

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Mehtap TINAZLI (*), Aytekin OĞUZ (**), Rüstem ŞİŞİK (***), Aysun SEVÜK (*),
Ayşe ŞAFAK (****), Ayşe ERBAKAN (****)

SUMMARY

Antiphospholipid Antibody Syndrome

The antiphospholipid antibody syndrome (APS) is characterized by antibodies directed against either phospholipids or plasma proteins bound to anionic phospholipids. Patients with the APS may display a constellation of clinical features including venous and arterial thrombosis, recurrent fetal losses and thrombocytopenia. This disorder is referred to as the primary APS when it occurs alone; however, it can also be found in association with systemic lupus erythematosus (SLE), other rheumatic diseases and with certain infections and drugs.

Key words: Antiphospholipid antibodies

Anahtar kelimeler: Antifosfolipid antikorlar

Antifosfolipid sendromu, lupus antikoagülanı ve/veya antikardiyolipin antikorlar gibi antifosfolipid antikorlarının arter ya da ven trombozu, tekrarlayan abortuslar, trombositopeni ya da nörolojik bozukluklarla birlikte gözlenmesi şeklinde tanımlanabilir. Bu kavramın gelişimi 1950'li yıllarda romatologların sistemik lupus eritematosus (SLE) ve diğer otoimmün hastalığı olup, yüksek oranda tromboz, obstetrik komplikasyonlar ve trombositopeni gözlenen bir hasta grubunda kronik olarak yalancı pozitif sifiliz testi saptamalarıyla başlamıştır (1).

Antifosfolipid sendrom (AFS) tanısı için bir klinik ve bir serolojik kriterin olması gerekir. Antifosfolipid antikorlar (AFA) poliklonal bir immün yanıt sonucu gelişmekte olup, sifiliz ve diğer infeksiyonlar ile bazı ilaçlar da AFA gelişimine yol açabilir (2). AFS için optimal tedavi bulunmamıştır. Bu hastalarda tıkaçıcı damar komplikasyonlarının tedavisiyle ilgili çalışmalar az sayıda ve retrospektiftir.

Spontan remisyon nadirdir (2-4). Bu nedenle, AFS'li hastaları tanımak ve tedavi etmek gereklidir.

Bu yazıda, tekrarlayan tromboembolik olayları olan ve antikardiyolipin antikorlar tespit ettiğimiz bir olgu sunulacaktır. Bu olguyu sunmadaki amacımız, klinikte tekrarlayan tromboembolik olayları olan hastalarda ayırıcı tanıda AFS'nun düşünülmesini sağlamak ve komplikasyonlarının sonuçları hayati olduğundan tanı ve tedavisinin önemini vurgulamaktır.

OLGU

31 yaşında erkek hasta, 20.2.2000 tarihinde ateş, bulantı-kusma, karın ağrısı, kanlı ishal şikayetleri ile SSK Göztepe Eğitim Hastanesi intaniye kliniğine başvurdu ve psödomembranöz enterokolit tanısı ile yatırıldı. Bu tarihten 2 ay önce pnömoni ön tanısı ile 10 gün ismini bilmediği oral antibiyotik kullandığını ifade eden hastanın, yakınmalarının geçmemesi üzerine yine isimlerini bilmediği 2 farklı antibiyotik tedavisi daha aldığı öğrenildi. Özgeçmişinde 1999'da böbrek taşı kırılma öyküsü mevcuttu. 15 yıl 1 paket/gün sigara alışkanlığı vardı (8 aydır içmiyor). Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede; KB 140/100 mmHg, nabız 100/dk, ateş 38.2°C, şuur açık, genel durum aktif, deri-derialtı yağ dokusu, turgor-tonus normal, pupillalar izokorik, skleralar normal olarak değerlendirildi. Kardiyovasküler, solunum ve nörolojik sistem muayeneleri normal bulundu. Karında, özellikle sol alt kadranda yaygın hassasiyet vardı. Rebound ve ele gelen kitle yoktu. Karaciğer kot kavsinde palpabl, traube açık, splenomegali yoktu. 21.2.2000'de karın ağrısının şiddetlenmesi üzerine yapılan genel cerrahi konsültasyonu sonucu hasta, "akut mezenter embolisi" düşünülerek acil operasyona alındı. Segmenter jejunum rezeksiyonu ve uç-uca jejunostomi yapıldı. Jejunum segment biyopsi sonucu, mezenter emboli olarak geldi. 27.3.2000 tarihli bilateral alt ekstremite ven ve portal ven renkli doppler incelemesi sonucu; sol vena safena magna-da sürekli, bilateral CFV ve sol DFV'de evre 1 reflü akımlar alındı. 31.3.2000 çöliak trunkus, SMA ve İMA DSA incelemelerinde; 3. jejunal arter ostiumunda ileri darlık, 3. jejunal arter distalinde oklüde orifisler izlendi. Orifislerin distalinde

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği Asist. Dr.*; 2. Dahiliye Klinik Şefi Prof. Dr.**; 3. Dahiliye Kliniği Asist. Dr.***; 3. Dahiliye Kliniği Uz. Dr.****

izlenebilen 4. jejunal arter ostiumunda orta derecede darlık mevcuttu.

Hastada 12.3.2000 tarihinde pulmoner emboli gelişti. Antikoagülan tedaviye başlandı. 14.6.2000'de 99mTc-MAA ile yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisinde; sol akciğer apikoposterior segmentte, subsegmenter perfüzyon defekti izlendi. 30.6.2000 tarihli ventilasyon sintigrafisinde ise perfüzyon defektine uyan bölgenin ventile olduğu görüldü. Düşük olasılıklı pulmoner emboli ile uyumlu bulundu.

Batın ultrasonografisinde; karaciğer boyutları midklavikular hatta, kraniokaudal aksı 145 mm idi. Toraks tomografisinde sağ alt zonda minimal plevral kalınlaşma tespit edildi.

21.2.2000 tarihli lökosit 17.900, trombosit 143.000, Hb 11.8, Htc 34.0, ESR 14 mm/saat, kreatinin 1.0 mg/dL, AST 65 U/L, ALT 105 U/L, GGT 74 U/L, amilaz 26 U/L, t.bil. 0.79 mg/dL, d.bil. 0.27 mg/dL, alb. 2.8 g/dL, t. protein 5.4 g/dL, trigliserid 238 mg/dL, CRP 384 mg/L, HBs Ag (-), anti HBs zayıf (+), anti HCV (-), anti HAV IgM (-), anti HAV IgG (+), brucella lam agg. (Rose-Bengal) (-), s. typhi O (-), s. paratyphi AO, AH, BO, BH (-), RF (-) idi. 10.3.2000'de AST 101 U/L, ALT 112 U/L, GGT 389 U/L'ye yükseldi. Tam idrar tetkiki ve ayakta direkt batın grafisi normal bulundu. Gaita mikroskopisinde eritrosit ve lökositler izlendi. 12.3.2000 kan gazları ölçümü pO₂ 76 mmHg, pCO₂ 38.9 mmHg, oksijen saturasyonu % 95.4 idi. 11.4.2000 c-ANCA (-), p-ANCA (-), protein S % 85.8, protein C % 106.6, faktör V % 115, antitrombin III % 105, c3 1.11 g/L, ANA (+) idi. 19.7.2000 tarihli tam idrar tetkikinde hematüri saptandı. 24 saatlik idrar proteini (-) bulundu. Hastada lupus nefriti ve/veya antifosfolipid sendrom düşünülerek antikardiyolipin antikorlar istendi. 25.7.2000'de antikardiyolipin IgM 13.5 mpl, antikardiyolipin IgG 11.5 gpl olarak geldi. İdrar bulguları 1-2 gün içinde tamamen düzeldi. Hematüri atağı direkt üriner sistem grafisinde sağ ureter L3/L4 düzeyinde saptanan 7 mm çaplı opak kalküle bağlandı. Takipte tekrarlayan tromboembolik olaylar ve anormal laboratuvar bulgular gözönüne alınarak hastada antifosfolipid sendrom düşünülerek, 12.3.2000 tarihinde warfarin 5 mg/gün başlandı. 11.5.2000'de warfarin dozu 10 mg/gün'e çıkılarak, tedaviye 100 mg/gün aspirin eklendi. Temmuz 2000 tarihinde üst gastrointestinal kanama geçirmesi üzerine hastanın antiagregan ve antikoagülan tedavileri kesildi. Ağustos 2000'de 24 mg/gün prednizolon mide koruyucu ilaçlarla birlikte başlandı. Bir ay sonra steroid dozu 16 mg/gün'e düşünülerek, 80 mg/gün aspirin eklendi. Tekrar üst gastrointestinal kanama geçirmesi üzerine aspirin kesildi. Ekim ayı kontrolünde tromboembolik olay nüksü yoktu, laboratuvar sonuçları normaldi.

TARTIŞMA

Antifosfolipid sendromu (AFS); trombozlar, tekrarlayan abortus, trombositopeni ve nörolojik bulgularla karakterizedir. İlk kez 1983 yılında Hughes tarafından tanımlanan bu sendromun diğer bulguları arasında livedo retikularis ve labil hipertansiyon da bulunur. Sendromun sıklığı bilinmemektedir, ancak tromboz ve vaskülopati ile birlikte giden klinik sendromlar arasında önemli yer almaktadır (5-7). AFS ilk olarak SLE'li

hastalarda tanımlanmıştır (sekonder AFS). SLE'nin majör klinik ve serolojik özelliklerini taşımayan hastalar ise "primer AFS" olarak adlandırılırlar (2). AFS'de saptanan antifosfolipid antikorlar başlangıçta SLE'ye eşlik ettiğinden "lupus antikoagülanı" adıyla anılır (8). Fizikokimyasal ve immünolojik analizler lupus antikoagülanının IgG ve/veya IgM izotipinde olduklarını göstermiştir (9). Genellikle 4 tip AFA saptanır:

1. Sifiliz için yanlış pozitif seroloji
2. Lupus antikoagülanı
3. Antikardiyolipin antikorlar
4. Anti-beta 2 glikoprotein 1 antikorları (10)

AFS tanısı için en az bir klinik, bir laboratuvar bulgusu gereklidir. Serolojik testler en az 8-12 hafta ara ile 2 kez pozitif bulunmalıdır.

Tanı kriterleri : AFA'lar ELİSA veya radioimmünasay ile saptanabilir (12). Lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlar immünolojik olarak farklı olma-

Klinik Bulgular

- Venöz tromboz
- Arteriyel tromboz
- Tekrarlayan abortus
- Trombositopeni

Laboratuvar Bulguları

- Pozitif lupus antikoagülan testi
- IgG antikardiyolipin antikor >10 gpl
- IgM antikardiyolipin antikor >10 mpl ve pozitif lupus antikoagülan testi (2,3,10,11)

larına rağmen, klinik benzerdir. Venöz trombozda lupus antikoagülanı, arteriyel trombozda antikardiyolipin antikor daha yüksek titrelerde bulunmuştur (13). Venöz tromboembolik olaylar sadece % 10 hastada bildirilmiştir (14,15). Klinik olarak tromboz, kanamadan çok daha sık gözlenir. Bizim hastamızda da arter ve ven tromboembolisi gözlemlendi, kanama olmadı. Tedavide kullandığımız antiagregan ve antikoagülan ilaçlara bağlı üst gastrointestinal sistem kanaması gelişti. Protrombin ve trombin zamanı ara sıra uzayabilir. Hastamızın protrombin ve trombin zamanı antikoagülan tedavi öncesi normaldi. Klinik olarak labil hipertansiyon, pulmoner emboli ve mezenter arter embolisi vardı. Bu bulgular için hastamızın herhangi bir risk faktörü bulunmuyordu (aile öyküsü, malignite, kronik bir hastalık, ilerlemiş yaş, geçirilmiş operasyonlar gibi). Sigara alışkanlığı dışında sağlıklı, genç yetişkin bir kişiydi.

AFA'lar normal erişkin kişilerde % 2 oranında saptanabilir. Fakat hastamızın antikardiyolipin antikor IgM düzeyi 13.5 mpl, antikardiyolipin antikor IgG düzeyi 11.5

gpl bulunmuş olup, her iki değer de normalin üzerindedir. Bu hastada tekrarlayan tromboembolik olaylar, serolojik testlerden iki pozitif sonuç ve labil hipertansiyon varlığı nedeniyle AFS düşünülmüştür. Düşük titre ANA pozitifliği, idar tetkikinde saptanan hematüri ve tromboza eğilim özellikleri nedeniyle ayırıcı tanıda SLE yeralabilirdi. Fakat, hasta SLE tanısı için gerekli kriterleri taşıyamıyordu. Diğer kollajenözlelere ise klinik ve laboratuvar açısından uyan özellikler saptanmadı. AFS tanısı için gerekli en az bir klinik, bir laboratuvar bulgusu hastamızda mevcut olup, AFS düşünmek için yeterlidir. Bizim hastamızda iki klinik ve iki serolojik test pozitifliği vardır.

Physicians Health Study'nin bir alt çalışmasında, sağlıklı erişkin erkeklerle çalışmaya girildiğinde antikardiyolipin titresiyile daha sonra gelişen tromboz ve pulmoner emboli arasında ilişki bulunmuştur (16). AFS olan hastalarda gözlenen trombotik olayların yaklaşık % 70'i venöz, % 30'u da arteriyeldir. Periferik derin ven trombozu ve pulmoner emboli en sık gözlenen venöz olaylardır. Sık arteriyel lokalizasyonlar ise serebral, koroner, aksiller, brakial, iliofemoral, aorta, mezenter ve retinal arterlerdir. 1990 yılında Love ve Santaro, o güne kadar AFS ile ilgili yayınlanmış bildirimlerin bir meta-analizini yapmışlardır. Bu bilgilerden tromboz öyküsü ile AFA arasındaki ilişkinin en azından SLE'li hastalarda açıklandığı gözlenebilir. Yakın dönemde yapılmış birkaç prospektif çalışmada artmış AFA'nın tromboz için gerçek bir risk faktörü olduğuna dair deliller vardır (16). Trombotik riskin AFA tipine, titresine veya izotipine mi bağlı olduğu net değildir. Retrospektif çalışmalarda, hem lupus antikoagülanı hem de antikardiyolipin antikorun trombozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Hokkaido'da yapılan bir çalışmada AFA ile tromboz arasındaki ilişkiyi saptamak için AFA bulunan hastalarda hiperkoagülasyon mekanizmaları araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 3 mekanizma bildirmişlerdir: Beta-2 glikoprotein 1, monoklonal antikardiyolipin antikor, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1). Böylece AFS'de çeşitli trombojenik faktörlerin rol oynadığı sonucuna varmışlardır (17).

Primer AFS tedavisinde antiagregan ve antikoagülan tedaviler önerilmektedir (11). Nüks eğilimli olduğundan uzun süreli (büyük olasılıkla ömür boyu) antikoagülan tedavi gerekmektedir. Fakat, bunun da yararı tartışmalıdır. Örneğin, prospektif bir çalışmada pulmoner embolisi olan 141 hasta ve derin ven trombozu saptanan 103

hasta alınmış (22 ve 43 hastada aCL mevcut), warfarin tedavisi kesildikten sonra pulmoner emboli ve derin ven trombozu rekürrens sıklığı antikardiyolipin antikor olmayan hastalardaki ile özdeş saptanmıştır (15-18).

Arteriyel ve venöz tromboz açısından tedavinin ne gibi farklar göstermesi gerektiği tam olarak bilinmemekle birlikte, arteriyel tıkanma olan hastalarda düşük doz aspirin (100 mg/gün) veya warfarin ile birlikte düşük doz aspirin verilmesi daha uygun olabilir (2). Oral antikoagülan alan hastalarda 8 yıldan fazla nüks olmamıştır. Kesenlerde ise 2 yıl sonra % 50, 8 yıl sonra % 80 tekrarlayan tromboembolik epizodlar saptanmıştır (19). Steroidlerin rolü, aspirin ve diğer immünsupresifler gibi kesin değildir. Steroid kullanımı AFS'nin immün trombositopeni ve koagülasyon anormalliklerini kısa sürede azaltabilir ya da ortadan kaldıracaktır. Biz olgumuzda antiagregan ve antikoagülan tedavi başlamamıza rağmen, tekrarlayan üst gastrointestinal sistem kanamaları nedeniyle kesmek zorunda kaldık. AFS tedavisindeki yeri çok tartışmalı olsa da hastaya düşük doz steroid başlandı. Bazı hastalarda günde 10-15 mg prednizolon semptomları geriletir. 40 mg'ın üstündeki günlük dozlarda etkinin az olduğu gözlenmiştir (5). Ciddi ve yaygın trombozlarla seyreden olgularda intravenöz prostasiklin, plazmaferez ve fibrinolitik ajanlar (tPA, ürokinaz) deneysel olarak kullanılmaktadır (2). Her bir hasta ayrı ayrı değerlendirilerek tedavi planlanmalıdır.

Sonuç olarak; AFS ile ilgili bilgilerimiz hala kısıtlıdır. Fakat, komplikasyonlarının ciddiyeti nedeniyle ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi ve saptandığında etkin olarak tedavi edilmesi gereken bir tablodur.

KAYNAKLAR

1. **Feinstein DI, Rapoport SI:** Acquired inhibitors of blood coagulation. *prog Hemost Thromb* 1:75-95, 1972.
2. **İnanç M:** Antifosfolipid sendromu. *Klinik Romatoloji* s.150-151, 1996.
3. **Lockshin MD:** Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 19:235-247, 1993.
4. **Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al:** The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 332:993-997, 1995.
5. **İliçin G, Ünal S, Süleymanlar G, Akalın S, Biberöglü G:** Kasiskelet ve bağ doku hastalıkları. *Antifosfolipid sendrom. Temel İç Hastalıkları. Ankara Güneş kitabevi* 17:1926-1927, 1996.
6. **Harris N, Klipper JH, Dieppe PA (eds):** Antiphospholipid syndromes rheumatology. *Mosby year Book Europe Limited* 632:1-6, 1994.
7. **Hughes GRV:** The antiphospholipid syndrome. *Connective tissue diseases. Black well Scientific Publications* s.76-83, 1994.

8. Daniel P, Abba I: Anticardiolipin antibody (Lupus Anticoagulant) Coagulation Disorders. Clinical Immunology s.489-490, 1991.
9. Lechner K: Acquired inhibitors in nonhemophilic patients. Haemostasis 3:65-93, 1974.
10. Bonnie L Bermas, Peter H Schur, Andre A Kaplan: Prognosis and therapy of the antiphospholipid antibody syndrome. MD 4, 2000.
11. Mutlu H, Okuyan E: Antifosfolipid sendrom. Hipertansiyon Diabet Ateroskleroz Dergisi Folia 3:14-16, 2000.
12. Harris EN, Pierangeli S: Antiphospholipid antibodies: Method of detection. Am J Reprod Immunol 28:208-210, 1992.
13. Alan BM, Grosset and George M, Rodgers: Acquired coagulation disorders. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th edition s.1759-1766, 1996.
14. Doig RG, O'Malley CJ, Daver R, et al: An evaluation of 200 consecutive patients with spontaneous or recurrent thrombosis for primary hypercoagulable states. Am J Clin Pathol 102:797-801, 1994.

15. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. Blood 86:3685-3691, 1995.
16. Ginsburg KS, Liank MH, Newcomer L, et al: Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 117:997-1002, 1992.
17. Ieko M: Antiphospholipid antibodies and thrombosis: the putative mechanisms of hypercoagulable state in patients with anticardiolipin antibody. Rinsho Byori 48(4):293-300, 2000.
18. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M: Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. QJ Med 68:795, 1988.
19. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, et al: Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. Ann Rheum Dis 52:689-692, 1993.

YAZARLARA BİLGİ

Göztepe Tıp Dergisi, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi'nin multi-disipliner bilimsel yayın organı olup, klinik ve deneysel çalışmalara, olgu sunumlarına ve derleme yazılara yer verir. Yayın dili Türkçe olan dergi, her üç ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.

Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için tüm yazarların onayladığını belgeleyen bir ön yazı içermesi gerekir. Yayın Kurulu, yazıları çift hakem sistemi ile değerlendirerek yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verir. Yayın kurulu, yazıları biçimce düzenlemek ve düzeltmek veya kısaltmak yetkisindedir.

Dergide yayımlanan yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

YAZIM KOŞULLARI

1. Yazı standart A4 kağıdına, bilgisayar çıktısı olarak yazılmalı ve her sayfanın iki yanında 3 cm boşluk bırakılmalıdır.
2. Dergiye gönderilen klinik ve deneysel çalışmalar 10, derleme yazıları 14, olgu sunumları 5 sayfayı geçmemelidir.
3. Gönderilen yazıların başlıkları kısa ve açık ifadeli olmalıdır.
4. Yazarların ünvan kullanmaksızın adı ve soyadı başlığın altında, ortaya açık olarak yazılmalıdır. Yazarların görev yeri, ünvanları ve yazı ile ilgili bilgi (kongrede sunulmuş olması poster veya herhangisi bir kurumun desteği) dip not ile yazılmalıdır.
5. Gönderilen yazılarda sırasıyla şu bölümler yer almalıdır :
Klinik ve deneysel araştırma yazıları : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (Türkçe ve İngilizce), Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar
Olgu sunumları : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (İngilizce), Olgu (veya olguların) Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar
Derlemeler : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (İngilizce), Metin, Tartışma ve Kaynaklar (Index Medicus kurallarına göre)
6. Türkçe ve İngilizce özet, konu çerçevesini ve amaç, kısaca yöntemi, elde edilen ve varılan sonuçları içermelidir. Özetler 200-250 kelimeyi aşmamalı ve sonuna en az 2, en çok 5 Türkçe ve İngilizce anahtar kelime (key words) yazılmalıdır.
7. Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve

aşağıdaki örnekler göre yazılmalıdır :

Makaleler için: Yazarın soyadı, isim baş harfleri, 2'nci yazarın soyadı isim baş harfleri, 3'üncü yazarın soyadı isim baş harfleri (sonrakiler için et. al.) : Makalenin adı. Derginin İndex Medicus'a göre kısaltılmış adı veya tam başlığı Volüm sayısı:(sayı), başlangıç sayfası-bitiş sayfası, Yıl

Örnek :

2. Fenel V, Vale GR, Brock GA, et. al.: Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in human. J. Appl Physiol 27 (2) : 67-70, 1967.

Kitaplar için: Yazarın soyadı, isim baş harfleri, (diğer yazarlar da aynı şekilde) : Kitabın adı. Baskısı. Yayınevi, Şehir, Sayfa, Yıl

Örnek :

3. Nunn J: Applied Respiratory Physiology. 2nd Ed., Butterworths, London, 168, 1977.

8. Şekillerin (tablo, resim, ve grafikler) No'ları yazı içinde parantez içinde belirtilmelidir. Fotoğraflar ayrı bir zarfa konulmalı ve arka yüzleri numaralanmalıdır. Şekillerin alt yazıları (tablo, resim, grafik, fotoğraf ve slayt) ayrı bir sayfaya yazılmalı ve sıra numarası verilmelidir.

9. Dergide yayımlanan yazılara katkıda bulunmak üzere veya tenkit amacıyla "Editöre mektup" köşesine gönderilecek yazılar 2 daktilo sayfasını geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

10. Yazılar iki nüsha verilmeli ve yazının başında "yazarın yazışma adresi ve telefonu" bulunmalıdır.

11. Yazının, bilgisayar çıktısı ile beraber mutlaka bir diskette MICROSOFT Word programında ve TEXT formatında kaydı da gönderilmelidir. Disket ile birlikte gönderilmeyen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

12. Yazı ve şekiller yazarlara iade edilmez.

13. Yazılar ;

GÖZTEPE TIP DERGİSİ

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Başhekimliği
81054 GÖZTEPE / İSTANBUL"

adresine gönderilmelidir.