kaybı, ataklar halinde vertigo, tinnitus, kulakta dolgunluk ve basınç hissi ile karakterize bir iç kulak hastalığıdır.

Tarihçe

Meniere hastalığı, ilk kez 1861 yılında Prosper Meniere tarafından tanımlanmıştır. Fakat hastalığın etyopatolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. İlk tanımlamada hastalık "apoplektik serebral konjesyon" olarak tarif edilmiş, daha sonra 1926'da Portman tarafından endolenfatik hidropsa ikincil olduğu ileri sürülmüştür. 1938 yılında Hallpike ve Cairns tarafından endolenfatik hidropsun histolojik bulguları saptanmıştır. Kimura ve Schuknecht 1965 yılında Gine domuzlarının endolenfatik kanal ve keselerini tahrip ederek deneysel hidrops elde etmişlerdir. Aynı yıllarda Dohlman hayvan deneylerinde endolenfatik enjeksiyon yaparak Meniere benzeri durum yaratmışlardır [1,2].

İnsidans

Meniere hastalığı en sık baş dönmesi yapan hastalıklardan biridir. Hastalığın sıklığıyla ilgili çeşitli raporlar mevcuttur ancak insidansının binde 0,5-7,5 arasında olduğu düşünülmektedir [2]. Beyaz ırkta ve kadınlarda bir miktar daha fazla (1,3:1) rastlanmaktadır [3]. Her iki kulak da eşit olarak etkilenilmektedir [4,5]. Hastalık yaş ile birlikte giderek artış göstermekte ve sıklıkla 4 ile 7. dekatlar arasında görülmektedir [5]. Meniere hastalığının çocuklarda görülme olasılığı çok azdır. Ancak hastalığın ortaya çıkışı ve seyri erişkinlerle benzerdir [6].

Etyopatogenez

Meniere hastalığının temelinde yatan ana patoloji endolenfatik hidropstur [7]. Endolenfatik hidrops, endolenfin endolenfatik aralıkta birikmesi, zar yapılarını germesi ve endolenfatik aralığı perilenfatik aralık lehine genişletmesidir. Endolenf miktarında artış olması iki yolla mümkündür:

- 1- Endolenf üretiminde artış
- 2- Endolenf emiliminde azalma

Bugün için en çok kabul görmüş teori endolenf emiliminde azalmayla oluşan endolenf birikimidir. Fakat endolenf emilimini bozan ve endolenfin birikmesini sağlayan faktörlerin neler olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bugüne kadar öne sürülen nedenler arasında viral enfeksiyonlar, diyet, genetik, vasküler faktörler, iyon dengesindeki değişiklikler, immün mekanizmalar, glikoprotein mekanizmasındaki değişiklikler sayılabilir [8-11].

Endolenfatik hidropsun sebep mi sonuç mu olduğu konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Paparella ve ark. Meniere hastalığına sahip hastaların postmortem temporal kemik incelemelerinde endolenfatik hidropsa rastlamışlardır. Ancak hayatı boyunca hiç Meniere semptomları oluşmamış kişilerin temporal kemik incelemelerinde de hidrops bulgularının saptanmış olması ilginçtir [12].

Endolenfin membranöz labirente birikmesi ve artan sıvı miktarı ile membranöz labirente genişleme meydana gelir. Bu genişleme endolenfatik basınç artışına ve membranöz labirentin çeşitli yerlerinde yırtılmalara neden olur. Bunun sonucunda perilenfatik aralığa K⁺dan zengin endolenf akımı meydana gelir ve baş dönmesi atağı ortaya çıkar. Yırtılan membranın iyileşmesiyle beraber tekrar endolenf ve perilenf iyon dengesi sağlanır ve baş dönmesi atakları sona erer.

Semptomlar

Meniere hastalığında 4 ana kardinal bulgu vardır. Bunlar:

- 1- Spontan epizodik vertigo atağı
- 2- Fluktuasyon (dalgalanma) gösteren sensörinöral işitme kaybı
- 3- Pulsatil tinnitus
- 4- Kulakta dolgunluk ve basınç hissi

Meniere tanısı için 4 ana bulgunun görülmesi gerekmektedir beraber bu bulguların hepsini birarada görmek her zaman mümkün olmayabilir. Bazen bir bulgu öncelik kazanır, aylar hatta yıllar sonra diğer bulgular ilkinin takip eder ve Meniere tanısı vertigonun yıllar içindeki seyriyle konulabilir.

Vertigo; hastaların en sık başvuru nedenidir. Çok tipik olarak postür ve aktiviteden bağımsız olarak her an ortaya çıkabilir. Bazen hastalar baş dönmesi öncesinde bir aurdan bahsedebilir ancak bu nadirdir. Birçok vakada baş dönmesi aniden ve çok şiddetli olarak başlar. Ataklar bazen hastayı uykudan uyandırabilir. Hasta ayakta duramaz, oturamaz, yatar pozisyona geçer. Vertigo yatay düzlemde, rotatuar tiptedir ve çok hafif ataklar dışında hemen her zaman solukluk, soğuk terleme, baygınlık hissi, bulantı ve kusma vertigoya eşlik eder. Baş dönmesi nöbetler halinde gelir. Ataklar sırasında şuur kaybı görülmez, hasta tam olarak oryantedir ve nörolojik defisit görülmez. Parestezi, diplopi, şuur kaybı, kuvvet kaybı, paralizi ve dizartri gibi nörolojik bozukluklar oluşmaz. Nöbetlerin süresi birkaç dakika ile 24 saati geçmez. 24 saatten fazla süren şiddetli baş dönmesinde endolenfatik hidropstan başka nedenler aranmalıdır. Nöbetlerin sayısı hastalığın başlangıç yıllarında yılda 1-2 nöbetle sınırlı iken hastalık ilerledikçe zaman içinde nöbetlerin sayısı yılda 6-11'i bulur.

Pozisyonel vertigo yalnızca krizler sırasında değil, ataklar arasında da görülebilir. Belirgin ataklar arasında sadece birkaç saniye süren, hasta tarafından “boşluğa düşme hissi” şeklinde tarif edilen kısa denge kayıpları olabilir.

Hastaların %2'sinde Tumarkin krizi adı verilen bilinç kaybı olmaksızın düşme atakları görülebilir (drop atak) ve bilinç kaybı olmadığı için sıklıkla konversiyonla karıştırılır [13]. Bunun nedeni akut olarak ortaya çıkan utrikulo-sakküler disfonksiyondur [14]. Hasta yere doğru itildiğini ya da çekildiğini hisseder. Hastalarda fazla objektif bulgu saptanmaz.

Meniere hastalığında görülen diğer bir baş dönmesi biçimi de Lermoyez sendromudur. Reissner membranının aşırı gerilmesine bağlı olarak tinnitus, işitme kaybı, kulak dolgunluğu ve basınç hissi giderek artar. Membranın yırtılmasıyla endolenf perilenfatik aralığı doldurur ve vestibüler sinir liflerini irrite ederek baş dönmesi krizlerini başlatır. Nöbetle birlikte tinnitus kaybolur ve işitme geri döner. Bu sebeple bu tip nöbetlere “işittiren baş dönmesi” de denmektedir.

İşitme kaybı; Meniere hastalığında sıklıkla sensörinöral tipte olup fluktuasyon ve progresyon göstermesi en önemli özelliğidir. Aşırı sese karşı hassasiyet sıklıkla eşlik eder. Hastalığın erken evrelerinde tek taraflı ve alçak frekansları tutan bir işitme kaybı vardır. Hastalar günler içerisinde ve hatta bazen aynı gün içerisinde bile işitme seviyelerinde değişiklik olduğunu ifade ederler. Ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde işitme kaybı oturur ve düz bir odyogram haline dönüşür ve fluktuasyonlar kaybolur. İşitme kaybı genellikle eskimiş olgularda ortalama 55-60 dB civarındadır. Total işitme kaybı çok nadir olmakla beraber yapılan çalışmalarda Meniere hastalığında bu orana %2 olarak rastlanmıştır [15].

Hastalar diplakuziden yani aynı perdedeki bir sesin her iki kulakta farklı algılandığından şikayet ederler. Meniere hastalığında diploakuziye %43 oranında rastlanmaktadır [15]. Yüksek seslere intolerans hatta bazen ağrı bulunabilir. İşitme ve vestibüler fonksiyon bozuklukları hastalığın başlangıç döneminde daha fazla görülürken, hastalık ilerledikçe artan işitme kaybı ve tinnitus hastanın sosyal aktivitesini daha fazla etkiler hale gelecektir [15].

Tinnitus; Meniere hastalığında aşırı miktarda ve işitme kaybıyla beraber seyredildiği gibi aralıklı veya devamlı olabilen bir bulgudur. İşitme kaybı alçak frekanslarda olduğunda tinnitus daha şiddetlidir ve hastalar tarafından çağıldama, gürleme şeklinde tarif edilir. Nonpulsatildir, karotise baskı ile değişmez. Kriz sırasında artış gösterir. Tinnitus bazen Meniere'de ilk semptom olarak karşımıza çıkar, diğer belirtiler yılar sonra oluşur. Bazen de ilk vertigo krizi ile birlikte başlayıp kesintisiz devam edebilir.

Tinnitus şiddetine göre 3 değişik şekilde görülebilir:

Grade I: Yalnızca sessiz ortamda duyulan tinnituslar

Grade II: Normal çevre gürültüsünde duyulan, çalışma ve konuşma sırasında kaybolan tinnituslar

Grade III: Her koşulda duyulan ve hastanın yaşamını kötü şekilde etkileyen tinnituslar

Tinnitus varlığı endolenfatik hidrops için patognomonik değildir.

Kulakta dolgunluk ve basınç hissi; her olguda görülmeyebilir. Daha çok işitme kaybı ve tinnitusa eşlik eden bir bulgudur. Kriz sırasında hasta bu dolgunluğu kulak dışında baş ve boyun bölgelerinde hissedebilir. Bazen hastalarda vertigonun habercisi olabilen bir aura bulgusudur. Dolgunluk hissi birkaç saat hatta bazen haftalarca sürebilir.

Tanı

Hastalığın tanısında en önemli adım, ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Akut vertigo atağı sırasında gelen hastadan detaylı bir anamnez almak mümkün olmayabilir. Bu dönemde hasta sıklıkla gözünü bile açamaz, ışıktan rahatsız olur, bulantı ve kusması mevcuttur. Bu durumda hastanın yakınlarından kısaca anamnez alıp, hastaya parenteral tedavi verilir. Tedavisi bittikten ve hasta nispeten rahatladıktan sonra anamnez kısmına geçilebilir. Yine sık yaşadığı baş dönmesi nedeniyle KBB, nöroloji, fizik tedavi, beyin cerrahisi, kardiyoloji, psikiyatri gibi birçok branş hekimine muayene olmuş, pek çok öneri ve tedavi görmüş olabilir. Bu şekilde çok kez doktora gelmiş, endişeli ve bıkkın hastadan da yararlı bir öykü almak zor olabilir. Bu gibi durumlarda hasta 1-2 kelimelik cevaplar verecek şekilde sorgulanmalıdır. Bu sorgulamadan sonra hastaya sorunu için yeterli bir yorum- tartışma fırsatı tanınmalıdır. Hastaların sıklıkla yakınmaları vertigodur. Bunu işitme kaybı, tinnitus, kulakta dolgunluk ve baş ağrısı takip eder. Daha az sıklıkla yükses sestten rahatsız olma ve diploakuzi şikayeti mevcuttur. Anamnezde öncelikle ana şikayetten başlanarak diğerlerine doğru ilerlenilir.

Vertigo: İlk baş dönme atağının ne zaman olduğu, daha sonraki atakların arasında ne kadar süre olduğu, baş dönmesi ataklarının süresi, hareket etmekle şiddetlenme gösterip-göstermediği, bulantı-kusmanın varlığı, dengesizlik-bilinç kaybı- bulanık görme- el ve ayaklarda güç kaybı olup olmadığı, etraftaki cisimlerde ya da kendisinde dönme olup-olmadığı, yukarı- aşağı- yana itilme ve düşmeler (drop atak) olup olmadığı, stres- alerji- anksiyete ve benzeri tetikleyici nedenler olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Tipik olarak hastalarda en az 20 dakika süren çok şiddetli baş dönmesi, bulantı, kusma atağı mevcuttur. Ancak bu durum daha öncede belirtildiği üzere 24 saati geçmez. Bazen hastalar baş dönmesi atağının süresini günler ve haftalar şeklinde tarif ederler. Anamnezde bu kısmı iyi analiz etmek gerekir. Gerçek vertigo, baş dönmesinin en şiddetli fazı birkaç saat sürer, fakat sonrasında hastada dengesizlik, halsizlik, bulutların üstünde yürüme, kafada boşluk hissi olur. Hastalar bu şikayetlerini de katarak süreyi uzun belirtirler. Gerçek kriz sırasında hasta hareket etmekten korkar ve kıpırdamaz. Atağın şiddetli evresi geçtikten sonra yavaş yavaş hareket etmeye başladığını belirtecektir.

İşitme kaybı: İşitme kaybının ne zamandır olduğu, işitme kaybında ilerleme veya dalgalanma olup olmadığı, baş dönmesi atağına eşlik edip etmediği, kaybın ani mi yoksa yavaş yavaş mı geliştiği sorulmalıdır. Bazen ani işitme kaybı

olabilir ve perilenfatik fistül ile karşılaşabilir. Meniere hastalığında vertigo ataklarını takiben işime kaybı belirgin şekilde artar, ancak şart da değildir. Kaybın tek ya da çift taraflı olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Tinnitus: Ne zamandan beri olduğu, baş dönmesi ataklarına eşlik edip etmediği, şiddeti ve frekansı, tinnitusun doğası-karakteri- özelliklerinin neler olduğu, tek ya da çift taraflı olduğu sorulmalıdır. Tinnitus genellikle sabit olmakla beraber Meniere ataklarından önce ve kriz sırasında artış gösterir.

Hastalara anamnezde yüksek sestten rahatsızlık varlığı, seslerin yankılanarak, çift kaynaktan çıkıyormuş gibi duyulması (diploakuzi) sorgulanmalıdır. Kulakta dolgunluk Meniere hastalarının hepsinde görülmesinde varlığı oldukça spesifiktir. Bu sebeple mutlaka sorgulanmalıdır.

Semptomların anamnezinden sonra hastanın almış olduğu tedaviler, bu tedavilerle baş dönmesinde azalma olup olmadığı sorulmalıdır. Ailede Meniere hastalığının varlığı öğrenilmelidir. Hastaların %20'sinde pozitif aile öyküsü vardır. Meniere hastalığı başlamadan önce geçirilmiş kafa travması, kırık, şiddetli infeksiyonlar, kulak infeksiyonları, sifiliz, metabolik yada sistemik bir hastalık varlığı sorulmalıdır.

Anamnezden sonra kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır. Meniere hastalığının otoskopik muayenesi doğaldır. Timpan membran intakttır.

Fizik muayene ile beraber yardımcı tanı yöntemlerinin de yapılması gerekmektedir. Sadece Meniere şüphesi olan hastada değil, baş dönmesi ile başvuran her hastadan odyolojik tetkik istenmelidir. Bunların içinde en sık istenen ve yapılması en kolay olan saf ses odyometrisidir. Özellikle alçak frekanslarda olan bir sensörinöral işitme kaybının varlığı Meniere hastalığı için tipik bir bulgudur. Dış kulak yoluna sıcak-soğuk hava verilerek yapılan kalorik testlerde, etkilenen kulakta bir paralizi mevcut olduğundan, o tarafta kalorik yanıtlarda azalma saptanır. Elektrokokleografide SP/AP'nin (sumasyon potansiyelinin aksiyon potansiyeline oranı) 0,5'in üzerinde olması Meniere hastalığı için patognomiktir. Elektrofizyolojik testlerden üst işitme yollarını test eden işitsel beyin sapı cevapları (ABR) genellikle normaldir. Gliserol (dehidratasyon) testi pozitifdir. Ayrıca akustik nörinom gibi serebellopontin köşe tümörlerinde de ilk başvuru anında baş dönmesi, tinnitus ve işitme kaybı olabilmektedir. Bu tarz köşe patolojilerini ekarte etmek için mutlaka kulak MR görüntüleme istenmelidir. Otojik sifiliz gibi durumların ayırıcı tanısı içinde serolojik testler yapılabilir.

Amerikan Otolaringoloji- Baş-Boyun Cerrahi Akademisi (AAO-HNS) 1995 yılında Meniere hastalığının tanı kriterlerini yayınlamıştır [16]. Bu kriterlere göre hastalığın 4 çeşit tanısı mevcuttur.

1- Kesin Meniere hastalığı:

Meniere hastalığında bulunan 4 ana bulgunun yanı sıra histopatolojik olarak da endolenfatik hidropsun gösterilmiş olması gerekmektedir.

2- Tanımlanmış Meniere hastalığı:

20 dakika ve daha uzun süre ve en azından iki kez meydana gelmiş vertigo atağı

En azından 1 kere belgelenmiş sensörinöral işitme kaybı

Hasta kulaklarda çınlama ve işitme kaybı

Diğer nedenler ekarte edilmiş.

3- Muhtemel Meniere hastalığı:

Tek bir vertigo atağı

En azından 1 kere belgelenmiş sensörinöral işitme kaybı

Hasta kulakta çınlama ve işitme kaybı

Diğer nedenler ekarte edilmiş.

4- Olası Meniere hastalığı:

Meniere tipi epizodik baş dönmesi (en az 20 dakika süren, horizontal ve/veya roratar nistagmus ile birlikte)

Belgelenmiş bir işitme kaybı olmadan ya da fluktuasyon gösteren veya sabit sensörinöral işitme kaybı, belirgin baş dönmesi olmadan süregelen dengesizlik hali

Diğer nedenler ekarte edilmiş.

Tedavi

Meniere hastalığına yaklaşımlar; medikal tedavi, diyet önerileri/ tavsiyeler, vestibüler rehabilitasyon ve cerrahi tedavi olarak sınıflandırılabilir. Medikal tedaviyi akut atağın tedavisi ve atakların önlenmesi için yapılan profilaktik tedavi yaklaşımları olarak iki ayrı basamakta incelemek mümkündür. Genel olarak akut atak tedavisinin yaklaşımı tüm vertigo tiplerinde benzerdir. Vertigonun medikal tedavisi bölümünde tedavi seçenekleri detaylı anlatılmıştır. Cerrahi tedavi kısmında ise cerrahi yöntemler isim olarak verilmiş, cerrahi teknik detayları anlatılmamıştır.

1. Medikal tedavi

Akut vertigonun medikal tedavisi

İlk kez Meniere atağı ile karşılaşan hasta büyük bir panik içerisinde. Hastada genellikle bir ölüm korkusu mevcuttur. Bu nedenle öncelikle hekimin hastaya hastalığı hakkında açıklayıcı ve güven telkin edici bilgiler vererek hastanın paniğini azaltması gerekir. Akut vertigonun tedavisindeki amaç hastayı mümkün olduğunca kısa sürede baş dönmesinden ve beraberinde görülen bulantı-kusma gibi vejetatif semptomlardan kurtarmaktır. Bunun için de en etkili ve en çok kullanılan ilaçlar vestibüler supresanlar ve antiemetiklerdir.

Akut atak sırasında ilk tercih edilecek ilaç bir antihistaminik olan dimenhidrinattır. Diğer etkili bir vestibüler supresan ise diazepamdır. Her iki ilaç da hem parenteral hem oral yoldan kullanılabilir. Genel olarak akut atak tedavisinde hızlı etkisi nedeniyle parenteral yol öncelikli tercih edilir. İdame tedavi de oral olarak devam edilir.

Meniere ataklarının önlenmesi (profilaksi)

Diüretikler: Tüm dünyada Meniere hastalığının tedavisinde en çok kullanılan farmakolojik ajandır. Diüretikler iç kulakta sıvı

dengeğini deęiřtirebilecekleri, endolenf miktarını dūřurerek hidropsu cōzebilecekleri dūřūnūlmūřtur. Bu grup iēerisinde en sık kullanılan ise tiazid grubu diūretiklerdir. Karbonik anhidraz inhibitōrleri grubundan asetazolamid de Meniere hastalığıının tedavisinde kullanılan diūretiklerdir. Bu ilaēlar renal tūbūlde sodyum-hidrojen deęiřimini azaltarak diūrez saęlarlar ancak tiazid diūretikler kadar uzun etkili deęillerdir. Ayrıca asetazolamidin beyin omurilik sıvısı üretimini azaltıcı etkisi de mevcuttur.

Vazodilatōrler: Meniere hastalığı etyopatogeneğinde yer alan stria vaskularis iskemisini önlemek amacıyla vazodilatōrler kullanılmaktadır. Bu tedavi ile hasta kulağın metabolik aktivitesini iyileştirmek hedeflenir. En sık kullanılan ajanlar histamin analogu betahistin ve nikotinik asittir.

Steroidler: Meniere hastalığıının etyolojisinde otoimmūn hadiselerin rol aldıđı dūřūnūldūđūnden bazen tercih edilebilmektedir. Ancak kullanımı sırasında oluřabilecek steroid yan etkileri iyi hesaplanmalı ve tedavi hastaya gōre ayarlanmalıdır.

Diğerleri: Kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitōrleri, lipoflavinler- vitaminler, antihistaminikler, ozmotik ajanlar ve ginko biloba ekstraleridir.

Tedavide ototoksik antibiyotiklerin kullanımı: Bu amaēla sıklıkla gentamisin intratimpanik olarak kullanılır.

2. Diyet önerileri ve tavsiyeler

Meniere hastalığıında atakların önlenmesinde diyet değişiklikleri ve hayat tarzı önerilerinde bulunulur. Diyet değişikliklerinin başında tuz kısıtlaması gelmektedir. Tam bir bilimsel aēıklaması olmamakla beraber tuz kısıtlaması en sık uygulanan diyet önerisidir. Gūnlük tuz alımı 2gramın altında tutulmalıdır. Hastalara sigara ve alkolden uzak durmaları belirtilmeli, ēikolata ve kahve tūketmemeleri gerektiği belirtilmelidir. Dūzenli uyku uyumaları ve dūzenli yemek yemeleri, strese uzak bir hayat yaşamaları tavsiye edilir.

3. Vestibūler rehabilitasyon:

Bu amaēla cēřitli manevralar yapılarak vestibūler belirtiler iyileştirilmeye cālıřılır. Hastaların vestibūler rehabilitasyon programına alınması iēin hastanın stabil hale gelmiş olması ve aktif atak geēirmiyor olması gerekmektedir. Aktif Meniere hastalarında vestibūler manevralar atağın şiddetlenmesine ve hastanın semptomlarında artmaya neden olabilir. Vestibūler rehabilitasyonda uygulanan manevralar hekim tarafından yapılabileceği gibi, egzersizler gōsterilerek hastaların kendi başlarına da yapması sağlanabilir.

4. Cerrahi tedavi

Medikal tedaviye rađmen semptomları kontrol altına alınamayan ve gūnlük aktivitelerini yapmakta zorlanan hastalarda cerrahi tedaviler gūndeme gelir. Seēilecek cerrahi

yōnteme karar vermede en belirleyici parametre hastanın iřitmesinin durumudur. Cerrahi tedavi seēenekleri de bu sebeple iřitmenin korunduđu (non-destrūktif) ve iřitmenin feda edildiđi (destrūktif) yōntemler olarak ikiye ayrılmıřtır.

a- Non-destrūktif cerrahi yōntemler: Endolenfatik kese cerrahisi ve vestibūler nōrektomi

b- Destrūktif cerrahi yōntemler: Transtimpanik/transmastoid labirentektomiler

Pediyatrik Meniere Hastalığı

Meniere Hastalığı pediyatrik popūlyasyonda nadir gōrūlūr. İnsidansının %0,4 [17] ile %3 [18] arasında olduğu bildirilmektedir. Vakaların cōğunluđunu 15 yař altındaki cōocuklar oluşturur. Son yıllarda yapılan cālıřmalarda hastalığın pek de nadir gōrūlmediđi ancak tanı konulmasındaki zorluklar nedeniyle hastalığın atlanabileceği bildirilmektedir [19]. Őzellikle bu yař grubundaki hastalardan anamnez alınması zordur ve aile bireylerinden alınacak anamnez cōok daha önemli hale gelir. Bař dōnmesi yerine vakalarda öne cōıkan şikayet sersemlik hissi, bulantı ve kusma olabilir. Ayrııcı tanıda bu yař grubu iēin ilk akla gelmesi gereken hastalık migren ve sıklık kusmadır [20]. Otitis media, benign pozisyonel poroksizmal vertigo ile vestibūler nōrinit de ayrııcı tanıda yer alan diğer hastalıklardır [21]. Pediyatrik Meniere hastalığıında tanı testleri önemli bir yer tutar. Őzellikle aēıklanamayan kusma şikayeti olan pediyatrik vakalarda odyometri yararlıdır. İşitme kaybı hastalık başladıktan sonra tabloya eklenebileceğinden mutlaka ilk muayene sırasında istenmeli ve 6 aylık kontrollerde tekrarlanmalıdır. Hastalığın seyri değişken olabileceğinden hastaların uzun sūre takip edilmeleri cōok önemlidir.

Kaynaklar

1. Paparella MM, Da Costa SS, Fox R, Yoon TH. Meniere's disease and other labyrinthine disease. Chapter 49. Otolaryngology Volumell Otolology Neuro-Otology 3rd ed. In: Paparella MM, Shumrick DA, eds. 1991. P.1689-714.
2. Schessel D, Minor L, Nedzelski J. Meniere's disease and other vestibular disorders. Chapter 142. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery 4th ed. In: Harker LA, ed. 2005. P.3209-53.
3. Saeed SR. Fortnightly review. Diagnosis and treatment of Ménière's disease. BMJ 1998; 316: 368-72.
4. Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM. Evolution of symptoms in Ménière's disease. Audiol Neurootol 2012; 17: 126-32.
5. Nabi S, Parnes LS. Bilateral Ménière's disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 17: 356-62.
6. Sarter PM. Vertigo in children. Br Med J 1977; 2: 1416.
7. Pierce NE, Antonelli PJ. Endolymphatic hydrops perspectives 2012. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 20: 416-9.



8. ukuda S, Keithley EM, Harris JP. The development of endolymphatic hydrops following CMV inoculation of the endolymphatic sac. *Laryngoscope* 1988; 98: 439-43.
9. da Costa SS, de Sousa LC, Piza MR. Meniere's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am* 2002; 35: 455-95.
10. Sennaroglu L, Yilmazer C, Basaran F, Sennaroglu G, Gursel B. Relationship of vestibular aqueduct and inner ear pressure in Ménière's disease and the normal population. *Laryngoscope* 2001; 111: 1625-30.
11. Veldman J. Immune-mediated sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 1998; 25: 309-17.
12. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002; 35: 529-45.
13. Ishiyama G, Ishiyama A, Baloh RW. Drop attacks and vertigo secondary to a non-menièrè otologic cause. *Arch Neurol* 2003; 60: 71-5.
14. Akyıldız N. Endolenfatik hidrops. *Kulak Burun Boğaz Hastalıklar ve Baş Boyun Cerrahisi*. Editör: Onur Çelik. İstanbul: 2002. S.238-52.
15. Akyıldız N. Meniere hastalığı. *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi II*. Ankara: 2002. P.151-86.
16. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 181-5.
17. Stahle J, Stahle C, Arenberg I.K, Incidence of Ménière's disease, *Arch Otolaryngol* 1978; 104: 99-102.
18. Meyerhoff W.L., Paparella M.M., Shea D., Ménière's disease in children, *Laryngoscope* 1978; 88: 1504-11.
19. Filipo R, Barbara M. Juvenile Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 193-6.
20. Russell G, Abu-Arafah I. Paroxysmal vertigo in children an epidemiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 1: 105-7.
21. Bower CM, Cotton RT. The spectrum of vertigo in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 911-5.

■ Case Report

Parathyroid adenoma located on anterior mediastinum

Anterior mediasten yerleşimli paratiroid adenomu

Rasih YAZKAN^{1a}, Kadir ÇEVİKER², Bünyamin AYDIN³, Azime Aslıhan İLHAN⁴, İbrahim Metin ÇİRİŞ⁵

¹Süleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Isparta,

²Süleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Isparta,

³Süleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Endocrinology, Isparta,

⁴Süleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Isparta,

⁵Süleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Pathology, Isparta, Isparta, TURKEY

ABSTRACT

The real incidence of parathyroid lesions causing primary hyperparathyroidism is unclear. Adenomas are the most common cause and constitute 75-80% of the cases. Benign hyperplasia is responsible for 10-15%, and the parathyroid carcinoma less than 5%. Parathyroid adenomas causing hyperparathyroidism may present an ectopic localization at 20-25% of the patients. Here we discuss a case of symptomatic hypercalcemia, due to an ectopic parathyroid adenoma in the anterior mediastinum. She was treated by excision of the ectopic parathyroid along with thymectomy, approached by median sternotomy. Serum calcium and parathyroid hormone levels were normalized immediately after surgery.

Key words: Parathyroid diseases, ectopic, primary hyperparathyroidism, mediastinum

ÖZ

Primer hiperparatroidizme sebep olan paratroid lezyonlarının gerçek insidansı belirsizdir. Olguların en sık nedenini %75-80 adenomlar oluşturmaktadır. Benign hiperplaziler %10-15'inden, paratroid karsinomları ise %5'den azından sorumludurlar. Hiperparatroidizme neden olan paratroid adenomlarının %20-25'i ise ektopik yerleşimlidir. Biz bu olgu sunumunda anterior mediastende yer alan ektopik paratroid adenomu nedeniyle semptomatik hiperkalsemili olguyu tartıştık. Olguya medyan sternotomi aracılığıyla timektomi ile ektopik paratiroid rezeksiyonu uygulandı. Serum kalsiyum ve parathormon seviyeleri hızlı bir biçimde geriledi.

Anahtar kelimeler: Paratroid hastalıkları, ektopik, primer hiperparatroidizm, mediasten

Corresponding Author ^a: Rasih Yazkan, MD. Süleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Isparta, TURKEY

Phone: 0090 505 483 59 61 e-mail: drrasahyazkan@yahoo.com

Received 15.09.2015, accepted 16.12.2015

doi. 10.18663/tjcl.19457

Introduction

The real incidence of parathyroid lesions causing primary hyperparathyroidism is unclear. Adenomas are the most common causes constituting 75-80 % of the cases. Benign hyperplasia is responsible for 10-15%, and the parathyroid carcinoma less than 5%. Histopathologic examination of mediastinal parathyroid lesions do not differ from cervical parathyroid glands [1]. Ectopic parathyroid adenomas represent a diagnostic challenge, since they are extremely rare in clinical practice [2]. Parathyroid adenomas causing to hyperparathyroidism may present an ectopic localization at 20-25% of the patients [3,4]. 5-10% of ectopically located adenomas are seen at posterior mediastinum, 20% at substernal localization and 1-2% at anterior mediastinum and at the lower levels from the manubrium [3]. Presence of the mediastinal located parathyroid adenoma usually indicates the presence of multiple number of parathyroid gland. Persisting high calcium levels at postoperative period are related to ectopic and/or higher number of parathyroid glands [3]. Localization should be defined through the methods such as Tc-99m MIBI or Single Photon Emission Computed Tomography and the appropriate surgery should be performed [3].

Here we discuss a case of symptomatic hypercalcemia, due to an ectopic parathyroid adenoma in the anterior mediastinum. She was treated by ectopic parathyroid removal along with thymectomy via median sternotomy approached. Serum calcium and parathyroid hormone levels were normalized immediately after surgery.

Case Report

A 41-year-old female patient presented to thoracic surgery department with an anterior mediastinal mass. She was on control endocrinology department with a four-year history symptom of primary hyperparathyroidism including nephrolithiasis, common bone pain, nausea, vomiting, chronic fatigue and constipation. In laboratory examinations; calcium (Ca⁺) levels were defined as 13.5 mg/dl; phosphorus levels as 1 mg/dl and parathyroid hormone levels as 146.7 pg/ml. Parathyroid ultrasonography was normal and bone densitometry was within normal limits. On parathyroid scintigraphy performed with Tc99-m MIBI and increased focal uptake was found in mediastinum suggesting a parathyroid adenoma (Figure 1). Computed thoracic tomography demonstrated a mass of 6 mm anterior to aortic arch with marked contrast enhancement (Figure 2). The patient was operated on with these findings. She was treated by ectopic parathyroid removal along with thymectomy, via a median sternotomy approach (Figure 3). We used the gamma probe for detected the parathyroid adenoma. Serum calcium and parathyroid hormone levels were normalized immediately at postoperative day 1, in laboratory examinations calcium (Ca⁺) levels were defined as 8.7 mg/dl; phosphorus levels as 3 mg/dl and parathyroid hormone levels as 10.04 pg/ml. Pathological evaluation was consistent with parathyroid adenomas 8 mm in diameter (Figure 4). The patient was discharged uneventfully.

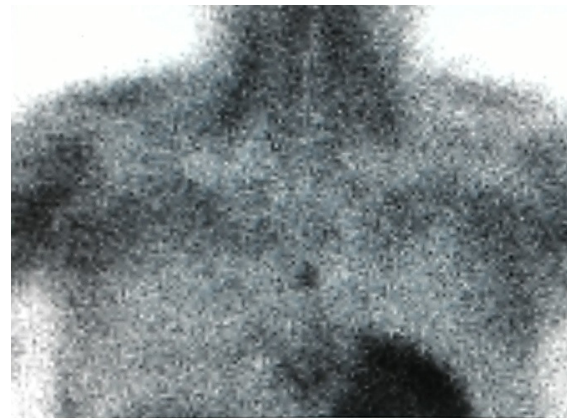


Figure 1. Increased focal uptake in mediastinum (suspected parathyroid adenoma) is showing on parathyroid scintigraphy.



Figure 2. A mass of about 6 mm which marked contrast was detected on aortic arch anterior localization in chest computed tomography.



Figure 3. Postsurgical resection material: Ectopic parathyroid (white arrow) removal along with thymectomy.

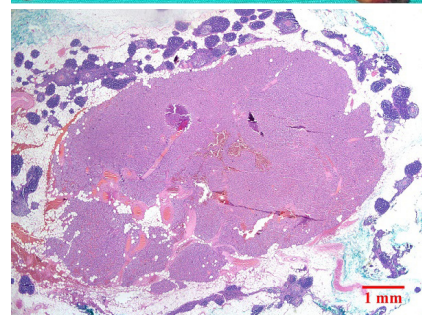


Figure 4. Ectopic parathyroid adenoma in the thymus. Section shows the chief cell type a solid growth pattern. H&E stain 20x

Discussion

Ectopic parathyroid glands are more frequently found in females than in males (3:1) [2]. Hypercalcemia and hypophosphatemia are manifestations of excessive secretion of the parathyroid hormone [2]. Mediastinal parathyroid glands cause hyperparathyroidism in 20% of all patients with primary hyperparathyroidism, and these glands have been incompletely removed when using the cervical approach in 2% of all patients [2,5]. Parathyroid hormone and Ca⁺ levels of primary hyperparathyroidism patients are above the normal limits and there is no secondary pathology that will cause an increase. The symptoms and findings at these patients are seen after the increase of Ca⁺ blood levels due to

destruction from the bones and simultaneously increasing of Ca⁺ excretion with the urine. Hypercalciuria and concomitant renal calculus occurrence, bone diseases seen after decreasing of Ca⁺ levels (bone cysts, osteitis fibrosa cystica, Brown tumor, bone fractures, pains), gastrointestinal system pathologies associated with the severity of hypercalciuria (anorexia, weight loss, nausea, vomiting) and skeletal muscle system pathologies may be seen at primary hyperparathyroidism [3].

The most noninvasive diagnostic method for mediastinal parathyroid glands is contrast enhanced computed tomography. However, parathyroid glands that measure less than 1.5 cm are difficult to identify by computed tomography. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, and single photon emission computed tomography are also very helpful in the diagnosis of ectopic parathyroid glands, however the most reliable and practical noninvasive diagnostic technique is currently a Tc-99m MIBI scan because it has the highest detection rate [2,6].

However while Tc99-m MIBI has a sensitivity of 78% at hyperparathyroidism, sensitivity of SPECT is 96%. Furthermore while lesions less than 1 gr can be easily identified with SPECT, out-comes of Tc99-m MIBI are related to gland size and Ca⁺ levels. It may not detected the minor glands [3,7]. However Tc99-m MIBI has become the most used method, because SPECT is usually insufficient to define the lesions and is not available in most of the centers. Sensitivity of CT and MRI for mediastinal located adenomas is 42- 68% and 77- 82% respectively [3,8]. Although ultrasound is usually a practical method for lesions at cervical region, its sensitivity at mediastinal located lesion is 12-18% [3,9]. The radiological studies at recurrent parathyroid adenomas have found positive predictive values as 60- 92% for ultrasound, 78- 100% for Sestamibi, 36- 100% for CT, 51- 100% for MRI and 70- 74% for PET [3,10].

The most popular treatment method for ectopic parathyroid glands is surgical excision via a cervical incision. However, this approach is not suitable when the parathyroid gland is located in either the anterior or posterior mediastinum [2]. A median sternotomy or thoracotomy have traditionally been used to treat such cases, but many surgeons have recently performed minimally invasive surgical techniques such as video assisted thoracoscopic surgery (VATS) and video assisted mediastinoscopy (VAM) and achieved surgical outcomes similar to those associated with the traditional surgical approach. These techniques have the advantages of short hospital stays, cost effectiveness with a minimal and comfortable incision [2]. However, there is still debates whether the extensive thymectomy is eligible or not. We preferred the median sternotomy for extensive thymectomy, due to the small lesion of 6 mm.

Today there are publications related to intraoperative gamma probe use at the parathyroid adenomas surgery [3,8]. It is possible to quickly define the lesions with gamma probe use [3]. In our case we used the gamma probe for detection the parathyroid adenoma.

Another option for the treatment of an ectopic parathyroid gland in the mediastinum is angiographic ablation. So far this

method is most minimally invasive treatment option, but it has a success rate of just 40% [2,11].

In conclusion, adenoma is a common cause of primary hyperparathyroidism which may be seen at mediastinum as an ectopic location. These lesions often can be detected with Tc99-m MIBI and should be surgically removed either via a median sternotomy, thoracotomy, mediastinotomy, mediastinoscopy or thoracoscopy and intraoperative use of gamma probe is helpful for detection of adenomas.

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. Enön S. Mediastenin endokrin tümörleri. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2011; 2: 124-35.
2. Lee WS, Kim YH, Lee SA, Chee HK, Hwang JJ. Hyperparathyroidism induced by heterotopic parathyroid adenoma in the anterior mediastinum. *Turk Gogus Kalp Dama* 2014; 22: 443-6.
3. Çelik A, Aydın E, Yazıcı Ü, Karaoğlanoğlu N. Parathyroid adenoma located on anterior mediastinum and Hungry Bone Syndrome; Case Report. *J Clin Anal Med* 2014; 5: 69-71.
4. Thompson NW, Eckhauser F, Harness J. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1982; 92: 814-21.
5. Soler R, Bargiela A, Cordido F, Aguilera C, Argüeso R, Cao I. MRI of mediastinal parathyroid cystic adenoma causing hyperparathyroidism. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 166-8.
6. Uludag M, Isgor A, Yetkin G, Atay M, Kebudi A, Akgun I. Supernumerary ectopic parathyroid glands. Persistent hyperparathyroidism due to mediastinal parathyroid adenoma localized by preoperative single photon emission computed tomography and intraoperative gamma probe application. *Hormones (Athens)* 2009; 8:144-9.
7. Moriyama T, Kageyama K, Nigawara T, et al. Diagnosis of a case of ectopic parathyroid adenoma on the early image of 99mTc- MIBI scintigram. *Endocr J* 2007; 54: 437-40.
8. Uludag M, Isgor A, Yetkin G, Atay M, Kebudi A, Akgun I. Supernumerary ectopic parathyroid glands. Persistent hyperparathyroidism due to mediastinal parathyroid adenoma localized by preoperative single photon emission computed tomography and intraoperative gamma probe application. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 144-9.
9. Al-Mashat F, Sibiany A, Faleh D, Kary K, Alfi AY, El-Lakany MM. Mediastinal para-thyroid adenoma. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 826-30.
10. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1706-15.
11. Tcherveniakov P, Menon A, Milton R, Papagiannopoulos K, Lansdown M, Thorpe JA. Video-assisted mediastinoscopy (VAM) for surgical resection of ectopic parathyroid adenoma. *J Cardiothorac Surg* 2007; 2: 41.

■ Case Report

Sert damakta gelişen pleomorfik adenoma: olgu sunumu*Pleomorphic adenoma arising from hard palate: case report*Mehmet Zahit ADIŞEN^{1a}, Melda MISIRLIOĞLU¹, Fethi ATIL²¹Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi AD, Kırıkkale,²Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, Kırıkkale, TÜRKİYE.**ÖZ**

Pleomorfik adenoma (PA) epitelyal ve mezenşimal kaynaklı benign bir tükürük bezi tümörüdür. Sıklıkla parotis ve submandibular tükürük bezlerinde görülür. Daha nadir olarak ise sert damak ve oral mukozada yerleşimli minör tükürük bezlerinde gelişir. Vakaların %25'inin malign dönüşüm gösterdiği rapor edilmiştir. PA'nın tedavisinde minör tükürük bezinin geniş eksizyonu yapılır. Kemik tutulumu olan vakalarda ise periost ve ilgili kemik doku da rezek edilmelidir. Tedavide yetersiz rezeksiyon lokal nükse yol açar. Yeterli rezeksiyon sağlanamayan vakalarda cerrahi sonrası radyoterapi gerekli olabilir. Bu vaka raporunda, sert damakta minör tükürük bezinden gelişen bir PA vakasının klinik tanısı ve cerrahi tedavisinden bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Pleomorfik adenoma, sert damak, minör tükürük bezi, benign tümör.

ABSTRACT

Pleomorphic adenoma (PA) is a benign tumor of the salivary glands that has elements of both epithelial and mesenchymal tissues. The tumor most commonly arises in the parotid or submandibular glands. Infrequently, it may arise from the minor salivary glands localized in the hard palate and other parts of oral mucosa. Approximately 25% of cases undergo malignant transformation. Treatment for PA is surgical resection with a surrounding cuff of normal tissue. The excision should include periosteum or bone if these are included. If complete resection cannot be achieved, adjuvant radiotherapy should be added. In this case report, we will discuss the clinical diagnosis and surgical treatment of a PA arising from minor salivary glands localized in the hard palate.

Key words: Pleomorphic adenoma, hard palate, minor salivary gland, benign tumor.

Corresponding Author^a: Mehmet Zahit ADIŞEN, Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi AD, Kırıkkale, TURKEY

Phone: +90 318 2244927-2243618, e-mail: m_zahit@hotmail.com

Received 15.12.2015, accepted 22.12.2015

doi: 10.18663/tjcl.34912

Giriş

Pleomorfik adenoma (PA) epitelyal ve mezenşimal kaynaklı benign bir tükürük bezi tümörüdür. Bu sebepten dolayı mikst tümör olarak da isimlendirilir [1]. Sıklıkla parotis ve submandibular tükürük bezlerinde görülür. Daha nadir olarak ise sert damak ve oral mukozada yerleşimli minör tükürük bezlerinde gelişir [2]. PA'nın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte günümüzde birleştirici kanalın ("intercalated duct") epitel ve miyoepitel hücrelerine dönüşme kapasitesine sahip bağımsız bir rezerv hücresinden kaynaklandığı düşünülmektedir [3]. PA klinik olarak tek taraflı, yavaş gelişen, genellikle ağrısız, sert bir şişlik olarak tespit edilir ve vakaların birçoğunda tümörü çevreleyen mukozada ülser görülmez. Hayatın 4. ve 5. dekatında ve kadınlarda sıklıkla görülür [4]. Vakaların %25'inin malign dönüşüm gösterdiği rapor edilmiştir. PA radikal cerrahi yöntem ile tedavi edilir. Lezyonun tam olarak rezektu edilememesi sonucu rekürrens gelişebilir [5]. Bu vaka raporunda, sert damakta gelişen bir PA vakasının klinik tanısı ve cerrahi tedavisinden bahsedilecektir.

Olgu Sunumu

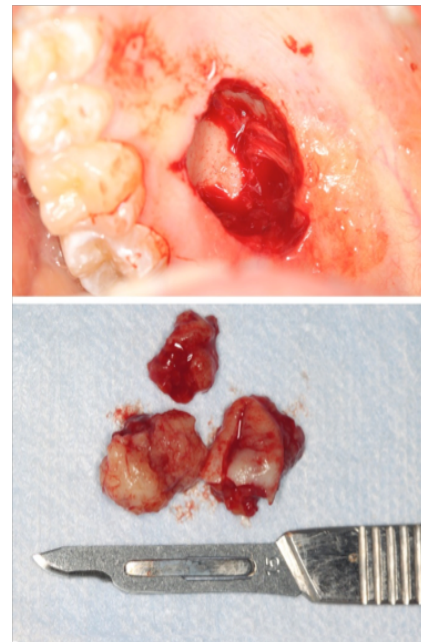
22 yaşında bayan hasta kliniğimize sert damağında gelişen ağrılı sert bir şişlik şikâyetiyle başvurdu. Hastanın herhangi bir sistemik hastalığının olmadığı ve herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Hasta şişliğin yaklaşık 3 aydır mevcut olduğunu ve ağrısız olarak gelişen şişliğin son bir haftadır ağrı yapmaya başladığını bildirdi. Hastanın ekstraoral muayenesinde herhangi bir lenf tutulumu tespit edilmedi. Yapılan intraoral muayenede hastanın sert damağında, sağ üst 6-7 nolu diş hizasında, tek taraflı, eritematöz, sert bir şişlik olduğu görüldü (Resim 1). Dişlere yapılan vitalite testinde ilgili dişlerin canlı olduğu tespit edildi. Şişliğin dişlerle ve çevre doku ile olan ilişkisini incelemek için alınan panoramik radyografide lezyonla alakalı herhangi bir kemik tutulumu izlenmedi (Resim 2). Şişliğin şişliğin fluktuasyon göstermemesi, ilgili dişlerde ve çevre kemikte tutulumu sebep olmaması nedeniyle ayırıcı tanıda yumuşak doku kökenli tümöral lezyonlar (fibroma, lipoma vs.) düşünüldü. Lezyon lokal anestezi altında eksize edildi (Resim 3) ve histopatolojik incelemeye gönderildi. Patoloji raporunda şişliğin pleomorfik adenoma ile uyumlu benign tükürük bezi tümörü olduğu bildirildi. Hastanın 6 aylık takibinde nüks gözlenmedi. Hastadan uygulanacak tedavi ve mevcut verilerin bilimsel amaçlı kullanılabilmesine dair onam alındı.



Resim 1: Sert damakta tespit edilen sağ üst 6-7 nolu diş hizasında, tek taraflı, eritematöz, sert şişlik.



Resim 2: Hastadan alınan panoramik radyografide, şişlik ile alakalı dişlerde veya kemikte herhangi bir tutulum izlenmedi.



Resim 3: Sert damaktan eksize edilen pleomorfik adenoma.

Tartışma

Major ve minör tükürük bezleri birçok malign ve benign tümörün gelişim yeri olmasına karşın, tükürük bezi tümörleri baş ve boyun tümörlerinin %3'ünden daha azını oluşturur [3]. Bütün tükürük bezi tümörleri içinde PA en sık görülen tiptir. Bunun malign karşılığı olan mukoepidermoid karsinoma ise yine maksillofasiyal bölgede en sık görülen malign tümördür. PA fibröz kapsül içermemesinden dolayı lokal olarak agresif seyreder ve vakaların bir kısmında malign dönüşüm görülebilir. Kemik tutulumu olan vakalarda radyografik olarak güve yeniği görünümü bulunabilir [6]. PA oral kavite haricinde nazal kavite, paranazal sinüs ve larinkste de görülebilir [4].

PA'nın ayırıcı tanısında palatal apse, odontojenik ve non-odontojenik kist, yumuşak doku tümörleri ve tükürük bezi tümörleri yer alır. Palatal apse klinik inceleme ile ayırt edilebilir. İlgili dişin devital olması veya bölgede periodontal bir defektin bulunması ve püü drenajı palatal apse teşhisinde yer alan bulgulardır. Odontojenik ve non-odontojenik kistler ise cerrahi sırasında lezyonun kistik içeriğine göre tespit edilebilir.

Yumuşak doku tümörleri ise ancak insizyonel biyopsi ve histopatolojik inceleme ile ayırt edilebilir [7]. Bizim vakamızda ilgili dişlerde herhangi bir semptom bulunmaması, radyografik olarak herhangi bir bulgunun olmaması lezyonun yumuşak doku tümörü olabileceğini göstermiştir.

PA'nın tedavisinde minör tükürük bezinin geniş eksizyonu yapılır. Kemik tutulumu olan vakalarda ise periost ve ilgili kemik doku da rezekt edilmelidir. Tedavide yetersiz rezeksiyon lokal rekürrense yol açar. Yeterli rezeksiyon sağlanamayan vakalarda cerrahi sonrası radyoterapi gerekli olabilir [8]. Bununla beraber sert damakta yapılan geniş eksizyonlarda konuşma ve yutkunma fonksiyonlarının devamlılığını sağlamak için rekonstrüksiyon yapılması gerekir [7]. Bizim vakamızda kemik tutulumu olmaması nedeniyle periost ve kemikte rezeksiyon yapılmamış ve rekonstrüksiyona gerek kalmamıştır.

Sonuç olarak, minör tükürük bezlerinden malign neoplazmların gelişebileceği göz önüne alınarak, sert damağında şişliği bulunan hastanın ayrıntılı anamnezinin alınması ve gerekli radyolojik tetkiklerinin yapılması gerekir. Histolojik olarak PA tanısı konan hastalarda, lezyonun cerrahi tedavisinden sonra rekürrens ve malign dönüşüm riski açısından hastanın uzun süreli takibi yapılmalıdır.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Gupta, M, Gupta, M. Pleomorphic adenoma of the hard palate. BMJ case reports. doi:10.1136/bcr-2013-008969.
2. Debnath SC, Saikia AK, Debnath A. Pleomorphic adenoma of the palate. J Maxillofac Oral Surg 2010; 9: 420-3.
3. Okuyucu Ş, Gülmez Mİ, Özler GS, Demirel H. Bukkal bölgeden kaynaklanan pleomorfik adenom: olgu sunumu. KÜ Tıp Fak Derg 2014; 16: 44-8.
4. Pati AR, Giraddi GB, Singh C. Beningn pleomorphic adenoma of minor salivary gland of palate. J. Dent. Oral Hyg 2011; 3: 82-8.
5. Clauser L, Mandrioli S, Dallera V, Sarti E, Galie` M, Cavazzini L. Pleomorphic adenoma of the palate. J Craniofac Surg 2004; 15: 1026-9.
6. Sharma, S. Pleomorphic adenoma of hard palate: a case report and review of literature. IJSS 2015; 1: 12-4.
7. Rahnama M, Orzędala-Koszel U, Czupkałto L, Łobacz M. Pleomorphic adenoma of the palate: a case report and review of the literature. Wspolczesna Onkol 2013; 17: 103-6.
8. Ganly I, Patel SG, Coleman M, Ghossein R, Carlson D, Shah JP. Malignant minor salivary gland tumors of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 767-70.



Yazım Kuralları

Tıp 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 çıkmakta olup, TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark, Google Scholar, CrossRef, DRJI, InfoBase Index, ISI, Türk Medline, Türkiye Atıf Dizinin'de erişilebilen ve makalelere doi numarası verilen 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.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. 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, uluslar arası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Yazıların değerlendirme işlemi sadece <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak yapılmakta ve yayın hakları devir formu gönderilmelidir. 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. Kullanıcı lar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makalelere 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, [http:// www. dergipark. ulakbim.gov.tr/tjclinlab](http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab) linkini üzerinden 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 düzeltilebilir.

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.

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 referans 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.

Yazımın bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazımın Turkish Journal of Clinics and Laboratory 'de yayımlanmak 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 belirtilmez (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 bu dosyada 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). Bulunamaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş (Introduction), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Tartışma (Discussi-



on), Kaynaklar (References) olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş (Introduction), Olgu sunumu (Case Report), Tartışma (Discussion), Kaynaklar (References) 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 çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (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.

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 sunumlarında 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. Sekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak yüklenerek gönderilmelidir.

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

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 olmalıdır) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.



ORTADOĞU
HASTANESİ

ORTADOĞU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum

