



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof. Dr. Adil ERYILMAZ

**TİMPANOSKLEROZ VE ATEROSKLEROZUN BİRLİKTE
GÖRÜLME SIKLIĞI VE ORTAK RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Sümeyra DOLUOĞLU

KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Celil GÖÇER

ANKARA
2010



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof. Dr. Adil ERYILMAZ

**TİMPANOSKLEROZ VE ATEROSKLEROZUN BİRLİKTE
GÖRÜLME SIKLIĞI VE ORTAK RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Sümeyra DOLUOĞLU

KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Celil GÖÇER

ANKARA
2010

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince mesleki tecrübelerinden her zaman yararlandığım, eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen ve bilimsel araştırma konusunda beni her zaman teşvik eden değerli hocam Prof. Dr. Adil Eryılmaz'a teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim süresince gerek davranışları, gerekse bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan şef yardımcılarımız sayın Doç. Dr. Aydın Acar ve Doç. Dr. Engin Dursun'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım süresince bana her türlü yardımı yapan, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Celil Göçer'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Klinik çalışmalarında bana daima destek olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen kliniğimiz başasistanları Op. Dr. Süleyman Boynueğri ve klinik uzmanlarımız Op. Dr. Ayşe İriz ve Op. Dr. Melek Uyar'a şükranlarımı sunarım.

Ayrıca engin tecrübe ve katkılarından yararlandığım 2. KBB kliniği şefi sayın Doç. Dr. Cafer Özdem, 1. KBB kliniği şefi sayın Doç. Dr. Adnan Ünal ve 4. KBB kliniği şefi sayın Doç. Dr. Hüseyin Dere'ye teşekkürlerimi sunarım.

Beş yılı aşkın süredir birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum 3. KBB ve diğer KBB kliniklerindeki asistan arkadaşlarıma, odyometrist arkadaşlarıma, tüm klinik, poliklinik, ameliyathane hemşirelerine ve yardımcı personeline tek tek teşekkür ederim.

Eşim Op. Dr. Ömer Gökhan Doluoğlu' na, gözlerindeki parıltı ile bana destek olan kızım Elif'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sümeyra DOLUOĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM	3
2.2. TS KLİNİK TİPLERİ	4
2.3. TS PATOGENEZİ.....	7
2.4. ATEROSKLEROZ	10
2.5. ENDOTELİYAL DİSFONKSİYON	14
2.6. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ	16
2.7. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ	17
2.8. HOMOSİSTEİN	20
2.9. CRP.....	22
2.10. KIMK ÖLÇÜLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3. MATERYAL-METOD	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	46
7. Ö ZET.....	47
8. KAYNAKLAR.....	48

SİMGE VE KISALTMALAR

TS	: Timpanoskleroz
MS	: Miringoskleroz
KZ	: Kulak zarı
KVH	: Kardiovasküler hastalık
KOM	: Kronik Otitis Media
VT	: Ventilasyon Tüpü
CRP	: C-Reaktif Protein
Hcy	: Homosistein
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
Kol	: Kolesterol
Trig	: Trigliserid
KIMK	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
NO	: Nitrik oksit
ET	: Endotelin
PI ₂	: Prostaglandin
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
ICAM	: İntersellüler adezyon molekülü
TNF	: Tümör nekrozis faktör

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması.....	26
Tablo 2. Çalışma ve Kontrol grubunda bakılan değerler ve referans aralıkları	30
Tablo 3. Çalışma ve Kontrol gruplarının erkek-kadın oranları	32
Tablo 4. Çalışma ve Kontrol gruplarının yaş istatistikleri.....	32
Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunda ailedeki pozitif ateroskleroz öyküsünün oranı	35
Tablo 6. Çalışma ve Kontrol gruplarının homosistein, CRP, LDL, HDL, Total kolesterol, Trigliserid değerleri	35
Tablo 7. Çalışma ve Kontrol gruplarında sol KIMK değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 8. Çalışma ve Kontrol gruplarında sağ KIMK değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 9. Çalışma ve Kontrol gruplarında sol Karotis Arterde plak varlığı	37
Tablo 10. Çalışma ve Kontrol gruplarında sağ Karotis Arterde plak varlığı	37

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

- Şekil 1.** Endotel hücreleri tarafından NO üretimi 12
- Şekil 2.** Endoteliyal disfonksiyon 16
- Şekil 3.** İntima Media Kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü..... 24
- Şekil 4.** Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise
intima-media kalınlığı artmış karotis arter 25
- Şekil 5.** Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü..... 25

1. GİRİŞ

Timpanoskleroz orta kulak ve mastoid hücrelerin hyalen dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıdır (1, 2, 3). Bu dejeneratif süreç submukozal konnektif dokuda başlar ve tüm konnektif doku tabakalarına yayılır (2). Bu konu ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, etyolojisi ve patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Timpanosklerozun olası nedenleri olarak; immunolojik reaksiyon, genetik yatkınlık, enfeksiyon ve travma suçlanmaktadır (4).

Koç ve Üneri yaptıkları çalışmada timpanoskleroz ve ateroskleroz arasındaki benzerliklere dikkat çekmişlerdir (5). Çalışmalarında aterosklerotik hastalarda timpanoskleroz insidansını araştırıp normal popülasyonla karşılaştırmışlardır. Otoskopik muayene ile 1024 aterosklerotik hastanın % 66,6'ında timpanosklerozla rastlamışlardır. Aterosklerozu olmayan benzer yaş grubundaki 300 hastanın ise % 12'inde timpanosklerozla rastlamışlardır. Bu çalışma ile aterosklerotik damar hastalığı olanlarda bariz biçimde timpanoskleroz insidansının arttığı ortaya konmuştur. Pirodda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (6), karotid endarterektomi olan 50 hastada timpanoskleroz sıklığını araştırıp aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlardır. Endarterektomi olan grupta 50 hastanın 18'inde (%36) miringosklerozla rastlanırken, sağlıklı grupta 50 hastanın 6'sında (% 12) miringosklerozla rastlanmıştır. Bu bulgular ışığında aterosklerotik damar hastalığı olanlarda, timpanosklerozla rastlanma olasılığının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu ortaya konmuştur. Bu bulgular bizde her iki hastalık grubunun benzer risk faktörlerinden etkilenip, benzer bir patogenezele oluşabileceği fikrini doğurmuştur.

Aterosklerotik damar hastalığının etyolojisinde bilimsel olarak kanıtlanmış bir çok risk faktörü belirlenmiştir. Uzun yıllardır pozitif aile öyküsünün ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak yaşam biçimi, sigara kullanımı ve diabetes mellitus ortaya konmuş diğer önemli risk faktörleri arasındadır (7).

Yüksek kan kolesterol düzeyi, özellikle de LDL kolesterol seviyesinin yüksekliği ile ateroskleroz ilişkisi kanıtlanmıştır (8, 9).

Yapılan prospektif çalışmalarda yüksek C-Reaktif Protein (CRP) seviyelerinin, artmış kardiovasküler hastalık riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (10).

Aterosklerotik damar hastalığı olanlarda, normal popülasyona göre homosistein seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (11, 12).

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler; tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artma olarak tesbit edilmiştir (13). Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz, girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilir (14). Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir.

Biz bu çalışmada bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin ve damar intima media kalınlığının, timpanosklerotik hasta grubundaki sıklığını ve timpanoskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Timpanoskleroz (TS) kronik otitis medianın (KOM) iyileşme süreci sonunda ortaya çıkan, mukoza altında hyalen ve kalsifiye doku toplanması ile karakterize inaktif bir otit sekolidir. Kendi başına bir KOM çeşidi değildir. İyileşme süreci sonunda ortaya çıkan bir özel klinik tablodur.

Kulak zarındaki (KZ) kalker birikimleri, ilk kez 1734 yılında Cassebohm tarafından tanımlanmıştır (1). Orta kulak enfeksiyonları sonrasında oluşan sklerotik değişiklikleri ilk olarak Von Troeltsch 1878 yılında tanımlamıştır (1). Histolojik yapısını ise ilk olarak 1878'de Walb ortaya koymuştur (1). Timpanosklerozu bu günkü anlamda ilk tanımlayan 1883 yılında Politzer olmuştur (1). Zollner ve Beck 1955 yılında kulak mikroskobu yardımıyla TS'un orta kulak ve kemikcik zincirinde meydana getirdiği patolojileri tanımlamışlardır (15). Bundan sonraki yıllarda teknolojik gelişmelerin kulak muayenesinde rutin kullanıma girmesi ile TS yerleşim yerleri, klinik bulguları ve cerrahi tedavisi ile ilgili çalışmalar hızla artmıştır (1).

Timpanosklerozun salt kulak zarına lokalize şekilleri vardır. Fakat kulak zarı ve orta kulak timpanosklerozunun birlikte olduğu özellikle çift taraflı vakalar, meydana getirdikleri işitme kayıpları nedeniyle sosyal ve tedavi bakımından önemli sorunlar ortaya çıkarırlar. Bu nedenle bu iki TS tipi birbirinden ayrı olarak incelenmelidir.

Plester'in 3000 vakalık serisinde TS sıklığı kabaca % 10 olarak bulunmuştur (2). Timpanosklerotik plakların elektron mikroskobu ile incelenmesinde düzensiz kollajen lifler ve kalsiyum fosfattan oluştuğu gösterilmiştir.

2.2. TİMPANOSKLEROZUN KLİNİK TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ

1. Kulak zarı timpanosklerozu: Kulak zarında TS odaklar ya kendi başına ya da orta kulak TS'unun bir belirtisi olarak bulunabilir. Bu duruma miringoskleroz (MS) adı verilir. MS genellikle kulak zarı ön kadranında, bundan daha az sıklıkla arka kadrandaki yerleşir. Bazı olgularda ise at nalı biçiminde alt kadranı da içine alan odaklara rastlanır.

KZ'da timpanosklerotik odakların işitme üzerine etkisinin çok olumsuz olmadığı anlaşılmıştır. At nalı şeklinde olan MS'da daha fazla iletim tipi işitme kaybına rastlanır.

MS'un neden geliştiği halen tam olarak ortaya konamamıştır. Tos, ventilasyon tüpü (VT) takılması ile MS gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu düşünmüştür. Yaptığı çalışmalarda VT takılma sayısının değil kalma süresinin daha önemli olduğunu vurgulamıştır (16). Aynı çalışmada kulak zarının retrakte olmasının veya efüzyonun kıvamının MS gelişmesi ile bağlantılı olmadığı ortaya konmuştur. VT takılmasından sonra kulak akıntısının olması MS gelişme olasılığını arttırmaktadır. Parker ve ark. yaptığı çalışmada parasentez sırasında meydana gelen lokal travmanın ve bu sırada membran içine olan kanamanın önemine işaret etmiştir. VT takıldıktan sonra tüpün kenarında bir enflamatuvar reaksiyonun ortaya çıktığı ve bunun üç haftada kaybolduğu gösterilmiştir. VT atıldıktan sonra genellikle perforasyon kapanır ve atrofik bir skar oluşturmaz. MS, VT'nün atılması ve zardaki perforasyonun kapanması sırasında ve sonrasında ortaya çıkar (17).

Schiff ve ark. ise VT'nün kitle etkisi ile kulak zarındaki mikrofibrillerin gerilmesine ve kırılmasına neden olduğu ve dokunun onarma reaksiyonu sırasında MS'un geliştiğini düşünmektedir. Histopatolojik olarak TS odaklarında, mikrofibrillerin ve prokollajen filamentlerin düzensiz olarak arttığını göstermişlerdir. Lamina propriadaki artmış olan fibrosit ve kollajen fibriller VT takılması ile hasar görür ve onarılma sırasında ilk olarak fibrogenez başlar. Fibroblastların dejenerasyonu ve yuvarlak hücrelerin vezikülleşmesi kalsifikasyonu stimüle eder. Kollajen fibrillerin normal düzeni bozulur. Hyalen dejenerasyon ile amorf bir kitle haline dönüşür (18).

2. Orta kulak timpanosklerozu: Efüzyonlu otitis medialis ve KOM'un iyileşme sürecinde, orta kulak mukozasının lamina propria'sında kalsifiye birikimler ve dejenerasyonla karakterize bir inaktif otit sekeldir. Orta kulak TS'ü vakaların çoğunun çift taraflı olması ve ileri derecede iletim ya da mikst tip işitme kayıpları meydana getirebilmesi bakımından sosyal ve tedavi sorunlarına sebep olan önemli bir hastalıktır.

Akyıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS rastlanma oranı %16 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 10 yıl içerisinde TS nedeni ile ameliyat olan 325 TS'li hastanın % 61'i kadın % 39'u erkek, hastalığın görülme yaşı ise 7-83 olarak bulunmuştur (19). Aynı çalışmada % 6'sı kolesteatomla olmak üzere % 27 vakada aktif KOM ile birlikte bulunmuştur.

Orta kulak TS'ünü klinik olarak kulak zarının sağlam ya da perforé olmasına göre iki gruba ayırarak incelemek gerekir:

i. Kapalı tip: Bu tipte KZ sağlamdır. Kapalı tip TS vakalarının % 9'unu oluşturur (1). Bu olgularda genellikle, KZ arka üst kadranda timpanosklerotik plak vardır. Daha az sayıda olguda hem arka hem ön kadranda timpanosklerotik odak bulunur. Ancak pars flaksidada bu odaklara rastlanmaz. Bu olguların MS'dan en önemli farkı iletim veya mikst tip işitme kaybı ile birlikte olmasıdır.

Orta kulakta TS olup da kulak zarının atrofik ve opak cam gibi olduğu olgular da vardır. Bu durumda ayırıcı tanıda güçlükler görülür. Sağlam bir kulak zarı olmasına rağmen iletim veya mikst tip işitme kaybı görülmesi nedeniyle, ayırıcı tanıda orta kulak TS'ü ile birlikte pek çok başka olasılık da düşünülmelidir. Bunlar arasında otoskleroz, kemikcik defektleri, konjenital kolesteatom vs. bulunur.

ii. Açık tip: Orta kulak TS olgularının büyük kısmında KZ perforédir. Perforasyondan görülen orta kulak mukozası soluktur, promontoryum üzerinde ve manibrium çevresinde timpanosklerotik plaklara rastlanır. Eğer perforasyonda oval pencere nişi görülebiliyorsa, burada timpanosklerotik odakların olduğu görülür. Genellikle inkudostapedial eklem ve stapes timpanosklerotik odakların içerisinde

kaldığı için fark edilmez. Akıntı ve kolesteatomaya rastlanma olasılığı da vardır. Ancak bunlar vakaların % 27'sinde görülür (19).

Orta kulakta timpanosklerotik odaklar üç noktada yoğunlaşmıştır. Buralar attik, inkudostapedial eklem etrafı ve promontoryumdur.

Attikteki timpanosklerotik plaklar kemikcikleri bir zarf gibi sarar ve malleus ile inkusu fikse eder. Bu bölgedeki oluşumların ve cerrahi işaret noktalarının görülmesini engeller. Lateral yarım daire kanalı ve fasial kanal ile kemikciklerin arası ve epitimpanum timpanosklerotik plaklar ile doludur. Bu plaklar arkada inkusun kısa kolu boyunca ve önde supratubal resese doğru da uzanabilir.

İnkudostapedial eklem çevresinde toplanan plaklar inkusun uzun kolu ve stapesi örter ve görülmelerini önler. Oval pencere de sıklıkla tutulmuştur. Stapes ile fasial kanal ve stapes ile promontoryum arası doludur. Ayrıca önde ön bacak ve fasial kanal, arkada fasial kanal, eminentia piramidarum ve stapes arası timpanosklerotik plaklarla işgal edilir. Çok nadiren TS tek başına ligamentum anulareyi de tutabilir. Fasial reses, eminentia piramidarum ve sinüs timpani tutulmuştur. Yuvarlak pencere vakaların çoğunda serbesttir. Akyıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların % 71'inde stapes etrafında ve oval pencerede TS saptanmıştır (19). Bu bölgede TS olmamasına karşın, attikte malleus ve inkusun tutulmuş olduğu vaka sayısı sadece % 10 olarak bulunmuştur (19). Yani kemikcik zincir hem orta kulakta hem de atikte timpanosklerotik plaklar tarafından fikse edilmektedir. Bu nedenle orta kulak TS'u olan vakalarda ciddi iletim tipi bazende mikst tip işitme kayıpları vardır. İşitme kaybı genellikle 60 dB civarındadır ve kemikciklerin fiksasyonuna bağlıdır.

Timpanosklerotik odaklara sıklıkla promontoryum üzerinde de rastlansa da bu bölgedeki plakların işitme üzerine olumsuz bir etkisi yoktur.

TS'da iki tip odağa rastlanır. Birinci tip lameller şeklindedir. Dokunmakla esnek ve pikle kolayca kaldırılabilen odaklardır. Bunlarda genellikle kalsiyum birikimi azdır. İkinci tipte ise plaklar beyaz ve sert olup altındaki kemiğe yapışıktır.

Bunlar serttir ve kırılmak suretiyle çıkarılır. Bu tip odaklarda kalsiyum birikimi fazladır ve daha sık görülürler.

TS temizlendikten sonra kemikcikler mukoza örtüsünden yoksun çıplak olarak ortaya çıkar. Gerek tensor timpani ve gerekse stapes kası tendonları odakların içinde sağlam olarak bulunur. Kemikciklerin erimesi ise çok seyrek. Bu erimelerin enfeksiyon sürecinde meydana geldiği düşünülmektedir. Genellikle TS plaklarının altından kemikcikler sağlam olarak çıkarlar (1).

2.3. TİMPANOSKLEROZDA PATOGENEZ

TS patogenezi halen net olarak ortaya konamamıştır. TS, diğer orta kulak patolojilerinden farklı bir lamina propria patolojisidir. Tos'a göre orta kulakta dört çeşit hücre olmasına karşın lamina propria orta kulağın her yerinde aynıdır.

Lamina propria fibrositlerden, kollajen liflerinden ve kapillerden oluşur ve kalınlığı azdır. Lamina propria, embriyonel hayatta orta kulak boşluğu ve mastoidi dolduran jelatinöz kıvamlı mezenşimal dokudan gelişmiştir. Mezenşimal dokunun çekilmesi ile orta kulak ve mastoid boşluklar oluşur. Bu olay doğumdan sonra da devam eder. Jelatinöz dokunun çekilmesinin gecikmesi, bazı araştırmacılara göre rekürren otitis mediaların, adeziv otitlerin ve timpanosklerozun nedenidir.

Jelatinöz mezenşimal doku multipotent bir özelliğe sahiptir. Enfeksiyon ve enflamasyonun etkisi altında, bu dokuda metaplazi başlar. Lamina propriada TS'un nasıl geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak TS'un gelişmesinde bazı ön koşulların oluşması gerektiği bilinmektedir. Bu ön koşulların başında orta kulak mukozasının rekürren veya kronik enflamasyonu gelmektedir. Ancak, TS gelişmesinde vücudun iyileşme reaksiyonunun da büyük önemi vardır. Bunlara değinilecek olursa:

Enflamasyon: KOM ile birlikte ortaya çıkan enflamatuar reaksiyonlar TS'un gelişmesinde önemli rol oynar. Enflamatuar reaksiyon içinde en önemli değişiklik, lamina propriada meydana gelecek olan hasardır. Kronik ve/veya

rekürren orta kulak enfeksiyon ve enflamasyonu sonucunda orta kulakta granülasyon dokusu gelişir. Granülasyon dokusunun gelişmesi TS sürecinde ilk adımdır. Çünkü granülasyon dokusunda lamina propriadaki kollajen dokunun çevresinde eksuda birikmiştir, bu eksudanın organize olmasının timpanoskleroza zemin hazırladığı düşünülmektedir.

Hastalığın kronikleşmesi ya da rekürrensi: Enfeksiyon ve enflamasyonun kronikleşmesi orta kulakta granülasyon dokusu gelişimi dışında bazı değişikliklere de neden olur. Bu değişikliklerin başında orta kulak mukozasında metaplaziler ve hiperplaziler gelir. Mukozada yer alan salgı bezlerinin sayısı ve salgının kalitesi değişir. Ayrıca orta kulak mukozasındaki titrekt tüyler de azalır. Fibrozis ortaya çıkar. Orta kulak ve mastoidde ortaya çıkan debrislerin silier aktivite olmayan bölgelere toplanması ile granülasyon dokusu ve fibrozis görülür. Daha sonra da bu sahalarda TS gelişir. Ancak neden her olguda TS görülmediği sorusunun cevabı bilinmemektedir.

İyileşme süreci: TS gelişmesi ile iyileşme sürecinin uzunluğu arasında da bir paralellik olduğu düşünülmektedir. İyileşme süreci uzun olan KOM'larda TS ortaya çıkma olasılığı daha fazladır.

TS'un nasıl bir histolojik seyir gösterdiği Chang (1969) ve Kerr (1989) tarafından yapılan elektron mikroskopi çalışmasında ortaya konmuştur (20). Bu bilgilerin ışığında değerlendirildiğinde, TS'un histolojik olarak üç yönde geliştiği anlaşılmaktadır.

i. Kollajen lifler

ii. Mineralize çökeltiler

iii. Laküner boşluklar

Kollajen lifler tabloya hakimdir. Özellikle titrekt tüyü olmayan epitelial bölgede sıktır. İçlerinde mitokondriler ve lizozomlar bulunur. Lifler genellikle kalsifiye lifler ve kalsifiye olmamış lifler olarak iki ayrı şekildedir: Kalsifiye olmamış lifler daha sıktır ve aralarında boşluk bırakmazlar. Buna karşılık kalsifiye

birikimlerin toplanmaya başladığı lifler ise aralarında boşluklar gösterir. Bu lifler düzensizdir, boyutları değişiktir ve anarşik bir yapı gösterirler (3).

Mineralize çökeltilerin en önemlisi kalsiyumdur. Bundan sonra düşük oranda diğer mineraller de saptanır. Laküner boşluklar özellikle, kalsiyum içeren kollajen lif bölgesinde daha sıktır.

Hussl ve Lim'in çalışmalarında elde edilen sonuçların ışığında bir timpanosklerotik odağın gelişmesinin şu adımlardan geçtiği anlaşılmaktadır (18).

1. Bağ dokusu dejenerasyonu
2. Fibroliz
3. Hücre kaybı ve kalsiyum birikmesi
4. Distrofik kalsifikasyon

Yukarıda belirtilen patolojik etmenlerin etkisi ile bağ dokusu dejenerasyonu meydana gelir. Enflamasyonun kronik ya da rekürren karakter alması ile ağırlaşan enflamatuvar reaksiyon, bu sırada ortaya çıkan immünolojik değişiklikler, parasentez veya fiziksel travmaların etkisi ile fibrositlerde fibroliz olayı başlar. Fibrositler dejenere olurlar. Eğer fibrositlerde dejenerasyon başlamışsa, bu fazın en önemli bulgusu mitokondrilerin çevresinde veziküllerin oluşmasıdır. Bu veziküllerde kalsiyum ve fosfat toplanması belirgin hal alır. Fibroliz olayını izleyen devre içinde lezyon sahasında pH değişiklikleri ve kan akımında azalma olur. Buna bağlı olarak hücreler yavaş yavaş kaybolmaya başlar. Bu devrede lifler içine kalsiyum fosfat çökmesi görülür. Çöken kalsiyum distrofik kalsifikasyona uğrar ve timpanosklerotik odaklar oluşur. Bu olay mitokondriler etrafında toplanan veziküllerin kalsifikasyonu olarak da düşünülmektedir.

Sonuç olarak, TS uygun bir zeminde çeşitli etmenlerle başlayan dejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın başlamasında ve gelişmesinde gerek hücre içinde mitokondrilerde ve gerekse hücre dışında matriks veziküllerinde kalsiyum birikmesi rol oynar. Kalsiyumla doymuş dokularda distrofik kalsifikasyon ile timpanosklerotik odaklar ortaya çıkar.

2.4. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin kan akımını azaltabilen veya tıkayabilen subintimal kalınlaşmayla (aterom) karakterize bir arterioskleroz formudur. Gelişmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik lezyonun bulunduğu yere göre klinik sonuçlar değişkenlik gösterir, örneğin koroner arterin aterosklerozu miyokard enfarktüsü ve anjina pectorise yol açarken, merkezi sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozunda felç ya da geçici iskemik atak görülebilir. Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla kan akımının bozulduğu, arterlerin ayrım noktalarında oluşur (8).

2.4.1. Patoloji

Aterosklerotik plak, endotel altında birikmiş intrasellüler ve ekstrasellüler lipitler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Aterosklerozun belirlenebilen en erken lezyonu endotel altınd lipit yüklü köpük hücrelerinin oluşturduğu yağlı çizgilenmedir. Bu daha sonra, bağ dokusuyla çevrilmiş intimal düz kas hücreleri ile intrasellüler ve ekstrasellüler lipitten oluşan fibröz plağa dönüşür.

Vasküler endotel; insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır (21). Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (22):

1. Vazodilatator veya vazokonstriktor mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü
2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen semipermeabl bariyerin devamlılığının sağlanması
3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktorlerinin sentezi ve salınımı
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması

6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteokliganlarının devamlılığının sağlanması

2.4.2. Endotelial vazomotor tonüs kontrolü

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör Nitrik Oksittir (NO).

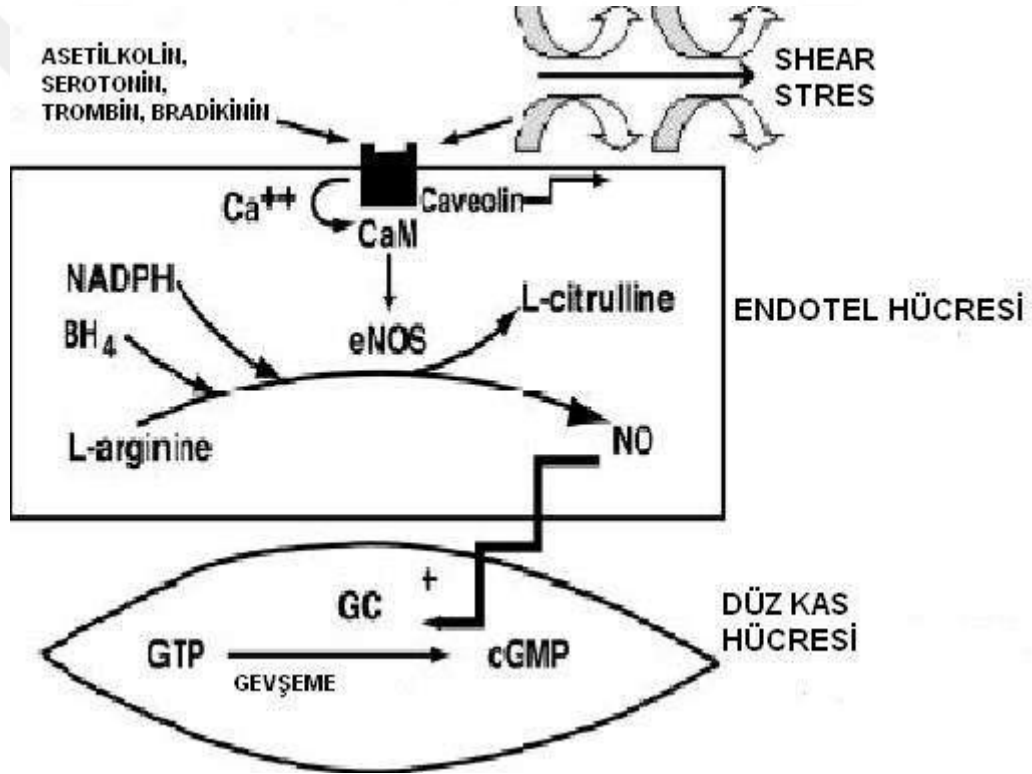
Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PI_2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktor (EKHF) salgılamaktadır. Endotel vazodilatatör olarak NO, EKHF, PI_2 dışında vazokonstrüktör anjiotensinojen, vazokonstrüktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktor (PAF) salgılar (23,24). Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salgılatır. Bunun dışında, bradikinin, serotonin, adozin difosfat (ADP), adozin trifosfat (ATP), vasopressin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PI_2 salgılattığı gösterilmiştir (23,25). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece birçok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi; endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstrüktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstrüksiyon olacaktır (23).

2.4.3. Endotelial dokudan salgılanan bazı vazoaktif moleküller

Nitrik Oksit (NO): Nitrik Oksit (NO) endotelden salgılanan en önemli mediatördür. Endotelial disfonksiyonda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk

endotelial disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (26).

Nitrik Oksit üretimi: NO, endotelial hücrelerde prekürsörü olan L-Arjinin’ den NO sentetaz (eNOS) aktivitesi ile üretilir. eNOS hücre membranının “Caveola” adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1’ in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS aktive olur ve NO üretimi artar. Tetrahidrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde etkili olurlar (**Şekil 1**).



Şekil 1. Endotel hücreleri tarafından NO üretimi:

Vazodilatator agonist veya shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca²⁺), Kaveolin’i Kalmodulin’den (CaM) ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilsiklaz (GC) enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir. Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002; 90(suppl): 40L–48L

Nitrik Oksitin fonksiyonları: Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediatörüdür ve endotel kaynaklı vazokonstrüktörlerin (örn: Anjiotensin II, Endotelin) etkilerine karşı koyar (27). Trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler (28). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir (29).

Endotelin: Endotelin 1 (ET-1) 21 aminoasitli peptid olup endotelden salınır. Bilinen en güçlü vazokonstrüktördür. Diğer iki tip endotelin ET-2, ET-3 olup sadece ET-1 endotelden salınır. ET-1 öncü molekül olarak salgılanır, "endotelin dönüştürücü enzim" tarafından aktif forma çevrilir (30). ET-1'in etkisi yavaş başlangıçlıdır, fakat etkisi saatler hatta günlerce sürer. ET-1'in ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörü vardır. ET-A reseptörü damar düz kaslarında, ET-B reseptörü damar düz kaslarında ve endotel hücresi üzerindedir (31). ET-1 düz kaslardaki ET-A ve ET-B reseptörleri ile vazokonstrüksiyon yapar. ET-1 endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açar. Hiperkolesterolemi gibi patolojik durumlarda ET-B'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstrüksiyondur (31). ET-1 vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damar yeniden şekillenmesine (remodeling) ve lökosit adezyonuna yol açar. Böylece enflamasyon ve aterosklerozda önemli rol oynar (32).

Diğer vazoaaktif moleküller; Prostaglandin (PG₂), adenosin ve ilişkili bileşiklerdir. Bunların da Nitrik Oksit (NO) ve Endotelin (ET) kadar olmasa da ateroskleroz üzerine etkileri mevcuttur.

Endotel ve Lökosit: Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücresine yapışmasına karşı dirençlidir (33,34). İnflamasyonun olduğu dokuda ekstravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur (33). Fakat aterosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler (34). Endotelial dokunun sentezlediği bu adezyon molekülleri immunglobulin ailesi üyeleri (VACM ve ICAM) ve E-selektindir (34). Endotel

hücreyi kendi sentezlediği E-selektin dışında trombosit tarafından sentezlenen P-selektini alır ve kendi hücre zarında sergiler (35). Ayrıca endotel hücre zarında lökositlerdeki L-selektine bağlanan moleküller (ligand) vardır (33).

Bir lökositin transmigrasyonu altı aşamada gerçekleşir (33, 35):

- 1- Endotel hücrenin aktivasyonu; endotel hücre zarında E-selektin ve P-selektin düzeyi artar.
- 2- Lökositin endotele geri dönüşümlü (reversibl) yapışması; Selektin-reseptör etkileşimi olur.
- 3- Lökositin endotel üzerinde yuvarlanması (rolling); Selektin-reseptör etkileşimi ile meydana gelir.
- 4- Lökositin aktivasyonu; kemokinlerle aktive olan lenfosit yüzeyinde VCAM-1 ile bağlanan ligandların miktarı artar.
- 5- Lökosit, endotel bağlantısının güçlendirilmesi; lökositlerdeki ligandların, VCAM ve ICAM ile etkileşmesi ile oluşur.
- 6- Lökositin iki endotel hücreyi arasından dokuya geçmesi (transmigrasyon); PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule) ve diğer birçok molekül görev alır.

2.5. ENDOTELİYAL DİSFONKSİYON

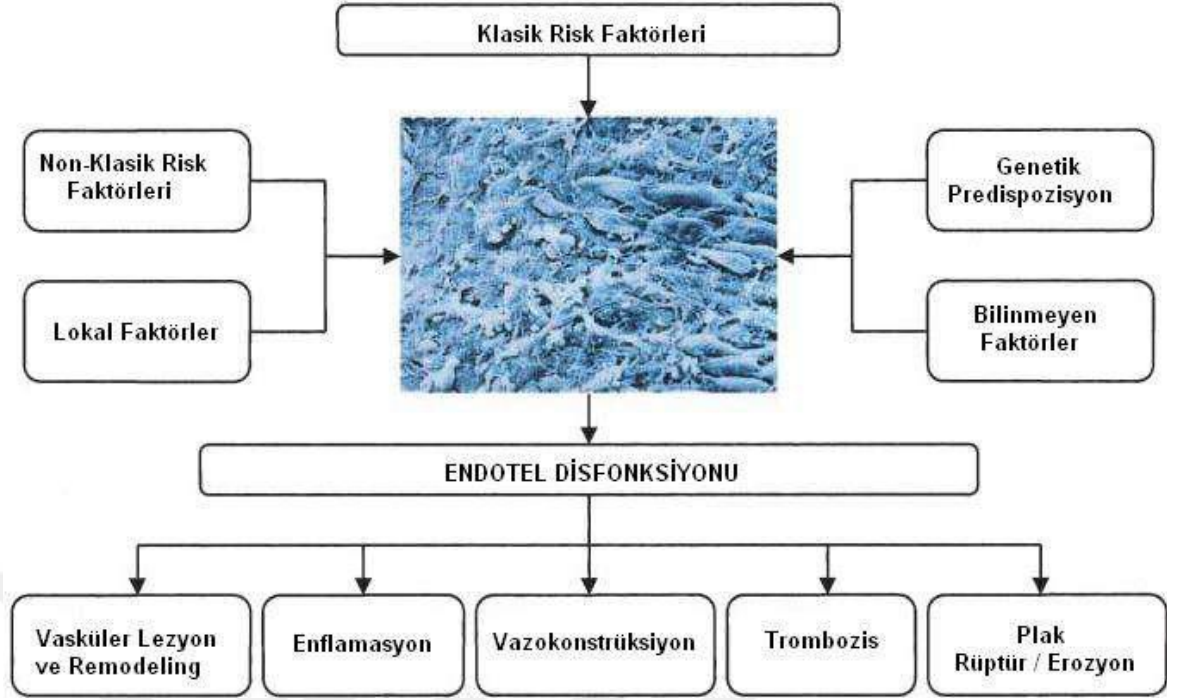
Son 20 yıl içerisinde, vasküler endotelin parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozulmaların (endoteliyal disfonksiyon) aterosklerozun, sonrasında aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element olduğu anlaşılmıştır (36, 37). Endoteliyal disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır.

Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstrüktörler artar (38). Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Diğer bir yandan endotel disfonksiyonu “Endotelial Aktivasyon” göstergesi olup; proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortam yaratmaktadır (39). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonun varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabilir.

2.5.1. Endotelial Disfonksiyon ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen; bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendromlara nasıl yol açtığı hala netlik kazanmamıştır. Bazı bireylerin birçok klasik ve nonklasik risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen, aterosklerotik hastalık geliştirmemeleri arasındaki bir bağlantıda kopukluk olduğunu göstermektedir. Bu noktada endotelial hücrelerin stratejik yerleşimi nedeniyle (kan ile vasküler duvar arasında mekanik ve biyolojik bariyer) bu kopukluğun ana bileşeni olduğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (40). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO' in vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (41). Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogeneziindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir, klasik ve nonklasik risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (40, 41, 42). Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, endotelial fonksiyon bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vasküloprotektif faktörlerin ilişkisidir. Bu noktada ateroskleroz gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir (**Şekil 2**).



Şekil 2. Endotelial disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası. Piero O. Bonetti et al; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:168-175.

Endotelial disfonksiyon tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Klasik ve nonklasik kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkileri göz önüne alındığında, risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunu da düzeltecektir (Örn: antihiperlipidemik tedavi (43), antihipertansif tedavi (44), sigaranın bırakılması (45), postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (46), folik asit replasmanı (47), fiziksel egzersiz (48)).

2.6. ATEROSKLEROZUN MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ

- Lipit bozuklukları
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Sigara kullanımı
- Obezite
- Yetersiz fiziksel aktivite

- Aterojenik diyet
- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Genetik faktörler

Lipit bozuklukları

- Yüksek serum total kolesterol düzeyi (>200 mg/dl)
- Yüksek LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyi (>100 mg/dl)
- Düşük HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyi (<40 mg/dl)

Majör risk faktörü olmaya aday diğer lipit bozuklukları

- Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl)
- Artmış lipoprotein artıkları
- Artmış lipoprotein (a)
- Küçük LDL partikülleri

Majör risk faktörü olmaya aday diğer durumlar

- Hiperhomosisteinemi
- Trombojenik-hemostatik faktörler
- Enflamatuar belirteçler
- Bozulmuş açlık glikozu

2.7. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Aterosklerotik süreç, lipoprotein birikimi ve modifikasyonu ile başlar. Yağlı çizgilenme aterosklerozun başlangıç lezyonudur. Bu erken lezyonların oluşumu en sık olarak arter duvarının intima bölgesindeki lipoprotein içeriğinin artmasından kaynaklanır. Bu lipoproteinlerin ve lipitten zengin yapıların arter duvarıyla temas

süresini uzatan ekstrasellüler matriks yapılarına bağlandıkları ve böylece intimada biriktikleri düşünülmektedir. İntimanın ekstrasellüler boşluğunda bulunan özellikle matriks makromoleküllerine bağlı olan lipoprotein partikülleri kimyasal modifikasyonlara uğrayabilirler. Lipoproteinlerin böyle modifikasyonlara uğramasının ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. İntimanın ekstrasellüler boşluğunda plazma antioksidanlarından ayrılmış bulunan lipoproteinler oksidatif modifikasyonlara özellikle duyarlıdır. LDL'nin oksidasyonu sonucu, lipit ve protein yapıları oksidatif modifikasyona uğrarlar. Lipitlerin oksidasyonu ile hidroperoksitler, lizofosfolipitler, oksisteroller ve yağ asitlerinin aldehitik yıkım ürünleri oluşur. Apoprotein yapılarının modifikasyonu sonucu peptid iskeletinde yıkım ve bazı amino asit kalıntıları oluşur. Diyabetik hastalarda hiperglisemi sonucu lipoproteinlerin non-enzimatik glikasyonunun da aterogenezde rolü olduğu düşünülmektedir (8).

Lökositlerin toplanması: Ekstrasellüler lipit birikiminden sonra lökositlerin (monosit ve lenfositler) bölgeye toplanması yağlı çizgilenme oluşumunun ikinci basamağıdır. Arter endotel hücrelerinin yüzeylerinde bulunan lökositler için adezyon molekül ya da reseptörleri bu toplanmadan sorumludurlar. Bu moleküller; vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) 1, intersellüler adezyon molekülü (ICAM) 1 ve P-selektindir. Lizofosfatidilkolin (LDL oksidasyon ürünü) VCAM 14 ekspresyonunu artırabilir. 'Laminar shear' güçleri VCAM 1'i baskırlar, aynı zamanda endotel tarafından üretilen nitrik oksiti (NO) artırır. NO düşük düzeylerde lokal antienflamatuar etki göstererek lokal VCAM 1 ekspresyonunu sınırlar. Arter ayırım noktalarında genellikle laminar akım bozuklukları olmaktadır, bu durum aterosklerozun ayırım noktalarında daha sık görülmesini açıklayabilir. Lökositler arter endoteline yapıştıktan sonra endotel katmanına penetre olur ve intimaya yerleşirler. İnterlökin (IL) 1 ve tümör nekrozis faktör (TNF) α gibi sitokinler endotel hücrelerindeki VCAM 1 ve ICAM 1'i artırır. Modifiye lipoproteinler damar duvar hücrelerinden sitokin salınımını indükledikleri için, bu olay lipoproteinlerin birikmesi ve modifikasyonu ile lökosit toplanması arasında bir bağlantı kurulmasını sağlayabilir. Ayrıca okside LDL lökositlerin kemotaksisini de artırabilir (9).

Köpük hücre oluşumu: İntimaya yerleştikleri zaman mononükleer fagositler makrofajlara farklılaşırlar ve lipit yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Mononükleer fagositlerin köpük hücrelerine dönüşümü lipoprotein moleküllerinin reseptör bağımlı endositozunu gerektirir. İyi tanımlanmış LDL reseptörlerinin bu alımı gerçekleştirdiği düşünülebilir. Ancak genetik değişiklikler nedeniyle efektif LDL reseptörlerinden yoksun hastaların ve hayvanların da yaygın arteriyel lezyonlara sahip oldukları ve ayrıca da makrofajdan türemiş köpük hücrelerinden zengin ekstraarteriyel ksantomaları olduğu görülmüştür. Dahası, ekzojen kolesterol alımı ve hücre içi yüksek kolesterol düzeyleri LDL reseptörlerini baskılamaktadır. Böyle yüksek kolesterol düzeylerinde hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri azalabilir. Makrofaj ‘scavenger’ (çöpçü) reseptörleri ise, hücre içi kolesterol düzeyleriyle kontrol edilemezler ve okside LDL’yi tanıyarak endositozu gerçekleştirirler. Çöpçü reseptörlere sahip olan makrofajlar ekstrasellüler boşluktaki lipitleri emerek lipoproteinleri, gelişmekte olan lezyon bölgesinden uzaklaştırabilirler. Bazı lipit yüklü makrofajlar arter duvarını terk edebilir ve arterden lipitin temizlenmesinde işlev görebilirler. Lipit birikimi ve sonucunda aterom oluşumu, eğer arter duvarına giren lipit miktarı makrofajlarca ya da başka yollarla uzaklaştırılan lipit miktarını aşarsa gerçekleşir. Bazı lipit yüklü makrofajların zamansız ölümü veya ‘apoptozis’ sonucu ‘nekrotik core’ denilen lipitten zengin merkezli bir aterosklerotik plak oluşur. Mononükleer fagositler tarafından üretilen çok sayıda ‘growth faktör’ veya sitokinler aterosklerotik plakta biriken düz kas hücre çoğalmasını ve ekstrasellüler matriks üretimini uyarabilirler. Özetleyecek olursak; ‘yağlı çizgilenme’ köpük hücreleri olarak da bilinen kolesterol yüklü makrofajları içerir. Düz kas hücrelerinin lezyonda çoğalmasıyla daha ileri bir lezyon olan ‘fibröz plak’ oluşur. Kalsifikasyon, aşırı ekstrasellüler lipit birikimi ve ‘nekrotik core’ oluşumuyla da ‘gelişmiş lezyon’ meydana gelir.

Aterosklerozun oksidasyon hipotezi: LDL, damarda aterosklerozun erken evrelerinde önemli rol oynadığı düşünülen okside-LDL’ye dönüşmek üzere oksitlenir. Okside-LDL birçok biyolojik özelliklere sahiptir; örneğin, dolaşımdaki monositler için kemoatraktandır, hücre çoğalmasını ve sitotoksiteyi indükler. Endotel hücreleri ve makrofajları uyararak monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve makrofaj koloni-stimüle edici faktör (MCSF) gibi çeşitli sitokinlerin üretimini de

indükler. Dahası, okside LDL endotel hücreleri ve monositleri uyararak hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Monositten türemiş makrofajlar okside-LDL'yi çöpçü reseptörler yoluyla tanıyarak alır ve köpük hücrelerine dönüşürler. Arter duvarındaki kalınlaşmayı artıran düz kas hücre çoğalması da sitokinler ve okside-LDL'nin indüklemesiyle gerçekleşir (49).

LDL oksidasyonunda etkili olası mekanizmalar

- Bakır ve demir (geçiş metalleri) iyonları.
- Lipooksijenazlar; çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) peroksidasyonunu katalizleyerek potent mesajcı lipit moleküllerine çeviren intrasellüler enzimlerdir.
- Homosistein; (tiyol grubu, SH) içeren bir amino asit.
- Süperoksit radikali (O_2^-); reaktif oksijen türü.
- Miyeloperoksidaz; $H_2O_2 + Cl^- + H^+ \longrightarrow HOCl + H_2O$ reaksiyonunu katalizler.
- Reaktif nitrojen türleri; bazı patolojik durumlarda nitrik oksitten (NO) türetilirler.

2.8. HOMOSİSTEİN

Homosistein (hcy) insan vücudunda üretilen ve pek çok maddenin yapımında kullanılan, sülfür içeren bir aminoasittir. Beslenme ile alınan metionin'in metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşmaktadır. Hücresel hcy metabolizması, metionin'in kullanılabilirliğine, hcy'nin metionine remetilasyonu ve sistein'e transülfürasyonuna bağlıdır. Birçok vitamin metionin ve hcy metabolizmasında kofaktör ve substrat fonksiyonu görmektedir. Folik asit ve siyanokobalamin (Vit. B₁₂) metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve metionin sentetaz enzimleri tarafından katalize edilen metabolik yollarda düzenleyici olarak görev alırlar. Pridoksin ise sistationin B-sentaz için kofaktördür. Pek çok çalışmada serum hcy düzeyleriyle serum folik asit, vitamin B₆ (Vit. B₆) ve vitamin B₁₂ (Vit. B₁₂) düzeyleri arasındaki ters ilişki gösterilmiştir (50).

Yapılan çalışmalar, artmış plazma hcy düzeyinin, koroner arter hastalığı gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (50). Hcy; metioninin metaboliti olan sülfürlü bir aminoasittir (51). İlk olarak yetmişli yıllarda hiperhomosisteinüriyelerde prematür ateroskleroz ve tromboemboli varlığının gösterilmesi üzerine yoğunlaşan vaka kontrollü çalışmalarda hiperhomosisteineminin koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (50). Sağlıklı bireylerde hcy düzeyi 5-15 µmol/L arasında olup plazma hcy düzeyinde her 5 µmol/L'lik artış koroner arter hastalık riskini 1,6 ile 1,8 kat artırmaktadır (51). In vitro çalışmalarda, hücre kültürlerine eklenen hcy'nin endotelial hücrelerde hasara ve nitrik oksit salgılanmasında bozukluğa yol açtığı; hayvan çalışmalarında ise sürekli hcy ile beslenmenin vasküler endotelde kayba ve vazomotor fonksiyonda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (52).

Metionin metabolizmasında rol alan Vitamin B₆, B₁₂ ile birlikte folik asit, hcy metabolizmasına etki eden başlıca faktörlerdir. Hiperhomosisteinemiye neden olan en büyük faktörün folik asit eksikliği olduğu gösterilmiştir (11). Serum folik asit düzeyi azalmış olanlarda plazma hcy düzeylerinin yükseldiği ortaya konulmuştur. Hiperlipidemik hastalara folik asit tedavisi verildiğinde endotelial fonksiyonların düzeldiği bildirilmiştir (11).

Deneysel çalışmalarda hcy'nin insülinin periferik etkilerini oksidatif stresi artırarak önlediği ve insülin direncini ortaya çıkardığı ve karaciğerden kolesterol sentezini artırdığı gösterilmiştir (12). Buna karşın plazma hcy konsantrasyonunun; plazma folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleri ile ters ilişkili olduğu, fakat plazma hcy düzeylerinin serum lipit seviyeleri ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir (12). Klinik olarak serum lipitleri ile hcy arası anlamlı ilişki görülememiş; hcy ve hiperlipidemi KVH'lar için ayrı risk faktörleri olduğu ortaya konulmuştur (12).

2.9. C-REAKTİF PROTEİN

CRP insan akut faz proteinlerinin prototipi ve en çok çalışılmış olanıdır. Pnömonokların (C) kapsül antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Aslında çok çeşitli bakteri mantar ve parazitlerin hücre duvarlarındaki polisakkaridlere bağlanarak bunların immün sistem tarafından yok edilmesini kolaylaştırır.

Pentraksinler olarak bilinen protein ailesindedir. Konağın hasara uğramış hücrelerinin ve yabancı patojenlerinin tanınmasında ve temizlenmesinde önemli rol oynar. CRP molekül özelliği nedeniyle antijene bağlanma kapasitesine sahiptir. CRP'nin iyi bilinen iki görevi:

- 1- Ligandına bağlandıktan sonra klasik yoldan kompleman aktivasyonuna yol açması
- 2- Fagositozun artırılmasıdır.

CRP normalde plazmada 0.5ng/dl gibi çok düşük değerdedir. Akut enflamatuar uyarıyı takiben CRP konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir ve 2-3 gün içinde pik yapar. En yüksek düzeyde bile yıkımı değişmediği için serum CRP düzeyini belirleyen tek şey hepatositlerden sentez hızıdır. Yarı ömrü 18 saat kadardır.

CRP düzeyindeki artma enflamatuar uyarının şiddeti ile doğru orantılıdır. Şiddetli uyarın ile daha yüksek ve daha uzun süreli CRP yüksekliği ortaya çıkar. Enflamatuar uyarının ortadan kalkmasını takiben CRP düzeyi hızla düşer. Yarı ömrü kısa olduğu için, enflamasyon sonlanınca hızla normale döner. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, serum proteinlerinden ve dolayısıyla mono veya poliklonal gamopatilerden etkilenmemesi diğer üstünlükleridir. Çoğu sağlıklı kişide CRP düzeyi 0.2 mg/l'nin altındadır ancak günlük hayattaki mikrotravmalara bağlı olarak 1mg/l' ye kadar olan değerler oluşabilir ve normal kabul edilir. 1-10 mg/l üzeri orta derecede, 10mg/L üzeri şiddetli CRP yüksekliği olarak değerlendirilir (10).

Koroner arter hastalığı (KAH) ile enflamatuar olaylar arasındaki ilişki dikkatleri enflamatuar belirleyiciler üzerine çevirmiştir. Günümüzde en çok üzerinde durulan belirleyicilerden biri CRP'dir. CRP, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz enflamasyonun belirleyicisi olan klasik bir akut faz reaktanıdır. C-reaktif proteinin kardiyovasküler risk için geçerli bir belirleyici olduğu konusunda görüş birliği vardır (53). Yüksek CRP düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin ateroskleroza bağlı enflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte CRP'nin aterotrombotik süreçte, bu sürecin sebebi mi olduğu yoksa ateroskleroza eşlik eden enflamatuar reaksiyonu mu yansıttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

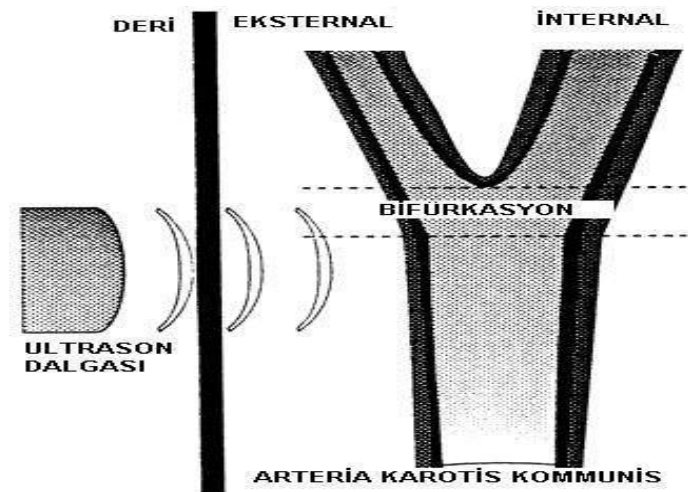
Prospektif epidemiyolojik çalışmalar, CRP ile koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiye dair birçok kanıt sunmuştur. Neredeyse açıklanan tüm prospektif çalışmalar, CRP'nin KAH insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53). Enflamasyonlu hassas plağın önemli rol oynadığı bilinen kararsız anjina pectoris ve miyokard infarktüsü gibi akut koroner sendromlarda, arteryel enflamasyonun günümüzdeki en iyi belirleyicisi olan CRP düzeyleri ile erken komplikasyonlar ve major kardiyak olaylar arasında prognostik olarak anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir.

2.10. KAROTİS İNTİMA-MEDIA KALINLIĞININ ÖLÇÜLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

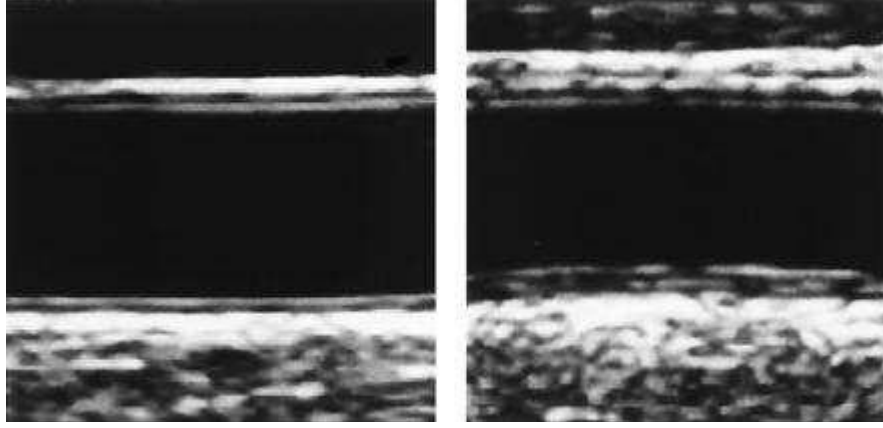
Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteryel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (54). B-Mode ultrasonografi, noninvaziv olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun

değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (IMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

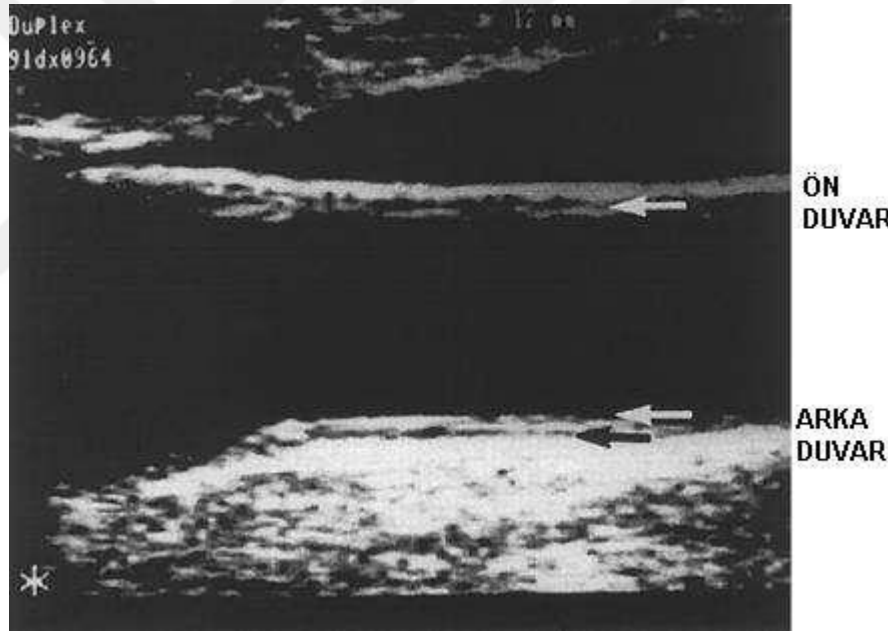
Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan duvar), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı “öncül sınır”, eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve “gain” ayarı bağımlı değildir (55). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı “uzak sınır” ultrasonografi sisteminin “gain” ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. IMK’ nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine “öncül sınır yöntemi” denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK’ nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (56). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (56). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (Şekil 3, 4 ve 5 ve Tablo 1).



Şekil 3. İntima Media Kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 4. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter



Şekil 5. Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü

Tablo 1. Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması

SINIF	ULTRASONOGRAFİK MORFOLOJİ	SKOR
I	Normal: Üç ultrasonografik tabaka (intima-media-adventisya-periadventisya) tam olarak ayırtedilebiliyor.En az 3 cm'lik bölgede lümen-intima sınırında bozulma yok.	2
II	İntima-media granülasyonu: İntima-media bölgesinde granüler ekojenite ve/veya artmış intima-media kalınlığı (> 1mm)	4
III	Hemodinamik bozukluk yaratmayan plak: Lokalize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonografik tabakalarda yoğunluk artışı, IMK > 2mm	6
IV	Stenotik plak: Lokalize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonografik tabakalarda yoğunluk artışı fakat duplex taramada hemodinamik bozukluk yaratan plak, stenoz >%50	8

Hesaplanan skor tek bir artere aittir. Hastanın toplam skoru 4 arterin toplam skoruna aittir.

Toplumda IMK' nın ortalama değerleri 0.4- 1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01- 0,03 mm' lik artma olmaktadır (57, 58, 59, 60, 61, 62). Artmış karotis arter IMK birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter IMK, angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (63). Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter IMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

Birçok çalışmada karotis arter IMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka (uzak) duvarın IMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (64, 65, 66, 67, 68). Ön (yakın) duvar IMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir (56). Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde (n:1947) ön (yakın) ve arka (uzak) duvar IMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur (58, 69). Ön (yakın) duvarın IMK ölçümleri “gain” bağımlıdır, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir. IMK ile

ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis kommunis (KKA) kullanılmıştır. İnternal karotis arter (İKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (64, 65). KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyirinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. İKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA, KKA' e göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortuyözdür. Yalnız KKA'ın aterosklerotik lezyonları, İKA' e göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden İKA' in de ölçümlerinin yapılması önemlidir (70) Genel olarak kabul gören konsept toplam 12 yerden ölçüm yapılmasıdır: KKA, İKA, karotid bifürkasyon. Bu üç lokalizasyonun her birinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar İMK hem sağ hem de solda olmak üzere ölçümleri yapılmalıdır (28). Bu toplam 12 bölgeden ölçmenin, tek bir bölgeden ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu predikte etme değeri daha fazla bulunmuştur (71).

Karotis İMK araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (61). Karotis arter İMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve İMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünüldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Bots ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KKA İMK ile “ankle-brachial index” bakılan alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (72). Daha başka yapılan çalışmalarda da karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (72, 73, 74). Aterosklerozun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar prospektif veya kesitsel olarak yapılmış ve karotis arter İMK kalınlığı ile koroner kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortalite araştırılmıştır (59, 60). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise anjiyografi ile tespit edilen koroner arter hastalığı ile karotis arter İMK arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, koroner arter hastalığının varlığı ile

yokluğunun İMK ile arasındaki ilişki araştırılmış ve bazılarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Fakat řu ana kadar koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile karotis arter İMK kalınlığı arasında yapılmış çalışma yoktur.



3. MATERYAL-METOD

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. KBB Kliniğine 2005 ve 2010 yılları arasında KOM tanısı ile başvuran toplam 122 hasta dahil edildi. Çalışma grubu KOM tanısı ile opere edilirken; operasyon sırasında bakiye zarda hyalen plaklar olan veya orta kulak ve mastoid kemikte timpanosklerotik odaklara rastlanan hastalar ile, ayaktan takip edilen kulak zarı perfore ve otoskopide orta kulakta timpanoskleroz görünümü olan toplam 61 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu ise KOM tanısı ile opere edilen ve operasyon sırasında bakiye zarda hyalen plaklar olmayan veya orta kulak ve mastoid kemikte timpanosklerotik odaklara rastlanmayan hastalar ile ayaktan takip edilen kulak zarı perfore ve otoskopide orta kulakta timpanoskleroz görünümü olmayan toplam 61 hastadan oluşturuldu.

Hiperkolesterolemi nedeni ile tedavi uygulananlar, antihiperkolesterolemik diyet alanlar, B₁₂ veya folik asit kullananlar veya antioksidan tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Her iki gruptan 12 saat açlıktan sonra total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, CRP ve homosistein düzeylerinin tayini için venöz kan örneği alındı. Bu değerlerin referans aralığı tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca hastalar ailede ateroskleroz öyküsü yönünden sorgulandı. Hastalar, ailesinde erken yaşta miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve tıkaçıcı periferik damar hastalığı yönünden sorgulandı. Bunlardan en az birinin varlığında olgular ateroskleroz yönünden aile öyküsü pozitif kabul edildi.

Tablo2. Çalışma ve Kontrol grubunda bakılan değerler ve referans aralıkları

Çalışılan parametreler	Referans aralığı
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	5,0- 12
CRP(turbidometrik) (mg/l)	< 1,0
Total kolesterol (mg/dl)	110- 200
Trigliserid (mg/dl)	50- 200
HDL (mg/dl)	35- 85
LDL (mg/dl)	0-130

Homosistein düzeyi tayini; serum plazmasından alınan örnekler EDTA'lı tüplerde saklandıktan sonra, Shimadzu HPLC analizinde (Schimatzu Corporation, Kyoto/Japan), çok özel ticari kitler kullanılarak saptandı.

CRP analizi turbidometrik yöntemle, Dede-Behring NB 2 turbidometre kullanılarak gerçekleştirildi. Kolesterol, HDL, LDL ölçümü spektrofotometrik yöntemle, Abbot Aeroset Autoanalyzer kullanılarak yapıldı (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois/USA).

Tüm hastalar hastanemizde aynı radyoloji uzmanı tarafından ultrasonografi ile incelendi. İnceleme General Electric Logiq 7 (GE Healthcare Wauwatos, USA) cihazında 12 mHz yüksek rezolüsyonlu lineer prob ile vasküler sistem ayarları kullanılarak gerçekleştirildi. Gri skala incelemesi doku harmonik modunda; Doppler incelemesi renkli ve pulse wave yöntemleri ile yapıldı. Damar çapı ve intima-media kalınlığı ölçümleri en doğru ölçümü sağlayacak maksimum büyütmede gerçekleştirildi.

Ana karotis arter (KKA) çapı bifurkasyondan 2 cm önce diastolde ölçüldü. Intimal kalınlık çap ölçülen alandan ve daha proksimaldeki birer cm aralıklarla iki alandan, toplam 3 alandan, arka duvardan ölçüldü. Ölçüm sonucunda

0,9 mm ve altındaki değerler KIMK normal, 0,9 mm üzerindeki değerler KIMK patolojik olarak değerlendirildi. Patolojik vakalarda plakların yeri, uzunluğu ve kalınlığı kaydedildi. Plaklar yağlı heterojen ve fibröz olarak sınıflandırıldı. Kalsifikasyon içeriyorsa ayrıca kaydedildi, plak yüzeyi düzgün veya düzensiz olarak yazılıp ülser varlığı araştırıldı.

Verilerin analizi SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortanca (minimum - maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler % olarak verildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Khi-Kare veya Fisher's Exact testi kullanıldı. P değeri < 0,05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubundaki 61 hastanın 30'u (% 49,18) erkek ve 31'i (% 50,82) kadındı. Kontrol grubunu oluşturan 61 hastanın 26'sı (% 42,62) erkek ve 35'i (% 57,38) kadındı (Tablo 3). Her iki grup arasındaki erkek/kadın oranı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0.05$). Çalışma grubunda ortalama (min-max) yaş 46 (13-74), kontrol grubunda 32 (14-63) olarak bulundu (Tablo 4). Her iki grup yaş bakımından karşılaştırıldığında çalışma grubunun daha ileri yaştaki hastalardan oluştuğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0.001$).

Tablo 3. Çalışma ve Kontrol gruplarının erkek-kadın oranları

Cinsiyet	Grup		
	Çalışma	Kontrol	Total
Erkek	30(% 49,18)	26 (% 42,62)	56 (% 45,90)
Kadın	31(% 50,82)	35 (% 57,38)	66 (% 54,10)
Total	61 (% 100)	61 (% 100)	122 (% 100)

Tablo 4. Çalışma ve Kontrol gruplarının yaş istatistikleri

	Çalışma Grubu (n=61)			Kontrol Grubu (n=61)			P
	Mean	Median	Min- Max.	Mean	Median	Min- Max	
Yaş	41,8	46	13-74	33,08	32	14-63	0.001

Homosistein düzeylerinin çalışma grubundaki ortanca (min-max) değeri 12 (2,2- 50) $\mu\text{mol/l}$, kontrol grubundaki ortanca (min-max) değeri ise 9,87 (2,7- 33,4) $\mu\text{mol/l}$ olarak bulundu (Tablo 6). Homosistein düzeyleri çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p= 0.003$).

Homosistein düzeyi yüksek saptanan hasta sayıları, her iki grupta karşılaştırıldığında, çalışma grubunda 61 hastanın 32'sinde (% 52,45), kontrol grubunda ise 61 hastanın 20'sinde (% 32,7) homosistein değerleri normal sınırın üstünde bulundu.

CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, çalışma grubunun ortanca (min-max) değeri 0,5 (0,3- 4,2) mg/dl, kontrol grubunun ortanca (min-max) değeri 0,5 (0,5- 2,2) mg/dl olarak bulundu (Tablo 6). Çalışma grubunda 61 hastanın 7'sinde (% 11,4) CRP anormal sınırlarda, 54 hastada ise (% 88,6) normal sınırlarda bulundu. Kontrol grubunda ise 61 hastanın 6'sında (% 9,8) CRP anormal sınırlarda, 55 hastada ise (% 90,2) normal sınırlarda bulundu. CRP düzeyleri çalışma grubunda daha yüksek olarak bulundu ($p= 0.055$).

LDL düzeyleri karşılaştırıldığında; çalışma grubunun ortanca (min-max) değeri 122 (58-206) mg/dl, kontrol grubunun ortanca (min-max) değeri 103 (65-188) mg/dl olarak bulundu (Tablo 6). Çalışma grubundaki hastalar daha yüksek LDL düzeylerine sahip olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.006$). Çalışma grubunda 61 hastanın 25' inde (% 40,98) LDL anormal sınırlarda bulunurken, 36 hastada (% 59,01) normal sınırlarda idi. Kontrol grubunda 61 hastanın 11' inde (% 18,03) LDL anormal sınırlarda bulunurken, 50 hastada (% 81,97) normal sınırlarda idi.

HDL düzeyleri karşılaştırıldığında, çalışma grubunun ortanca(min-max) değeri 37 (22-70) mg/dl, kontrol grubunun ortanca(min-max) değeri ise 41 (24-84) mg/dl olarak bulundu (Tablo 6). Her iki grubun HDL değerleri istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,385$). Çalışma grubunda 61 hastanın 25'inde (% 40,98) HDL düşük sınırlarda bulunurken, 36 hastada (% 59,02) normal sınırlarda idi. Kontrol grubunda

da 61 hastanın 21'inde (% 34,42) HDL düşük bulunurken, 40 hastada (% 65,58) normal sınırlarda idi.

Total kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında, çalışma grubunun ortanca (min-max) değeri 193 (113-270) mg/dl, kontrol grubunun ortanca (min-max) değeri 167 (104-281) mg/dl olarak bulundu (Tablo 6). Çalışma grubunda total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Çalışma grubunda 61 hastanın 27'sinde (% 44,26) total kolesterol düzeyi yüksek bulunurken, 34 hastada (% 55,73) normal sınırlarda idi. Kontrol grubunda ise 61 hastanın 12' sinde (% 19,67) total kolesterol düzeyi yüksek bulunurken, 49 hastada (% 80,32) normal sınırlarda idi.

Trigliserid düzeylerinin karşılaştırılmasında ise; çalışma grubunun ortanca(min-max) değeri 119 (26-432) mg/dl, kontrol grubunun ortanca(min-max) değeri ise 94 (23-282) mg/dl olarak bulundu (Tablo 6). Her iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunun trigliserid düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,044$). Çalışma grubunda 61 hastanın 14' ünde (% 22,95) trigliserid düzeyi yüksek bulunurken, 47 hastada (%77,05) normal sınırlarda idi. Kontrol grubunda ise 61 hastanın 7'sinde (%11,47) trigliserid düzeyi yüksek olup 54 hastada (%88,53) hastada normal sınırlarda idi.

Her iki grupta ateroskleroz açısından pozitif aile öyküsü oranları karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 61 hastanın 38'inde (% 62,30) aile öyküsü pozitif bulunurken, 23 hastada (% 37,70) aile öyküsünün olmadığı görüldü. Kontrol grubunda 61 hastanın 28'inde (%45,9) pozitif aile öyküsü alınırken, 33 hastada (%54,1) ailede ateroskleroz öyküsü olmadığı görüldü (Tablo 5). Çalışma grubunda daha yüksek sayıda pozitif aile öyküsü olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.069$) .

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunda ailedeki pozitif ateroskleroz öyküsünün oranı

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Total
Aile öyküsü olmayan hasta sayısı	23 (% 37,70)	33 (% 54,10)	56 (% 100)
Aile öyküsü olan hasta sayısı	38 (% 62,30)	28 (% 45,90)	66 (% 100)

Tablo 6. Çalışma ve Kontrol gruplarının homosistein, CRP, LDL, HDL, Total kolesterol, Trigliserid değerleri

	Çalışma Grubu (n=61)			Kontrol Grubu (n=61)			P
	Mean	Median	Min- Max.	Mean	Median	Min-Max	
Homosistein (µmol/l)	13,764	12	2,2- 50	10,784	19,87	2,7- 33,4	0.003
CRP (mg/l)	0,749	0,5	0,3- 4,2	0,62	0,5	0,5- 2,2	0.055
LDL (mg/dl)	121,89	122	58- 206	107,31	103	65 -188	0.006
HDL (mg/dl)	40,56	37	22-70	42,69	41	24- 84	0.385
Total kolesterol (mg/dl)	190,11	193	113- 270	170,02	167	104- 281	0.001
Trigliserid (mg/dl)	140,69	119	26- 432	106,07	94	23- 282	0.044

B-mode ultrasonografi ile ölçülen sol Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (KIMK) değerlendirildiğinde; çalışma grubunda 61 hastanın 35'inde (%57,37) KIMK > 0,9 mm olarak tesbit edildi, 26 hastada (%42,63) KIMK ≤ 0,9 mm olarak

bulundu. Kontrol grubunda ise; 61 hastanın 61'inde de KIMK $\leq 0,9$ mm tesbit edildi, kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde KIMK $> 0,9$ mm değildi (Tablo 7). Her iki grup karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol gruplarında sol KIMK değerlerinin karşılaştırılması

KIMK Sol	Grup		
	Çalışma	Kontrol	Total
$>0,9$ mm	35 (%57,37)	0(%0)	35 (%28,68)
$\leq 0,9$ mm	26 (%42,63)	61 (%100)	87 (%71,32)
Total	61 (%100)	61(%100)	122 (%100)

Sağ Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (KIMK) değerlendirildiğinde; çalışma grubunda 61 hastanın 31'inde (%50,82) KIMK $> 0,9$ mm olarak tesbit edildi, 30 hastada (%49,18) KIMK $\leq 0,9$ mm olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; 61 hastanın 61'inde de KIMK $\leq 0,9$ mm tesbit edildi, kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde KIMK $> 0,9$ mm değildi (Tablo 8). Her iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p= 0.0001$).

Tablo 8. Çalışma ve Kontrol gruplarında sağ KIMK değerlerinin karşılaştırılması

KIMK Sağ	Grup		
	Çalışma	Kontrol	Total
$>0,9$ mm	31 (%50,82)	0 (%0)	31 (% 25,41)
$\leq 0,9$ mm	30 (%49,18)	61 (%100)	91 (%74,59)
Total	61 (%100)	61 (%100)	122 (%100)

Ultrason verilerinden sol Karotis Arterde plak varlığı karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 61 hastanın 14'ünde (%22,95) plak mevcut iken 47'sinde (%77,05) plak yoktu. Kontrol grubunda ise; 61 hastanın 61'inde de plak tesbit edilmedi (Tablo 9). Her iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p= 0.0001$).

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol gruplarında sol Karotis Arterde plak varlığı

Plak Sol	Grup		
	Çalışma	Kontrol	Total
Var	14(%22,95)	0 (%0)	14 (% 11,47)
Yok	47(%77,05)	61 (%100)	108 (%88,53)
Total	61 (%100)	61 (%100)	122 (%100)

Sağ Karotis Arterde plak varlığı karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 61 hastanın 13'ünde (%21,31) plak mevcut iken 48'sinde (%78,69) plak yoktu. Kontrol grubunda ise; 61 hastanın 61'inde de plak tesbit edilmedi (Tablo 10). Her iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu($p= 0.0001$).

Tablo 10. Çalışma ve Kontrol gruplarında sağ Karotis Arterde plak varlığı

Plak Sağ	Grup		
	Çalışma	Kontrol	Total
Var	13(%21,31)	0 (%0)	13 (% 10,65)
Yok	48(%79,69)	61 (%100)	109 (%89,35)
Total	61 (%100)	61 (%100)	122 (%100)

5. TARTIŞMA

Timpanoskleroz kronik otitis medianın iyileşme sürecinde ortaya çıkan, mukoza altında hyalen ve kalsifiye doku toplanması ile karakterize inaktif bir otit sekelidir. Timpanosklerozun etyopatogenezi tam bilinmemesine karşın orta kulak enfeksiyonlarının ve KZ travmalarının TS'ü başlattığı bilinmektedir. Ancak her orta kulak enfeksiyonu geçiren, ventilasyon tüpü (VT) takılan hastada TS görülmemektedir. Bu durum TS oluşumunda genetik olarak farklılık gösteren moleküler nedenlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bugüne kadar timpanoskleroz oluşumunu açıklamak için birçok teori ortaya atılmış fakat hiçbirinin geçerliliği tam olarak kanıtlanamamıştır.

Son yıllarda yapılan birçok deneysel çalışmada, TS etyopatogenezi ile ilgili birçok farklı görüş ortaya atılmıştır. Tos ve arkadaşları normal titreşen KZ'da MS olmayacağını, ancak VT takılması gibi KZ hareketini azaltan olayların kollajen tabakada hyalinizasyon ve kalsifikasyonu artıracaklarını savunmaktadırlar (4). Diğer birkaç çalışmada parasentez veya VT takılması sırasında oluşan kanamanın MS oluşumunu arttırdığı savunulmuştur (16, 17). Başka bir çalışmada ise önceden bir antijene karşı duyarlanmış bir organizmanın yeniden antijenle karşılaşması sonucu tetiklenen immünolojik reaksiyonların MS gelişimine neden olduğu savunulmuştur (18).

Birçok deneysel ve klinik çalışmada, TS oluşumunda otitis media atakları sırasında ortaya çıkan enflamatuar hücrelerin ve bakterilerin ürettiği serbest oksijen radikallerinin (SOR) önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (75, 76). SOR'ine bağlı doku hasarı katarakt, serebrovasküler hastalık, ateroskleroz, artrit ve iskemi-reperfüzyon gibi birçok hastalıkta da oluşmaktadır. TS' un oluşması için doku hasarının olması gerekmektedir. Orta kulak enfeksiyonları sırasında doku hasarı iki yolla oluşmaktadır. Bunlardan biri aşırı miktarda SOR üretilmesi, diğeri nötrofil ve bakterilerin direk etkisidir. Akut orta kulak enfeksiyonuna en sık neden olan patojenin *Streptococcus pneumoniae* olduğu bilinmektedir (77). *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyon ortamında önemli miktarda hidrojen peroksit üretmektedir.

Hidrojen peroksit önemli bir SOR aracıdır. SOR özellikle bağ dokudaki makrofajlar tarafından üretildiğinden en önemli hasar da bu bölgede olmaktadır (78, 79).

Orta kulak enfeksiyonları ve parasentez sırasında doku hasarının ve sklerozun dokuz saat gibi kısa bir süre içinde oluşabildiği gösterilmiştir (80). Effüzyonlu otitis media tedavisi sırasında parasentez yapılmasının ya da VT takılmasının TS'ü arttırdığı bilinmektedir. Sağlıklı insanlarda ve hayvanlarda orta kulaktaki O₂ konsantrasyonu %5.5- 12.1 arasındadır. Parasentez yapılması ya da VT takılması ile bu konsantrasyon artmakta ve normal dış ortamdaki hava düzeyine ulaşmaktadır. Bu durum orta kulakta göreceli bir oksijen fazlalığına neden olmaktadır. Turrens ve arkadaşları havada O₂ düzeyinin yükselmesinin de orta kulakta SOR üretimini artırdığını bildirmiştir (81). Ayrıca oksijen konsantrasyonu arttıkça MS gelişiminin de arttığını göstermişlerdir. Bu bulgular TS ile oksidasyon ve SOR oluşum miktarı arasında önemli bir ilişki varlığını desteklemektedir.

Matson ve arkadaşları çalışmalarında; kobaylarda deneysel olarak akut otitis media oluşturmuşlar ve 1 hafta sonra ventilasyon tüpü tatbik etmişlerdir. Bir hafta sonra da orta kulakta oksijen düzeyleri ölçülmüş, orta kulağında hiperoksi gelişenlerde normooksii olanlara göre timpanosklerozun daha sık görüldüğü ortaya konmuştur (82, 83, 84).

Morgan'a göre timpanoskleroz, tip III immün kompleks hastalığı olarak nitelendirilmiştir (85). Schiff ve arkadaşları ise kobay ve tavşanlarda uyguladıkları deneysel bir çalışmada tavşandan elde edilen serumla kobayın kulak zarı lamina propriasında pasif bir duyarlılık oluşturmuşlardır. Bundan sonra parasentez, fiziksel travma ve ağır enfeksiyonla pasif duyarlılıkla elde edilmiş otoantikorlara yeni aktif otoantikorlar eklenmiştir. Bu devrede tip III hipersensitivite reaksiyonuyla doku harabiyeti meydana gelmiştir (86). KZ ve orta kulak mukozasında meydana gelen yaygın ülserasyon ve nekrozdan arta kalan bol miktardaki lokal dejenere elementler timpanosklerotik değişiklikleri başlatmıştır (87). Başka bir çalışmada TS'lu olgularda genetik temelde HLA-B₃₅ ve HLA-DR₃ antijenleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (88).

TS gelişiminde suçlanan diğer bir bünyesel neden de allerjidir. Zollner, TS'un embriyonik mezenşimal doku artıklarının, allerjik bünyelerde gösterdiği değişik bir reaksiyon olduğunu ileri sürmüştür (15). Fakat yapılan çalışmalarda, allerjik popülasyonda TS insidansının artmadığının gösterilmesi ile bu görüşten vazgeçilmiştir (89) .

Ülkemizde yapılan çalışmalarda koroner arteriosklerozlu hastalarda TS görülme insidansının normal hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (5). Koç ve arkadaşları timpanosklerozun ve aterosklerozun genetik predispozisyonunu araştırmıştır. Bu çalışmada aterosklerotik hastalardaki timpanoskleroz yaygınlığı, normal popülasyon ile karşılaştırılmıştır. 1024 aterosklerotik hasta otoskopik muayene ile değerlendirilmiş ve 682 (%66,6) hastada miringoskleroz rastlanmıştır. Non-aterosklerotik popülasyondan seçilen 300 hastanın 36'sında (%12) miringoskleroz rastlanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$). Önceden geçirilmiş orta kulak enfeksiyonu ve aterosklerotik öyküsü bulunan 174 hastanın 147'sinde (%84,5) muayene sırasında miringoskleroz rastlanmıştır. Yine önceden geçirilmiş orta kulak enfeksiyonu öyküsü olan non aterosklerotik gruptaki 637 hastanın 114'ünde (%17,7) miringoskleroz rastlanmıştır. Aterosklerotik bireylerde yüksek oranda rastlanan timpanoskleroz insidansı, normal popülasyonla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Bu bulgular eşliğinde bazı bireylerin genetik olarak vücutta sklerotik dejenerasyona yatkın olabileceği düşünülmüştür (5).

Koroner arterioskleroz oluşumunda en önemli risk faktörünün hastanın genetik yatkınlığı olduğu çok iyi bilinmektedir. Koç ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada TS' un erkeklerde daha sık gözleendiği belirtilmektedir (90). Aterosklerozun da erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü kanıtlanmış bir gerçektir. Bizim çalışmamızda ise ilginç bir şekilde çalışma grubunu oluşturan hastalardan 31' i kadın, 30' u erkekti ve cinsiyet dağılımı eşit sıklıkta idi.

Üneri ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada timpanosklerotik odaklar ve aterosklerotik odaklar ultrastrüktürel olarak karşılaştırılmıştır (91). Her iki spesimen de ışık ve elektron mikroskop ile değerlendirilmiştir. Timpanosklerozda;

ışık mikroskopunda, tüm alanlarda fibrotik dokuda artma ve kalınlaşmış submukoza en bariz özellik olarak görülmüştür. Kollajen lifleri tipik olarak tüm yönlerde, düzensiz olarak bulunmuştur. Bununla beraber yaygın dejenerasyon ve kalsiyum depozitleri, kollajen lifler arasında bulunmuştur. Ayrıca bu odaklarda vaskülarizasyonun oldukça kötü olduğu, glandların da seyrek olarak yerleştiği görülmüştür. Hatta bazı spesimenlerde glandlara hiç rastlanmamıştır. Örneklerde nadiren selüler yapılar rastlanmıştır, bunların arasında en sık görülen hücre grubunun fibroblastlar olduğu görülmüştür. Bu hücreler de tipik olarak kollajen lifler arasında bulunmuştur. Bir diğer önemli bulgu ise submukozal alanda kalsiyum depolanması olarak belirlenmiştir. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yine yaygın kollajen lifler görülmüş, bu lifler arasında görülen hücresel yapılarda herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır (91).

Aterosklerotik plaklar incelendiğinde ise aynen timpanosklerotik odaklarda olduğu gibi, en bariz özelliğin her yönde seyreden yoğun kollajen lifler olduğu görülmüştür. Arter lümenine yakın alanlarda kollajen lifler arasında yoğun fibroblast hücre grupları görülmüştür. Bu hücreler de yapısal olarak normal görülmüştür. Hyalen dejenerasyon ve kalsiyum depozitleri de benzer olarak kollajen lifler arasında bulunmuştur. Aterosklerotik plaklarda, timpanosklerozdan farklı olarak köpük hücrelere ve düz kas tabakasında lümeneye doğru proliferasyona rastlanmıştır (91). Yazar her iki dokudaki benzer bulgulardan yola çıkarak, bu iki hastalığın farklı dokularda, farklı uyaranlara karşı oluşan ortak bir reaksiyon olduğunu savunmaktadır (91).

Farklı organlar tutulmasına rağmen her iki antitede oluşan enflamatuvar yanıt aynıdır. Bu iki durumun beraber görülme sıklığını ortaya koymak amacıyla, Ferri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ciddi ateroskleroz nedeni ile karotis cerrahisi geçiren hastalarda timpanoskleroz sıklığı araştırılmış ve aynı yaş grubundaki normal popülasyon ile karşılaştırılmıştır. 84 aterosklerozlu hasta arasında 32 kişide (%38,1) timpanosklerozla rastlanırken, kontrol grubunda 84 hastanın 11'inde (%13) rastlanmıştır. İstatistiksel olarak da aterosklerozlu hastalarda timpanosklerozla rastlanma oranı normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p= 0.005) (92). Benzer

şekilde biz de çalışmamızda Karotis Arterde ateroskleroz ve kulakta timpanosklerozun birlikte görülme oranını araştırdık. Çalışmamızda çalışma grubunda 61 hastanın 31' inde (%50,8) sağ KIMK patolojik olarak saptandı. Yine çalışma grubundaki 61 hastanın 35'inde (%57,3) sol KIMK patolojik olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise 61 hastanın hiçbirinde KIMK patolojik değildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (p= 0.0001).

Ateroskleroz için bilinen en önemli risk faktörü aile öyküsüdür. Bu çalışmada timpanoskleroz grubunda 38 (% 62,30) hastada aterosklerotik damar hastalığı ile ilgili pozitif anamnez alınırken, kontrol grubunda 28 (% 45,90) hastada alındı. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber (p= 0.069), hasta sayıları artırıldığında aile anamnezi ile timpanosklerotik kulak değişiklikleri arasında bağlantı çıkacağını düşünmekteyiz.

Kan dolaşımında yüksek oranda bulunan LDL aterosklerozun gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (8). LDL orta ve büyük boy arterlerin media tabakasında makrofajlar tarafından okside edilir ve makrofajlar köpük hücre halini alır. Bunun sonucunda endotelial disfonksiyon, inflamasyon ve tipik aterom plakları oluşur. Bu plaklar kanamaya, yırtılmaya ve trombositlerin bu bölgelere adezyonunu arttırmaya eğilimlidir (9). Biz de bu fikirden yola çıkarak timpanosklerotik lezyonu olan hastalarda LDL düzeylerini araştırdık. Çalışma grubunda ortalama LDL düzeyi $121,89 \pm 31,2$ mg/dl bulunurken, kontrol grubunda $107,31 \pm 27,5$ mg/dl olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.006).

LDL yüksekliği kadar olmasa da dolaşımında total kolesterol yüksekliği de önemli bir aterosklerotik risk faktörüdür (60). Bu çalışmada total kolesterol düzeyleri bakıldığında vaka grubunda 27 hastada (%44,26) total kolesterol değeri normal sınırların üzerindeyken, ortalama kolesterol düzeyi $190,11 \pm 39,6$ mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 12 hastada (% 19,67) total kolesterol yüksek bulunurken, ortalama değer $170,02 \pm 34,2$ mg/dl olarak bulundu. Bu sonuçlara göre total kolesterol düzeyleri literatürle uyumlu bir şekilde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (p= 0.001).

Son zamanlarda üzerinde birçok çalışma yapılan CRP düzeyleri aterosklerozun önemli bir göstergesidir (93). CRP sistemik enflamasyonu gösteren biyokimyasal bir belirteçtir. Yapılan çalışmalar yüksek serum CRP düzeylerinin aterosklerozla yakın ilişkisi olduğunu göstermiştir (93). Serum CRP düzeyleri göz önüne alındığında; CRP düzeyi 3 mg/l üzerinde olanlarda aterosklerotik damar hastalığı riski 3 mg/l'nin altında olanlara göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (93). Ayrıca CRP düzeyleri aterosklerotik damar hastalığı olduğu bilinen kişilerde hastalığın takibi açısından da önemli faydalar sağlamaktadır (94) .

Çalışmamızda vaka grubunda 7 hastada (% 11,4) CRP düzeyleri normalin üzerindeyken, kontrol grubunda 6 hastada (% 9,8) CRP düzeyi yüksek bulundu. CRP değerleri karşılaştırıldığında vaka grubunda ortalama CRP düzeyi 0,749 mg/l bulunurken, kontrol grubunda 0,619 mg/l olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda ortalama CRP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.055$). Bize göre hasta sayısı daha fazla olabilseydi fark anlamlı çıkabilirdi.

Homosistein sülfidril grubu içeren bir aminoasit derivesidir. Hayvansal proteinlerde bolca bulunan metioninin demetilasyonu sonucu oluşur (95). Yapılan çalışmalarda, homosistein yüksekliğinin aterosklerotik vasküler hastalıklar ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu kişilerde periferik vasküler ve serebrovasküler hastalıklara, koroner arter hastalığına göre daha sık rastlanmaktadır (96, 97).

Toplumda hiperhomosisteinemi prevalansının % 5 olduğu belirtilmektedir. Semptomatik aterosklerotik vasküler hastalığı olanlarda ise hiperhomosisteinemiye rastlanma oranı %13-47 arasında değişmektedir (98). Orta ve ileri yaşlarda aterosklerotik vasküler hastalığı olanlarda, aynı yaş grubu normal popülasyona göre homosistein düzeyleri % 30-50 oranında yüksek bulunmuştur (99). Ayrıca kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada homosisteinin ateroskleroz yanında timpanoskleroz için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (100).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, hiperhomosisteinemin tek başına aterosklerotik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve en az serum kolesterol düzeyleri kadar önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (101).

Hiperhomosisteinemi dokuda demir depolanmasına neden olarak in vivo lipid peroksidasyonun artmasına neden olur. Bu da ateroskleroza olan eğilimi açıklar. Bunun yanında eritrosit vizkositesini artırarak hiperkoagülasyona neden olur (102).

Biz de çalışmamızda timpanosklerozlu hasta grubunun homosistein düzeyleri ile normal popülasyonun homosistein düzeylerini karşılaştırdık. Çalışma grubunda 32 hastada (% 52,45) homosistein değerleri referans aralığından yüksek bulunurken, kontrol grubunda 20 hastada (% 32,7) yüksek bulundu. Ortalama homosistein değerleri karşılaştırıldığında ise, çalışma grubunda $13,76 \pm 7,1$ $\mu\text{mol/l}$ bulunurken kontrol grubunda $10,78 \pm 5,2$ $\mu\text{mol/l}$ bulundu. Çalışma grubunda homosistein değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p= 0.003$).

Ateroskleroz için kanıtlanmış bir risk faktörü olan hiperhomosisteineminin, timpanosklerozlu hastalarda aterosklerotik hastalarla uyumlu olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu iki hastalığın birlikte görülme fikrini destekleyen bir kanıt olarak düşünülebilir.

Ateroskleroz ve timpanosklerozun birlikte görülme sıklığı her iki hastalığın ortak bir etyopatogeneze ve risk faktörlerine sahip olduğu düşüncesini güçlendirmektedir. Çalışmamıza göre kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde KIMK' nın patolojik olmaması ve çalışma grubundaki hastaların önemli bir kısmında patolojik KIMK saptanması literatür ile benzer şekilde yukarıdaki hipotezi kuvvetle desteklemektedir.

Ayrıca daha önce bahsettiğimiz gibi ateroskleroz ve timpanoskleroz için tanımlanmış ortak risk faktörleri de bu iki hastalığın oluşumunda ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda bu düşüncüyü destekleyecek şekilde homosistein, LDL, total kolesterol ve trigliserid gibi ateroskleroz için herkes tarafından iyi bilinen risk faktörleri çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Uzun yıllardır kardiyovasküler hastalıkları azaltmak amacıyla, aterosklerotik risk faktörlerini belirleyip mümkün olduğunca bunları kontrol altında tutmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Benzer şekilde timpanosklerozun gelişimi ve buna

neden olan risk faktörleri ortaya konulabilirse, timpanoskleroz gelişimi ve ilerlemesi önlenebilir. Homosistein seviyeleri folik asit replasmanı ile düşürülebilir (103). İleride timpanosklerozun gelişimini önlemek için folik asit replasmanı bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkabilir. Homosisteinin timpanoskleroz gelişimindeki yerini ortaya konması için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Bu çalışmada ele alınan risk faktörlerinden başka, ateroskleroz; yaş, yüksek kan basıncı, sigara içimi, diabetes mellitus, yaşam tarzı, genetik predispozisyon ve çeşitli biyokimyasal olaylardan etkilenir. İleride yapılacak çalışmalarda timpanoskleroz ile bu risk faktörleri arasında bir bağlantı bulunabilir.



6. SONUÇ

Timpanoskleroz kronik otitis medianın iyileşme sürecinde ortaya çıkan, mukoza altında hyalen ve kalsifiye doku toplanması ile karakterize inaktif bir otit sekeldir. Bugüne kadar timpanoskleroz oluşumunu açıklamak için birçok teori ortaya atılmış fakat hiçbirinin geçerliliği tam olarak kanıtlanamamıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda koroner arterosklerozlu hastalarda TS görülme insidansının normal hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Farklı organlar tutulmasına rağmen her iki antitede oluşan enflamatuvar yanıt aynıdır. Ateroskleroz ve timpanosklerozun birlikte görülme sıklığı her iki hastalığın ortak bir etyopatogeneze ve risk faktörlerine sahip olduğu düşüncesini güçlendirmektedir. Ayrıca ateroskleroz ve timpanoskleroz için tanımlanmış ortak risk faktörleri de bu iki hastalığın oluşumunda ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda bu düşüncüyü destekleyecek şekilde homosistein, LDL, total kolesterol ve trigliserid gibi ateroskleroz için herkes tarafından iyi bilinen risk faktörleri çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızda timpanosklerotik hasta grubunda patolojik KIMK kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubundaki hiçbir hastada KIMK patolojik değildi. Literatüre benzer şekilde çalışmamız her iki hastalığın ortak bir etyopatogeneze ve risk faktörlerine sahip olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Uzun yıllardır kardiyovasküler hastalıkları azaltmak amacıyla, aterosklerotik risk faktörlerini belirleyip mümkün olduğunca bunları kontrol altında tutmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Timpanosklerozlu hastalarda eş zamanlı aterosklerozun bulunabileceği akılda tutulmalı ve bu hastalarda kardiyovasküler sistem muayenesi daha detaylı ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Diğer yandan timpanosklerozun gelişimi ve buna neden olan risk faktörleri ortaya konulabilirse hastalığın gelişimi ve ilerlemesi de önlenebilir.

7. ÖZET

TİMPANOSKLEROZ VE ATEROSKLEROZUN BİRLİKTE GÖRÜLME SIKLIĞI VE ORTAK RİSK FAKTÖRLERİ

Amaç: Timpanoskleroz (TS) orta kulağın ve mastoid hücrelerin hyalen dejenerasyonu ile karakterize, nedeni henüz tam olarak ispatlanmamış bir hastalıktır. Bazı çalışmalarda ateroskleroz ve timpanosklerozun ortak bir etyopatogeneze ve benzer risk faktörlerine sahip olduğunu düşündürmektedir. Biz bu çalışmada karotis arter intima media kalınlığının timpanosklerotik hasta grubundaki sıklığını ve timpanoskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimize 2005 ve 2010 yılları arasında kronik otitis media (KOM) tanısı ile başvuran toplam 122 hasta dahil edildi. Çalışma grubu orta kulakta timpanoskleroz görünümü olan toplam 61 hastadan oluşturuldu. Timpanoskleroz saptanmayan 61 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hastaların karotis arter damar çapı ve intima-media kalınlığı ile Homosistein, CRP, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışma grubunda sağ ve sol karotis arter intima media kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p \leq 0,0001$).

Sonuç: Timpanosklerozlu hastalarda eş zamanlı aterosklerozun bulunabileceği akılda tutulmalı ve bu hastalarda kardiovasküler sistem muayenesi daha detaylı ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Diğer yandan timpanosklerozun gelişimi ve buna neden olan risk faktörleri ortaya konulabilirse hastalığın gelişimi ve ilerlemesi de önlenabilir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Karotis Arter, Timpanoskleroz

8. KAYNAKLAR

1. Akyıldız AN. Kronik (süpüratif) otitis media. Akyıldız AN (ed) Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1998; 1: 337-472.
2. Plester D. Tympanosclerosis. J Otolaryngol Soc Aust 1972; 3: 325-326.
3. House WF, Sheehy JL. Tympanosclerosis. Acta Otolaryngol 1960; 72: 308-313.
4. Tos M, Stangerup SE. Hearing loss in tympanosclerosis caused by grommets. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115(8): 931-935.
5. Koc A, Uneri C. Genetic predisposition for tympanosclerotic degeneration. Eur Arch Otorhinolaryngol 2002; 259(4): 180-183.
6. Pirodda A, Ferri GG, Bruzzi C, Marini M, Faggioli G. Possible relationship between tympanosclerosis and atherosclerosis. Acta Otolaryngol. 2004; 124(5): 574-576.
7. Colditz GA, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC. A prospective study of parenteral history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. Am J Cardiol 1991; 67(11): 933-938.
8. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. Free Radic Biol Med 1996; 20(5): 707-727.
9. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. Atherosclerosis 1998; 141(1): 1-15.
10. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? Circulation 1999; 100(1): 96-102.

11. Lindeman RD, Romero LJ, Yau CL, Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ. Serum homocysteine concentrations and their relation to serum folate and vitamin B12 concentrations and coronary artery disease prevalence in an urban, bi-ethnic community. *Ethn Dis.* 2003; 13(2): 178-185.
12. Woo CW, Siow YL, Pierce GN, Choy PC, Minuk GY, Mymin D, et al. Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation via activation of transcription factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288(5): E 1002-1010.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316(22): 1371-1375.
14. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN, Keil U. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA project Augsburg). *Klin Wochenschr.* 1988; 66 (suppl 11): 58-65.
15. Zöllner F, Beck C. Die Paukensklerose. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1955; 34 (3): 137-155.
16. Tos M, Bonding P, Poulsen G. Tympanosclerosis of the drum in secretory otitis after insertion of grommets. A prospective, comparative study. *J Laryngol Otol* 1983; 97(6): 489-496.
17. Parker AJ, Maw AR, Powell JE. Intra-tympanic membrane bleeding after grommet insertion and tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15(3): 203-207.
18. Schiff M, Poliquin JF, Catanzaro A, Ryan AF. Tympanosclerosis. A theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1980; 89(4 Pt 2): 1-16.
19. Özbilen S, Akyıldız N, et al: Timpanosklerozda cerrahi tedavi, *Türk Otorinolaringoloji XXI. Ulusal kongre Tutanakları*, Ed: İ. Devranoğlu, 1994, 373-374.

20. Chang IW. Tympanosclerosis: Electron microscopic study. *Acta Otolaryngol.* 1969; 68(1): 62-72.
21. Sowinski KM, American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting, California - November 5-8 2000.
22. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(3); 631-638 .
23. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature.* 1980; 228(5789): 373-376.
24. Matoba T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Kunihiro I, Urikami-Harasawa L, et al. Electron spin resonance detection of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in porcine coronary microvessels. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2003; 23(7): 1224-1230.
25. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangre D, Creager MA, et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardioj.* 1995; 75(6): 71B-74B.
26. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfuction in Atherosclerosis *Circulation.* 2004; 109(23 suppl 1): 1127-1132.
27. Schattauer K. Vascular endothelium physiology, pathology and therapeutic opportunities. 1977 ; Sayfa 205-217.
28. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyány C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem.* 2002; 383(3-4): 547–552.
29. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation.* 2002;105(17): 2107–2111.
30. Ortega Mateo A, de Artiñano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol. Res* 1997; 36(5): 339-351.

31. Best PJ, McKenna CJ, Hasdai D, Holmes DR Jr, Lerman A. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation*. 1999; 99(13): 1747-1752.
32. Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127(4): 969-979.
33. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Chapter 30 page 996-999.
34. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 456S-460S.
35. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91(10): 3527-3561.
36. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 115–126.
37. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*. 1997; 80(9A): 11-I–16-I.
38. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992; 86(6 suppl): III 12-19.
39. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3): 631–638.
40. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87(10): 840–844.
41. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000; 47(3): 426–435.

42. Yura T, Fukunaga M, Khan R, Nassar GN, Badr KF, Montero A. Free radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 56(2): 471–478.
43. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999; 107(5): 479–487.
44. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Savletti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62(2): 265-284.
45. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88(5 Pt 1): 2149-2155.
46. Vita JA, Keaney JF. Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that proves the rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1867– 1869.
47. Doshi SN, McDowell IFW, Moat S, Lang D, Newcombe RG, Kredan MB, et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(7): 1196–1202.
48. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342(7): 454-460.
49. Kritharides L, Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 164(2): 211-219.
50. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhup J, D'Agostino RB, Wolf PA, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 1999; 159(10): 1077-1080.

51. Herman W, Schorr H, Purschwitz K, Rassoul F, Richter V. Total homocysteine, vitamin B12, and total antioxidant status in vegetarians. *Clinical Chemistry* 2001; 47(6): 1094-1101.
52. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest J Jr. Homocysteine and Coronary Artery Disease in French Canadian Subject: Relation With Vitamins B12, B6, Pyridoxal Phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995; 75(16): 1107-1011.
53. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000; 321(7255): 199-204.
54. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316(22): 1371-1375.
55. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74(6): 1399-1406.
56. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(4): 482-486.
57. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86(4A): 33-36.
58. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med* 1994; 236(5): 575-580.
59. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81(1): 33-40.

60. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75(7): 455-459.
61. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med* 1994; 236(5): 551-553.
62. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J* 1994; 72(6): 501-503.
63. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236(5): 567-573.
64. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging* 1991; 1(4): 168-172.
65. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, et al. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging* 1991; 1(2): 68- 73.
66. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke* 1992; 23(8): 1062-1068.
67. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88(1): 20-28.
68. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(7): 1075-1079.

69. Kanters SD, Algra A, Van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo Carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997; 28(3): 665-671.
70. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971; 43(5): 711-724.
71. Crouse JR 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92(5): 1141-1147.
72. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(12): 1885-1891.
73. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med* 1994; 236(5): 561-566.
74. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236(1): 79-84.
75. Dawes PJD, Bingham BJ, Rhys R, Griffiths MV. Aspirating middle ear effusions when inserting ventilation tubes: does it influence post-operative otorrhoea, tube obstruction or the development of tympanosclerosis? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991; 16(5): 457-461.
76. McRae D, Gatland DJ, Youngs R, Cook J. Aspiration of middle ear effusions prior to grommet insertion an etiological factor in tympanosclerosis. *J Otolaryngol* 1989 18(5): 229-231.
77. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11 (Suppl 8): 7-11.
78. Polat S, Oztürk O, Uneri C, Yüksel M, Haklar G, Bozkurt S, et al. Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic

- membranes: Effect of vitamine E treatment. *Laryngoscope* 2004; 114(4): 720-725.
79. Ozcan C, Görür K, Cinel C, Talas DU, Unal M, Cinel I. The inhibitory effect of topical N-acetylcysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63(3): 179-184.
 80. Mattsson C, Johansson C, Hellström S. Myringosclerosis develops within 9 h of myringotomized rats. *ORL J Otorhinol Relat Spec* 1999; 61(1): 31-36.
 81. Turrens JF, Freeman BA, Crapo JD. Hyperoxia increases H₂O₂ release by mitochondria and microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1982; 217(2): 411-421.
 82. Mattsson C, Carlsson L, Marklund SL, Hellström S. Myringotomized mice develop myringosclerosis in the pars flaccida and not in the pars tensa. *Laryngoscope* 1997; 107(2): 200-205.
 83. Mattsson C, Hellström S. Inhibition of the development of myringosclerosis by local administration of fenspiride, an anti-inflammatory drug. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254(9-10): 425-429.
 84. Mattson C, Magnuson K, Hellström S. Myringosclerosis caused by increased oxygen concentration in traumatized tympanic membranes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(8): 625-632.
 85. Morgan WC Jr. Tympanosclerosis. *Laryngoscope* 1977; 87(11): 1821-1825.
 86. Schiff M, Poliquin JF, Catanzoro A, Ryan AF. Tympanosclerosis. A theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980; 89(4 Pt 2): 1-16.
 87. Schiff M. Tympanosclerosis: clinical implications of the theory of pathogenesis *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92(6 Pt 1): 635-639.
 88. Dursun G, Acar A, Turgay M, Calgüner M. Human leucocyte antigens in tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22(1): 62-64.

89. Deguine C, Pulec JL. Tympanosclerosis with squamous epithelium in the tympanum. *Ear Nose Throat J* 1999; 78(6): 402.
90. Koc A, Uneri C. Sex distribution in children with tympanosclerosis after insertion of a tympanostomy tube. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258(1): 16-19.
91. Uneri C, Koc A. Ultrastructural comparison between tympanosclerosis and atherosclerosis. *Türk Otolaringoloji arşivi*, 2005; 43(3): 137-144.
92. Ferri M, Faggioli GL, Feri GG, Pirodda A. Is carotid stenosis correlated with tympanosclerosis? *Int Angiol* 2004; 23(2): 144-146.
93. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103(13): 1813–1818.
94. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(14): 1387-1397.
95. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41(3): 340-342.
96. Genets JJ Jr, Mc Namara Jr, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(5): 1114-1119.
97. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2(4): 386–389.
98. Kang SS, Wong PW, Malinow R. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk faktor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nut* 1992; 12: 279–298.

99. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk faktor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324(17): 1149-1155.
100. Acar A, Eryilmaz A, Gocer C, Genc U, Bakır F, Boynuegri S, et al. Is tympanosclerosis affected by risk factors for atherosclerosis? *Int Adv Otol* 2009; 5(2): 166-170.
101. Veerkamp MJ, de Graaf J, den Heijer M, Blom HJ, Stalenhoef AF. Plasma homocysteine in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2003; 166(1): 111–117.
102. Moat SJ, Bonham JR, Cragg RA, Powers HJ. Elevated plasma homocysteine elicits an increase in antioxidant enzyme activity. *Free Radic Res* 2000; 32(2): 171–179.
103. Mattson MP, Kruman II, Duan W. Folic acid and homocysteine in age-related disease. *Ageing Res Rev* 2002; 1(1): 95–111.