



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
YAYINEVİ

e-ISSN 1305-6441

Indexed in
Web of Science

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



Journal of Istanbul
Faculty of Medicine

Cilt / Volume 80 • Sayı / Number 4 • Yıl / Year 2017

e-ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of İstanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume 80 • Sayı/Number 4 • Yıl/Year 2017

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of İstanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür

Prof.Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU

Editör

Prof. Dr. Lale ÖCAL

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Atilla ARINCI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Seldağ BEKPINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nilgün BOZBUĞA	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Rainer BRÖMER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Tülin ÇAĞATAY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Feza EKİZ	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Şükrü H. EMRE	Yale Üniversitesi, ABD
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Hakan ERTİN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nilüfer GÖZÜM	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Hülya GÜL	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Birsen KARAMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Betigül ÖNGEN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Beyza ÖZÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Altay SENCER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Yasemin ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. M.Öner ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. E. Murat TUZCU	Cleveland Clinic Abu Dhabi, BAE
Prof. Dr. Tufan TÜKEK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Berrin UMMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Aytül UYAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Adres:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad.
34093 Çapa, Fatih, İstanbul, TÜRKİYE

Tel: 0212 414 21 61

Tel: 0212 414 20 00/31926

e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://dergipark.gov.tr/iuitfd>

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, İstanbul Tıp Fakültesinin resmi bilimsel yayın organıdır ve yılda dört kez yayımlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi hekimlik alanındaki orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu bildiri ve değerlendirmelerini, özel ve aktüel konularda literatür toplamalarını (derlemeleri), yayın tanıtımlarını ve haberlerini, yazarlara ve editöre mektupları kapsar. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlar da yayımlanabilir.

Bir çalışmanın yayımlanması için Fakülte Kurulunun seçmiş olduğu Yayın Kurulu tarafından gerek yazı düzeni, gerek kapsam bakımından uygun görülmesi ve daha önce başka bir dergide yayımlanmamış olması gereklidir. Yayın Kurulu, makaleleri değerlendirmek üzere seçtiği ikisi İstanbul Tıp Fakültesi dışından, biri İstanbul Tıp Fakültesinden üç danışmanın (hakem) görüşü alındıktan sonra yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir.

1. Yazıların bölümleri:

Başlık sayfası:

Bu sayfada aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- 1) Yazının kategorisi (Orijinal deneysel araştırma, orijinal klinik araştırma, derleme, olgu sunusu, kısa rapor, yayın tanıtımı, editöre mektup, yazara mektup)
- 2) Yazının ilişkili olduğu tıp disiplini (Örneğin: kardiyojoloji, nöroloji, plastik cerrahi vb.-kardiyojolojide elektrofizyolojji, hareket bozuklukları hastalıkları, el cerrahisi gibi daha spesifik tanımlamalar da yapılabilir)
- 3) Yazının Türkçe olarak tam başlığı,
- 4) Türkçe "kısaltılmış başlığı",
- 5) Yazının İngilizce olarak tam başlığı,
- 6) İngilizce "kısaltılmış başlık"
- 7) Yazarların adı ve soyadı (Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Başlık sayfası dışındaki makale bölümlerinde yazarların kimlik bilgilerinin verilmesinden kaçınılmalıdır.
- 8) Yazarların çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki çalıştığı kurumlar ve iletişim bilgileri.
- 9) Destekleyen kurum veya kuruluşlara teşekkür. ("Teşekkür" yazının yayımlanmasına karar verilmesi halinde "Tartışma ve sonuç" bölümünden sonra yer almak üzere metne ilave edilecektir).
- 10) Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuşsa toplantının resmi adı, tarihi ve yeri ("İstanbul Tıp Fakültesi Kurultayı"nda sunulan araştırmalar değerlendirilmek üzere öncelikle İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilmelidir).
- 11) İletişim kurulması istenen yazarın adı, soyadı, posta iletişim adresi (posta kodu dahil, telefon, fax, ve özellikle e-mail adresi belirtilmeli, iletişim kurulacak yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır:

Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
Son halini kabul etmelidir)

Türkçe özet

Türkçe özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Amaç

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Sonuç

Anahtar kelimeler

Anahtar kelimeler en az üç, en fazla 6 adet ve Index Medicus'a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında ";" konulmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır.

Türkçe özet en çok 250 kelime olmalıdır.

İngilizce özet

İngilizce özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Objective

Materials and Methods

Results

Conclusion

Key words

Bu ara başlıklar kullanılarak devamında gerekli açıklamalar yazılmalıdır.

Anahtar Kelimeler Index Medicus'a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun İngilizce sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında ";" konulmalıdır.

Olgu sunularında ve kısa raporlarda İngilizce özet yer almalıdır. Olgu bildirimlerindeki İngilizce özet olgunun sunulma nedenini açıklayıcı özellikte olmalıdır.

Yazarlara bilgi

Kısa raporlarda ise metot, girişim veya ön çalışma raporunun önemini ve ana hatlarını içeren özelliğe olmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir İngilizce özet yer almalıdır. İngilizce özet en çok 250 kelime olmalıdır.

Metin

a)Dergimiz Türkçe ve İngilizce makalelerden oluşur. Yazılar Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Teknik terimler Türkçe, Latince, İngilizce veya Türk Tıp Terminolojisine yerleşmiş terimlerle yazılmalı, dilimize yerleşmiş terimler imla kurallarımıza göre hazırlanmalı ve Türk Dil Kurumunun yayımladığı “Yeni İmla Kılavuzu” ve Türkçe Sözlük esas alınmalıdır.

b)Yazılar “Word for Windows” programında, “Times New Roman” fontu ve 12 punto ile yazılmalı, tablolar aynı programın tablo formatı ile hazırlanmalı. Tablo, şekil ve resimlerin yayın içinde geçtiği yer belirtilmeli. Tablo resim ve şekillere ait açıklama yazısı metnin sonunda ayrıca eklenmelidir.

c)Yayının metni **giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç, kaynaklar** şeklinde devam eder. Gereç ve yöntem bölümünde olgular, **ölçümler**, sonuç değerlendirme yöntemleri, istatistiksel analiz gibi alt başlıklar bulunması önerilir.

Derlemeler kendi içinde uygun alt bölümlere ayrılabilir. Metin uzunluğu genel olarak 20 sayfayı geçmemelidir.

Kısa raporlar, (orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği, orijinal çalışmaların ön sonuçları) 1000 kelimeyi geçmemek koşulu ile tarih sırası gözetmeksizin yayımlanır.

d)Metin içinde sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar ilk kullanıldığı zaman parantez içinde gösterilmelidir.

e)Yazılarda “International System of Units” (SI) birimleri kullanılmalıdır ([http:// physics.nist.gov/cuu/Units/](http://physics.nist.gov/cuu/Units/)).

f)**Tablo, şekil ve resimler** metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numara ve tanıtıcı başlık tablonun üstünde, şekil ve resimlerde altta belirtilmelidir.

Tablo şekil ve resimlerin toplam sayısı araştırma yazıları için 5, olgu sunumları ve kısa raporlar için 2, Editöre mektup için 1’den fazla olmamalıdır.

g) Olgu resimlerinde şahsın tanınmaması için gözlerinin bir bant ile kapatılması gerekmektedir.

h)Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

ı)Net baskı elde edilebilmesi için, şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg dosyası olarak (300dpi çözünürlükte), dergi sistemine yüklenmelidir.

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede net olmalıdır.

Kaynaklar

Konu ile doğrudan ilişkili olmalıdır ve mümkün olduğunca son yıllarla sınırlı olmalıdır. Metinde geçen kaynaklar parantez içinde gösterilmelidir. Kaynaklar yayın içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve geçtiği yerde, cümle sonunda parantez içinde gösterilir. Örn: (1). Dergi adları Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası “ve ark.” veya “at al.” şeklinde kısaltılmalıdır. Kullanılan kaynak sayısı genel olarak araştırmalar ve derlemeler için en fazla 50, Olgu Sunumu ve kısa raporlar için 10, Editöre Mektuplar için 5 olmalıdır. Yazarlar kaynakların doğruluğu açısından tüm sorumluluğu taşırlar.

Makaleler için örnek:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med yıl;cilt(sayı):(sayfa no) Sayfa numarsında tekrarlayan rakamlar yazılmaz. Örnek : 621-28.

Kitaplar için örnek:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı basık olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;p.3-10.

Kitap bölümü için:

Björntorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;p.124-38.

Elektronik yayınlardan makale örneği:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI: 10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

- Yukarıda sıralanan koşulları yerine getirilmemiş çalışma kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.
- Yazarlara ayrı baskı gönderilmez. Açık Dergi Sistemini kullanmakta olan dergi sisteminden yayının PDF çıktısını temin edebilirsiniz.

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

1. Yazarların tamamının imzaladığı **Yayın Hakkı Devir Formu**
- 2.Editöre yazılmış mektup
3. Başlık sayfası
- 4.Yayının tam metni (Bu bölümde yazarların isim ve iletişim bilgilerinin olmaması gereklidir.)

Yazarlara bilgi

5.Şekil, resim, tablolar, metin içinde geçen sıralarına göre numaralandırılmış ve açıklama yazıları yazılmış olarak sisteme ayrıca yüklenmelidir.

6.Makalede “Etik Kurul Onayı” alınması gerekli ise onay belgesi, örneği.

2. Yayın takibi:

Dergimize, <http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd> ya da <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>

adreslerinden ulaştığınızda öncelikle kayıt olmanız gerekiyor. Kayıt olduktan sonra göndereceğimiz sistem şifre ve kullanıcı adıyla, adımları takip ederek yayınlarnızı gönderebilirsiniz.

Dergimize ulaşan yayınlar yukarıda belirttiğimiz kurallara uygunsa yayın kurulu tarafından yayının konusuyla ilgili 3 hakeme değerlendirme için gönderilerek yayımlanma süreci başlatılmış olur. Dergimiz tarafından yazara iletilen düzeltmeler, en geç 3 gün içerisinde Dergimize ulaştırılmalıdır.

3.Etik Kurallar:

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayımlanan görüş ve düşünceler yazarlarına aittir ve İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığımı bağlamaz. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazete-

nin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisinde iThenticate (Akademik intihal engelleme programı) kullanılmaktadır.

4. Yazışma adresi:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of İstanbul Faculty of Medicine) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad.

34093 Çapa, Fatih, İstanbul, TÜRKİYE

Tel: 0212 414 21 61

Tel: 0212 414 20 00/31926

e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://dergipark.gov.tr/iuitfd>

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin yazım kuralları International Committee of Medical Journal Editors-Nisan 2010 (www.icmje.org) temel alınarak hazırlanmıştır.

• Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Sorularınız için iletişim bilgilerimizden bize ulaşınız.

Teşekkür ederiz.

JOURNAL OF ISTANBUL FACULTY OF MEDICINE

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of İstanbul Faculty of Medicine is the official publication of İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine. Published quarterly, the Journal welcomes the submission of original experimental and clinical research articles, review articles, case reports, brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries. Submitted manuscripts may be written either in Turkish or in English. All papers are subject to a reviewing process by three reviewers. The final decision regarding the publication of the paper is made by the editor based on the reports of the reviewers. For original experimental and clinical investigations using human or animal subjects, a local Ethics Committee approval is required.

Preparation of the Manuscript

The Journal features manuscripts written either in Turkish or in English. All elements of the manuscript should be double-spaced on one side of standard paper no larger than 21x29.7 cm with 2.5cm margins at top, bottom, and sides. Times New Roman font (with 12 points) is the preferred style. Manuscripts should in general not exceed 20 pages.

A submitted manuscript should include the following parts:

Cover letter addressed to the Editor should include the title of the manuscript to be submitted for publication in *Journal of İstanbul Faculty of Medicine*, along with statements that the material is original and not previously published, nor it is being considered elsewhere for publication. The cover letter should be signed by all the authors.

Title page should include:

- Manuscript type (Original experimental research, original clinical research, review article, case report, brief report, letter to the editor, letter to the authors)
 - Manuscript category regarding the discipline of medicine with which the content of the manuscript is associated (e.g., cardiology, neurology etc.)
 - The full title of the manuscript
 - The names of the author(s) (without titles or qualifications)(Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content).
 - Affiliations of all the authors
 - Acknowledgement
 - The name and the full address of the corresponding author (including phone, fax, and e-mail addresses)
- Avoid any words or phrases in the blinded title-only

page, abstract, main text, references, tables, and figures that could reveal the author's identity.(Only the title page could contain this type of information).

Blinded title-only page should be available that includes only the title to be used for reviewer copies. A running title should also be included on this page. Papers of the manuscript should be numbered on the lower right corner starting on this page.

Abstract

Abstracts should summarize the contents of the article in 250 words or less. The abstract should be structured in the following format: Objective, Materials and methods, Results, Conclusion. When writing the abstract, subtitles mentioned should be included (i.e. Objective: The aim of this study is) At least four and at most six key words should be provided following the abstract for indexing with the use of MeSH terms.

There is no need for an abstract for case reports or brief reports. On the other hand, review articles should include an abstract focusing on the importance and practical points of the review article.

Main Text

The text of the original articles should be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion and Conclusion. In the "Materials and Methods" section, subheadings such as *Subjects, Testing procedures, Outcome measurements and Statistical analyses* are encouraged.

Other types of articles such as case reports, review articles, or brief reports may include appropriate subheadings.

Units of Measurement should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

Information for authors

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

References

Identify references in the text by numbers in parentheses. References should be numbered in alphabetical order. The titles of the journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. Include all authors in the references if there are six or less authors; if there are more than six authors, write "et al." after the sixth author. Authors bear complete responsibility for the accuracy of the references.

Examples of references:

Articles in Journals:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621- 8.

Complete books:

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;3 -10.

Chapter of a book:

Björntorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). *Obesity*. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;124-38.

Online publications:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. *Calcif Tissue Int*, DOI:10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

Tables, figures, and pictures should each be typed on a separate sheet. They should be numbered consecutively in the order of appearance in the text. Figures should be professionally drawn. Figures, image/photos must be uploaded to the system as separate .jpg files (300dpi resolution) to provide a clear print

Galley proofs and proof-reading

Galley proofs will be sent to the corresponding author for proof reading. The galley proofs should be returned to the Editor within three days.

Check list for the submission of the manuscripts:

Copyright transfer agreement (signed by all authors)

Cover letter addressing the Editor

Title page

Blinded title-only page (Page numbers starting on this page)

Manuscripts may be rejected without review on the basis of lack of conformity to stated standards of preparation of manuscripts.

Reprints

Reprints are not sent to the authors

Mailing address:

İstanbul Tıp

Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine) Editorial Office, İstanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Publishing Office, Turgut Ozal Cad.

34093 Capa, Fatih, Istanbul, TURKEY

Tel: 0212 414 21 61

Tel: 0212 414 20 00/31926

e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://dergipark.gov.tr/iuitfd>

Spelling rules of Journal of İstanbul Faculty of Medicine is prepared based on International Committee of Medical Journal Editors- April 2010 (www.icmje.org).

The policy of the Journal of İstanbul Faculty of Medicine is based on International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals-April 2010 (www.icmje.org)

Thankyou.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of İstanbul Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt / Volume: 80

Sayı / Number: 4

Yıl/Year: 2017

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalarında mannoz bağlayıcı lektin (MBL) gen polimorfizmleri ve klinik özelliklerle ilişkisi**
Mannose binding lectin (MBL) gene polymorphisms and their relations with clinical features in patients with familial Mediterranean fever (FMF)
Ertuğrul ERKEN, Özlem KUDAŞ, Suzan DİNKÇİ, Yunus Emre KUYUCU, Türker TAŞLIYURT, Eren ERKEN.... 125
- Birinci parmak aralığı kontraktürlerinin bilobe flepler ile tedavisi**
Management of first web space contractures with bilobed flaps
Hasan Utkan AYDIN, Ömer BERKÖZ, Atakan AYDIN, Türker ÖZKAN 131
- Effects of selenium on axon and myelin healing in an experimental sciatic nerve injury model**
Deneyssel sıyatik sinir hasarında selenyumun akson ve miyelin iyileşmesi üzerine etkileri
Zahir KIZILAY, Haydar Ali ERKEN, Serdar AKTAŞ, Nevin ERSOY, Burçin İrem ABAS, Abdullah TOPÇU, Çiğdem YENİSEY, Özgür İSMAİLOĞLU..... 138
- Çocukluk çağında primer ve sekonder psödötümör serebri sendromu-Başvuru semptomları ve beyin görüntüleme bulguları**
Primary and secondary pseudotumor cerebri syndrome in childhood: Symptoms and imaging findings
Gonca BEKTAŞ, Edibe PEMBEGÜL YILDIZ, Tuğçe AKSU UZUNHAN, Nur AYDINLI, Mine ÇALIŞKAN, Meral ÖZMEN 146

DERLEME/REVIEW

- Leiomyomların medikal tedavisi**
Medical treatment of leiomyomas
Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN, Ömer DEMİR, Cenk YAŞA, Özlem DURAL..... 153

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) HASTALARINDA MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN (MBL) GEN POLİMORFİZMLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ

MANNOSE BINDING LECTIN (MBL) GENE POLYMORPHISMS AND THEIR RELATIONS WITH CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)

Ertuğrul ERKEN*, Özlem KUDAŞ**, Suzan DİNKÇİ**, Yunus Emre KUYUCU***, Türker TAŞLIYURT****, Eren ERKEN**

ÖZET

Amaç: Kompleman aktivasyonunun lektin yolağında rol oynayan ve doğal immün sistemin bir parçası olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL), çeşitli patojenlerin mannan gruplarının uyarısı ile aktive olur. MBL genindeki bazı polimorfizmler (örn. kodon 52, kodon 54 polimorfizmleri) MBL'nin serum düzeylerinde değişikliklere yol açarak, infeksiyon hastalıklarına yatkınlığa neden olabildiği gibi, bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde de katkıda bulunabilir. Bu çalışmada, ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalarında MBL geni kodon 52 ve kodon 54 polimorfizmlerinin sıklığını ve başta sekonder amiloidoz olmak üzere, hastalığın klinik özellikleri ile olası ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yüzeili-yedi AAA hastasında ve hastalarla akrabalık ilişkisi olmayan benzer demografik dağılımdaki 150 sağlıklı kontrolde MBL genindeki R52C C>T ve G54D G>A polimorfizmleri sekanslama yöntemi ile araştırıldı. AAA hastalarının MEFV geni analizleri, klinik özellikleri ve ataksız dönemdeki serum CRP düzeyleri kaydedildi. Genetik sonuçlar ile klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki olası ilişkiler incelendi.

Bulgular: MBL geni R52C C>T polimorfizmi hastaların %12,7'sinde, kontrol grubunun %10,6'sında saptandı. G54D G>A polimorfizmi hastaların %26,8'sinde, kontrollerin %26,7'sinde saptandı. Polimorfizm sıklığı açısından, iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,79 ve 0,98). İncelenen MBL geni polimorfizmleri ile hastaların çeşitli klinik özellikleri (ör. amiloidoz, ateş, kolşisin yanıtı, MEFV mutasyonları) arasında anlamlı ilişki bulunamadı. AAA hastalarının ortalama CRP değeri 4,90±6,72 mg/dL olup, ataksız dönemde serum CRP düzeyi normalden yüksek (>0,8 mg/dL) olan hastalarda MBL kodon 52 polimorfizmi sıklığı %25,2, kodon 54 polimorfizmi sıklığı %14,8 oranında bulundu. AAA hastalarında yüksek CRP düzeyine göre kodon 52 ve kodon 54 polimorfizmi sıklıkları farklı bulunmadı (p=0,399). AAA hastalarında M694V mutasyonu ile amiloidoz arasında (p=0,002) ve M694I mutasyonu ile kolşisin direnci arasında (p=0,016) anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: AAA hastaların ataksız dönemdeki CRP düzeyleri ve taşıdıkları klinik özellikler ile MBL polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki bulunamaması, AAA hastalarının proinflamatuvar durumda olduğunu ve MBL aracılı mekanizmaların bu süreçlere katkısının olmadığını düşündürmektedir. Olgularımızda M694I ile kolşisin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmış olması dikkate değer bir bulgudur. Yine olgularımızda M694V ile amiloidoz arasında anlamlı ilişki bulunması önceki literatür bulguları ile uyumludur ve M694V'nin hastalık şiddeti ve prognozu için önemli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi; mannoz bağlayıcı lektin; polimorfizm; MEFV geni; amiloidoz

Dergiye geldiği tarih/Date received: 06.11.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 07.12.2017

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji/İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Biyostatistik Anabilim Dalı, *****İç Hastalıkları Anabilim

Dalı, Tokat, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ertugrulerken@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2017

ABSTRACT

Objective: Mannose-binding lectin (MBL), which takes part in the lectin pathway of the complement system as a component of innate immunity, is activated by the stimulation of various bacterial lectins. It is known that some of the MBL gene polymorphisms (eg, codon 52, codon 54) that may lead to alterations in MBL serum levels are responsible for the susceptibility to infectious diseases and contribute to the pathogenesis of various autoimmune and inflammatory diseases. In this study, we planned to investigate the frequencies of codon 52 and codon 54 polymorphisms of the MBL gene in FMF patients and their association with the clinical features of the disease.

Materials and Methods: MBL gene polymorphisms of the R52C C>T and G54D G>A were investigated by sequencing in 157 FMF patients and 150 unrelated healthy controls. MEFV gene mutations in FMF patients were investigated by sequencing method. The clinical characteristics of the patients and the C-reactive protein (CRP) values in attack-free phase were recorded. Statistical analysis of the findings was performed with the SPSS version 18.0.

Results: The MBL gene R52C C>T polymorphism was detected in 12.7% of the patients and 10.6% of the controls. G54D G>A polymorphism was detected in 26.7% of the patients and 26.6% of the controls. There was no significant difference between the two groups (p=0.794). No significant correlations between MBL gene polymorphisms and various clinical characteristics of patients (amyloidosis, fever, colchicine response) were found. Mean CRP level of the FMF patients was 4.90±6.72 mg/dL. In FMF patients with elevated serum CRP levels (>0.8 mg/L), codon 54 MBL polymorphism frequency was 14.8%, codon 52 polymorphism frequency was 25.2%. Codon 52 and codon 54 polymorphism frequencies were not different between the groups according to CRP level (p>0.05). In FMF patients, significant correlations were found between M694V and amyloidosis (p=0.002) as well as between M694I and colchicine resistance (p=0.016).

Conclusion: The absence of a relationship between MBL polymorphisms and high CRP levels in attack-free phase of FMF patients suggests that the proinflammatory state in some FMF patients is not related to MBL mediated mechanisms. In our cases, the significant relationship between M694I and colchicine resistance is remarkable. Our finding of the significant relationship between M694V and amyloidosis is consistent with previous literature and demonstrating the importance of M694V in disease severity and prognosis.

Keywords: Familial Mediterranean fever; mannose binding lectin; polymorphism; MEFV gene; amyloidosis

GİRİŞ

Kompleman aktivasyonunun lektin yolağında yer alan bir protein olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL), doğal immünitenin bir parçası olarak görev yapar. MBL, gram pozitif ve gram negatif bakteriler, mikobakteriler ve virüsler de dahil olmak üzere birçok mikroorganizmanın yüzey karbohidratlarına bağlanarak aktive olur ve bu patojenlerin opsonizasyonuna katkıda bulunur (1,2). MBL serum düzeylerinde değişikliklere yol açabilen bazı MBL gen polimorfizmlerinin, enfeksiyon duyarlılığına yol açmanın yanında, çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneziye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (3,4). Otoinflamatuvar hastalıkların en yaygın görüleni olan Ailesel Akdeniz ateşi (AAA: FMF), tekrarlayan ateş ve serözit atakları ile seyreden bir klinik resme sahiptir. AAA'dan sorumlu olan gen, 16. kromozomda yer alan 10 ekzonlu MEFV (Mediterranean FeVer) genidir. MEFV genindeki mutasyonlar, bu genin kodladığı pyrin (pirin) proteinini etkileyerek inflamasyon ortaya çıkarmaktadır (5). Yine de, klasik bir otozomal resesif hastalık şeklinde AAA patogenezi- ni açıklamak ise her zaman yeterli olamamaktadır (6,7).

Mannoz bağlayıcı lektin genlerinden MBL1 psödogen- dir, MBL2 fonksiyoneldir. MBL2 geni için ekzon 1'de tanımlanmış 3 önemli tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur. Polimorfik alleller olan B, C ve D allelleri MBL2 geninin birinci ekzonunda, sırasıyla kodon 54, kodon 57 ve kodon 52'deki tek nükleotid polimorfizmlerine bağlıdır (2). Toplumda MBL polimorfizmi sıklığını inceleyen bir çalışmada heterozigot MBL2 gen polimorfizmi %30, homozigot MBL2 gen polimorfizmi ise %5 civarında bulunmuştur. Avrasya popülasyonunda %25 sıklıkta B varyantı (kodon 54 polimorfizmi) ile karşılaşılır ve bu coğrafyadaki en sık MBL varyantıdır. (8,9). Gerek homozigot, gerekse heterozigot MBL mutasyonlarında serum MBL düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (8,10). Yani kodon varyantları, MBL eksikliğinin genetik göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmalar, MBL kodon varyantları ile enfeksiyon duyarlılığı ve inflamatuvar yanıt arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir (1). MBL, inflamasyon modülatörü olarak monositlerden TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını tetikleyebilir (3,8). MBL ile otoimmünite arasındaki ilişki ise, apoptotik hücrelerin temizlenmesidir. MBL

polimorfizmlerinin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara etkileri; sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarda gösterilmiştir (11-13).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında MEFV geninin kodladığı pyrin (pirin) proteinindeki mutasyon sonucu pro-IL-1'in aktif IL-1'e dönüşümü kontrol edilemez. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile birlikte C-reaktif protein ve serum amiloid A gibi akut faz proteinleri de AAA hastalarında ataklarda, hatta bazı hastalarda remisyon dönemlerinde yükselir. Hastalığın en önemli komplikasyonu, kronik inflamasyona bağlı olarak gelişen ve genellikle nefrotik sendrom kliniği ile seyreden sistemik amiloidozdur. Atakların ve amiloidozun önlenmesinde temel tedavi, yaşam boyu profilaktik kolşisin kullanımıdır (5). AAA patogenezinde kompleman komponentlerinin rolü ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur (14,15). Kompleman sisteminin bir parçası olan MBL'nin ve MBL eksikliğine yol açabilen MBL polimorfizmlerinin çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rolü gösterilmiştir. Ancak, AAA hastalarında kompleman sisteminin MBL yolağı ile ilgili literatürde önceden yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'nde, MBL2 geni kodon 52 ve kodon 54 MBL polimorfizmlerinin olası rolünü ve hastalığın klinik özellikleri ile ilişkileri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı/Tokat ve Çukurova Üniversitesi Romatoloji-İmmünoloji Bilim/Adana kliniklerinde takip edilen, 157 AAA hastası ve hastalarla akrabalık ilişkisi olmayan, AAA klinik özellikleri yaşamamış, hastalarla benzer demografik dağılımdaki 150 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların 60'ı erkek (%38,2), 97'si kadın (61,8) olup, yaş ortalamaları 33,1±13,5 yıl ve kontrol grubundakilerin 62'si erkek (%41,3), 97'si kadın (%58,7) olup, yaş ortalamaları 35,9±13,3 yıl idi (Tablo 1). AAA hastaları Tel Hashomer klinik kriterlerine göre tanı almış ve MEFV mutasyon analizleri ise ekzon sekanslama yöntemi ile belirlenmiş idi (16). Çalışmaya dahil edilen bireylerden DNA izolasyonu için kullanılmak üzere 5 mL periferik kan örneği alındı. MBL-2 genindeki R52C C>T ve G54D G>A polimorfizmleri sekanslama yöntemi ile araştırıldı. Çalışmada, MBL sekanslama kitleri (GML, İsviçre) kullanıldı. Genotipler bakımından grupların Hardy-Weinberg prensibine uyumluluğu kontrol edildi. Hastalarının MEFV geni analizleri, klinik özellikleri ve ataksız dönemdeki

serum CRP düzeyleri kaydedildi. Genetik sonuçlar ile AAA klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelenildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama ± SD olarak sunuldu. Grupların ortalama değerleri Student's t testi ile karşılaştırılırken, kategorik değişkenlerin yorumu için Ki-kare ve Fischer's exact testleri kullanıldı. P<0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.02.2015 tarih ve 23 no'lu karar ile onaylandı, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (Proje kodu: TSA-2015-3618).

BULGULAR

MBL geni R52C C>T polimorfizmi hastaların %12,7'sinde (n=20), kontrol grubunun %10,6'sında (n=16) saptandı. G54D G>A polimorfizmi hastaların %26,8'sinde (n=42), kontrollerin %26,7'sinde (n=40) saptandı. Polimorfizm sıklığı açısından, AAA hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,79 ve 0,98) (Tablo 2). R52C C>T polimorfizmi olan 20 hastanın 18'i heterozigot, 2'si homozigot iken, G54D G>A polimorfizmi olan 42 hastanın 33'ü heterozigot, 9'u homozigot idi. Yalnızca bir hasta ise her iki polimorfizm açısından heterozigot bulundu.

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan 157 hastanın 20'sinde (%12,7) biyopsi ile gösterilmiş sekonder amiloidoz, 107'sinde (%68,1) artrit öyküsü, 25'inde de (%15,9) erizipel benzeri eritem öyküsü vardı. Hastalardan 83'ünde (%52,8) M694V, 65'inde (%41,4) R202Q mutasyonu mevcuttu. AAA hastalarının İncelenen MBL geni polimorfizmleri ile çeşitli klinik özellikleri ve MEFV mu-

Tablo 1. AAA hastaları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri

Demografik özellik	Hasta (n=157)	Kontrol (n=150)	p
Yaş (yıl) (ort±SS)	33,1±13,5	35,9±13,3	0,52
Cinsiyet (E/K)	60/97	62/88	0,57

Tablo 2. MBL kodon 52 ve kodon 54 gen polimorfizmlerinin AAA hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı

Mutasyon	Hasta	Kontrol	p
R52C	20/157 (%12,7)	16/150 (%10,7)	0,79
G54D	42/157 (%26,8)	40/150 (%26,7)	0,98

Tablo 3. MBL kodon 52 ve kodon 54 gen polimorfizmlerinin klinik özellikler ve MEFV mutasyonlarına göre dağılımı

Değişken	R52C (+)	R52C (-)	p	G54D (+)	G54D (-)	p
Amiloidoz	3/20	17/137	0,72	5/42	15/115	0,99
Artrit	15/20	92/137	0,65	29/42	78/115	0,99
Erizipel	3/20	22/137	0,99	3/42	22/115	0,11
Ateş	18/20	111/137	0,53	34/42	95/115	0,99
Miyalji	10/20	76/137	0,82	19/42	67/115	0,20
Karın ağrısı	16/20	122/137	0,26	36/42	102/115	0,81
Plörit	13/20	70/137	0,35	22/42	61/115	0,99
Sakroileit	5/20	31/137	0,78	8/42	28/115	0,62
HSP	0/20	4/137	0,99	0/42	4/115	0,57
E148Q	2/20	11/137	0,67	3/42	10/115	0,99
M680I	1/20	18/137	0,54	6/42	13/115	0,24
M694I	1/20	5/137	0,56	1/42	5/115	0,99
M694V	11/20	72/137	0,39	24/42	59/115	0,81
V726A	3/20	10/137	0,21	2/42	11/115	0,51
R202Q	10/20	55/137	0,42	19/42	46/115	0,84

tasyonları arasında anlamlı ilişkiler bulunamadı. MBL gen polimorfizmleri (R52C C>T ve G54D G>A) ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi Tablo 3'de özetlenmiştir. AAA hastalarının ortalama CRP değeri $4,90 \pm 6,72$ mg/dL olup, ataksız dönemde serum CRP düzeyi normalden yüksek ($>0,8$ mg/dL) olan hastalarda MBL kodon 52 polimorfizmi sıklığı %25,2, kodon 54 polimorfizmi sıklığı %14,8 oranında bulundu. AAA hastalarında yüksek CRP düzeyine göre kodon 52 ve kodon 54 polimorfizmi sıklıkları farklı bulunmadı ($p=0,399$). AAA hastalarında M694V mutasyonu ile amiloidoz arasında ($p=0,002$) ve M694I mutasyonu ile kolşisin direnci arasında ($p=0,016$) anlamlı ilişki saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile AAA hastalarında genetik yatkınlığı açıklayan MEFV mutasyonları dışında hastalığın patogenezinde rol oynayabilecek immunogenetik belirteçlerin ortaya konması amaçlanmıştır. AAA patogenezi tek başına MEFV mutasyonları ile açıklanamamaktadır (9,17). Doğal immün sistemin bir bileşeni olan MBL'nin otoinflamatuar bir hastalık olan AAA patogenezi ile ilişkisi olup olamayacağı konusu, ilginçtir. Literatür incelememizde AAA hastalarında MBL polimorfizmini değerlendiren başka bir çalışmaya rastlamadık. MBL genindeki R52C C>T ve G54D G>A polimorfizmlerinin AAA hastalarındaki sıklığının

sağlıklı bireylerden farklı olmadığını gözlemledik. Bu nedenle MBL polimorfizmlerinin AAA patogenezinde pozitif veya negatif yönde olası bir katkısında dair çıkarım yapamadık.

Mannoz bağlayıcı lektin, klasik kompleman aktivasyon yolundaki C1q ile yapısal ve işlevsel olarak benzerdir. Her ikisi de, aynı protein ailesinden olan kollektinlerdendir. Ana farklılık, C1q'da immunoglobulin bağlama bölgesi mevcutken, MBL karbohidrat tanıma bölgesine sahiptir. MBL karbohidrat yapılarına bağlandığında lektin yolunun serin proteazları aktive olur. Sonrasında lektin yolu, klasik kompleman yolu ile ortak şekilde ilerler ve membran atak kompleksinin oluşumuyla mikroorganizmaların lizisi gerçekleşir (1,2). MBL eksikliği ile meningokokkal hastalıklar, psödomonas enfeksiyonları, lejyoner hastalığı ve rekürren tonsillit ve vulvovajinit enfeksiyonlarına duyarlılığın arttığı gözlemlenmiştir (3,4)

Bakteri ve virüsler gibi, membran karbohidratları değişime uğramış ve yüzey glikoprotein dağılımı bozulmuş apoptotik hücreler de MBL tarafından bağlanabilir. Bir akut faz reaktanı olan MBL, artmış kompleman aktivasyonu üzerinden doku hasarına aracılık eder (2,18). Otoimmün hastalıklara MBL eksikliği eşlik ettiğinde, apoptotik hücre temizlenmesinde azalma olacağı ve bunun da otoantikör oluşumu için daha fazla uyarı sağlayacağı düşünülmektedir (19). SLE ve MBL eksikliği arasında çeşitli ilişkiler gösterilmiştir. SLE ve MBL düşüklüğü-

ne neden olan polimorfizmler bir arada bulunduğu lupusa bağlı kutanöz ve kardiyopulmoner bulgular daha sık izlenmiş ve bu mutasyonların SLE gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (11,20). MBL eksikliği olan kimselerde enfeksiyon duyarlılığı oluşabildiği için, tekrarlayan enfeksiyonların SLE ve diğer otoimmün hastalıkların gelişimine katkı yapabilmesi de olasıdır. Buna karşın, SLE hastalarında yüksek serum MBL düzeyleri de görülebilmektedir. Buradan hareketle, SLE patogeneğinde MBL'nin çift yönlü etki edebildiği ve artmış doku hasarı ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (19,20).

Mannoz bağlayıcı lektin ile RA arasında da ilişki gösterilmiştir. MBL'nin RA hastalarında IgG'ye bağlandığı ve onun glikolizasyonunu artırarak etkili olduğu öne sürülmüştür (Ref). Romatoid artrit hastalarında yapılmış olan bir çalışmada MBL2 geni yapısal O variantı ile sekonder amiloidoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (21). Bu çalışmada O variantının alt grupları arasında öncelikle kodon 54 polimorfizminin (G54D G>A) amiloidozu olan RA hastalarında anlamlı artış gösterdiği gözlenmiştir. Yazarlar, MBL polimorfizmlerinin fagositer hücrelerin kapasitelerini azalttığını ve böylece kronik inflamasyonda ortaya çıkan amiloidojenik metabolitlerin fagositerce yıkımının yetersiz olabileceğini öne sürmüşlerdir (21). Biz de çalışmamızda, komplike olabilen AAA hastalarında çeşitli klinik özellikler yanında öncelikle amiloidoz ile MBL geni polimorfizmleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda MBL polimorfizmi ile amiloidoz arasında bir ilişki bulunamamış, ancak literatürdeki verilerle uyumlu şekilde AAA'dan sorumlu MEFV geni mutasyonlarından M694V ile amiloidoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim verilerimize göre araştırmış olduğumuz MBL polimorfizmlerinin, AAA amiloidozuna bir katkısı bulunmamaktadır. Bu hususun daha çok sayıda AAA hastasında araştırılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Ailesel Akdeniz ateşi ataklarında, seröz sıvılarda ve sinovyal yüzeylerde bulunan nötrofil aktivasyonuna bağlı inflamasyon karın ağrısı, artralji, artrit semptomlarına yol açar (17). AAA patogeneğinde yer alan pyrinin çeşitli bakteri toksinlerinin dolaylı bir algılayıcı olması, kuvvetle muhtemeldir (17,22). Burada pyrin aracılı inflamasyonun özelliği, spesifik bir bakteri ürününü değil, bakterinin virulans aktivitesini algılıyor olmasıdır. Pyrin, nötrofillerde eksprese olur ve kompleman sisteminin inflamasyon mediatörü olan C5a'yı inhibe eder. AAA ataklarında, kontrolsüz IL-1 β yapımına bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyonda, C5a'nın pyrin tarafından inhibisyonu da yetersiz olduğu için, nötrofil ke-

motaksisi yeterince kontrol edilemez (5,23). Matzner ve ark.(24), AAA hastalarının seröz sıvılarında kompleman C5a inhibitör aktivitesini eksik olduğunu göstermişler ve bu eksikliğin, lokal inflamatuvar AAA ataklarında katkısı olduğunu öne sürmüşlerdir. Buradan hareketle, AAA ataklarında diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte kompleman sisteminin bir parçası olarak serum MBL seviyesinin de değişmesi olasıdır. Bu konunun ayrı bir araştırma konusu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, MBL'de fonksiyon değişikliğine yol açan bu polimorfizmlerin AAA'nın klinik bulgularından artrit, erizipel, ateş, miyalji, karın ağrısı, plörit, sakroiliit, HSP ve amiloidoz ile ilişkisini bulamadık. Ayrıca kolşisin direnci ve CRP düzeyleri ile de ilişki bulunamadı. Sonuç olarak, mevcut verilere göre, doğal immün sistem komponentlerinden olan MBL aracılı mekanizmaların AAA patogeneğine bir katkısı saptanamamıştır. AAA hastalarında MEFV gen mutasyonları ile de MBL polimorfizmleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. MEFV gen mutasyonlarından M694V'nin amiloidoz ile ilişkisinin olması, önceki literatür bulgularında olduğu gibi, bu mutasyonun AAA'nın şiddeti ve prognozunu etkileyebileceğini göstermektedir. MEFV geni M694 ile kolşisin direnci arasında saptanan anlamlı ilişki ilginç bir bulgudur ve, daha büyük hasta gruplarında bağımsız olarak araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarındaki MBL polimorfizm sıklığı, sağlıklı popülasyondan farklı değildi. Yine bu hastalarda, amiloidoz ve diğer klinik özellikler ile MBL geni polimorfizmleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. AAA hastalarının ataksız dönemdeki CRP düzeyleri ve taşıdıkları klinik özellikler ile MBL polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki bulunamaması, hastaların proinflatuvar durumda olduğunu ve MBL aracılı mekanizmaların bu süreçlere katkısının olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, yeni ve geniş kapsamlı çalışmalarla konunun daha fazla aydınlatılabilmesi mümkün olabilir.

Bu çalışma, 19. İç Hastalıkları Kongresi'nde (11-15 Ekim 2017, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuş (SS-015) ve sözlü bildiri üçüncülük ödülü ile ödüllendirilmiştir.

Bu çalışma, 9th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Auto Inflammatory Diseases (ISSAID 2017, May 4-7, Northern Cyprus) kongresinde poster bildiri (PP-101) olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Erken E. Mannoz Bağlayıcı Lektin Eksikliği ve Klinik Bulgular. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Archives Medical Review Journal 2013;22(4):565-74.
2. Degn SE, Thiel S, Jensenius JC. New perspectives on mannan-binding lectin-mediated complement activation. Immunobiology 2007;212(4-5):301-11. [\[CrossRef\]](#)
3. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin biology and clinical implications. Intern Med J 2005;35(9):548-55. [\[CrossRef\]](#)
4. Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter? Clin Immunol 2012;143(1):22-38. [\[CrossRef\]](#)
5. Erken E, Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi, Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2017;10(1):8-12.
6. Booty MG, Chae JJ, Masters SL et al: Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? Arthritis Rheum, 2009; 60:1851-1861. [\[CrossRef\]](#)
7. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2009;60(6):1862-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Garred P. Mannose-binding lectin genetics: From A to Z. Biochem Soc Trans 2008;36(Pt 6):1461-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. Genes Immun 2006;7(2):85-94. [\[CrossRef\]](#)
10. Larsen F, Madsen HO, Sim RB, Koch C, Garred P. Disease associated mutations in human mannan-binding lectin compromise oligomerization and activity of the final protein. J Biol Chem 2004;279(20):21302-11. [\[CrossRef\]](#)
11. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, et al. The mannan-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. Arthritis Rheum 2005;52(12):3966-74. [\[CrossRef\]](#)
12. Graudal NA, Madsen HO, Tarp U, Svejgaard A, Jurik G, Graudal HK, et al. The association of variant mannan-binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43(3):515-21. [\[CrossRef\]](#)
13. Im CH, Kim J, Lee YJ, Lee EY, Lee EB, Park KS, et al. Mannose-binding lectin 2 gene haplotype analysis in Korean patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2012;32(8):2251-5. [\[CrossRef\]](#)
14. Mkrtchyan GM, Boyajyan AS, Ayvazyan AA, Beglaryan AA. Classical pathway complement activity in Familial Mediterranean fever. Clin Biochem 2006;39(7):688-91. [\[CrossRef\]](#)
15. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Matzner Y. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. Blood 1993;81(6):1424-7.
16. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. Autoimmun Rev 2014;13(4-5):388-90. [\[CrossRef\]](#)
17. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2006;26:489-96. [\[CrossRef\]](#)
18. Erken E, Torun D, Sezgin N, Micozkadioglu H, Zumrutdal A, Ozelsancak R, et al. The Effect of Serum Mannose-Binding Lectin Levels on Dialysis-Related Peritonitis and Catheter-Related Bacteremia. Turk Neph Dial Transpl 2015;24(2):189-94. [\[CrossRef\]](#)
19. Panda AK, Parida JR, Tripathy R, Pattanaik SS, Ravindran B, Das BK. Mannose binding lectin: a biomarker of systemic lupus erythematosus disease activity. Arthritis Res Ther 2012;14(5):R218. [\[CrossRef\]](#)
20. Monticciolo OA, Mucenic T, Xavier RM, Brenol JC, Chies JA. The role of mannan-binding lectin in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2008;27(4):413-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Maury CP, Aittoniemi J, Tiitinen S, Laiho K, Kaarela K, Hurme M. Variant mannan-binding lectin 2 genotype is a risk factor for reactive systemic amyloidosis in rheumatoid arthritis. J Intern Med 2007;262(4):466-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: From pathogenesis to treatment. J Genet Syndr Gene Ther 2014;5:248.
23. Vignesh P, Rawat A, Sharma M, Singh S. Complement in autoimmune diseases. Clin Chim Acta 2017;465:123-130. [\[CrossRef\]](#)
24. Matzner Y, Brzezinski A. C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1984;311(5):287-90. [\[CrossRef\]](#)

BİRİNCİ PARMAK ARALIĞI KONTRAKTÜRLERİNİN BİLOBE FLEPLER İLE TEDAVİSİ

MANAGEMENT OF FIRST WEB SPACE CONTRACTURES WITH BILOBED FLAPS

Hasan Utkan AYDIN*, Ömer BERKÖZ*, Atakan AYDIN*, Türker ÖZKAN*

ÖZET

Amaç: Birinci parmak aralığı (web) bölgesi el işlevleri açısından büyük önem taşır. Bu bölgedeki kontraktürlerin giderilmesi için en sık kullanılan yöntemlerden biri işaret parmağı dorsalinden çevrilen transpozisyon flebidir. Bu çalışmada, dorsoradyal rotasyon flebinin verici alanında ortaya çıkan kontür deformitesini gidermek ve flebin transpozisyonunu kolaylaştırmak için kullandığımız bilobe flep yöntemine ait sonuçları ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu yöntem kullanılarak birinci parmak aralığı kontraktürü açılmış sekiz hastaya ait tedavi ve takip bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Bu yöntemin uygulandığı sekiz hastalık (toplam on el) serimizde ortalama takip süresi 15,3 aydı. Olguların takiplerinde önemli bir komplikasyon görülmedi ve yeterli birinci parmak aralığı açıklığı elde edilebildi.

Sonuç: Dorsoradyal transpozisyon flebinin bilobe olarak modifiye edilmesi bu fleple ilgili verici saha sorunlarını güvenli bir biçimde azaltmakta ve flebin daha rahat transpoze edilmesine olanak vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kontraktürler; pediküllü flep; kenetlenmiş başparmak sendromu

ABSTRACT

Objective: First web space is very important for overall hand function. One of the methods frequently utilized to manage contractures in this area are skin transposition flaps harvested from dorsal radial aspect of the index finger. In this study, we present our results with bilobed flap modification of the dorsoradial transposition flap we designed to facilitate the transposition of the flap and to minimize the contour deformity at the donor site.

Materials and Methods: A retrospective chart review was made to gather information on eight cases operated using this modification

Results: Satisfactory results were achieved and no serious complications were observed in our series consisting of eight patients (10 hands in total) with an average follow-up of 15.3 months.

Conclusion: Modification of dorsoradial transposition flap in a bilobed fashion safely minimizes problems related to donor site and at the same time facilitates transposition of the flap.

Keywords: Contracture; pedicled flap; adducted thumbs syndrome

Dergiye geldiği tarih/Date received: 24.10.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 06.12.2017

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: utkana@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2017

GİRİŞ

Elin başparmak ve işaret parmağı arasında yer alan birinci parmak aralığı (web) bölgesi el işlevleri açısından büyük önem taşır. Başparmağın oppozisyon, abdüksiyon ve ekstansiyon gibi hareketlerini yapabilmesi için bu bölgedeki deri örtüsünün yeterli olması gerekir (1). Bu bölgedeki deri örtüsünün yetersiz olduğu durumlarda başparmağın hareket açıklığı azalır, bu nedenle kavrama ya da başparmak ile işaret parmağının uç uca teması gibi manevralar gerçekleştirilemez. Birinci parmak aralığı açısı normalde yaklaşık 100 derecedir (2). Birinci parmak aralığı bölgesi darlıkları konjenital ya da edinsel nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Özellikle artrogripoz spektrumu içinde, kontrakte olmuş diğer eklemlerle birlikte kenetlenmiş başparmak deformitesi varlığında bu durum sıklıkla izlenir (3). Bunun yanı sıra, kenetlenmiş başparmak deformitesi (clapsed thumb) tek başına da izlenebilir. Bu durum söz konusu olduğunda doku eksikliği birden fazla plandadır ve başparmağın fleksör yüzeyinde de doku eksikliği bulunur. Buck – Gramcko tarafından önerilen dorsal rotasyonel ilerletme flebi bu deformitenin onarımında en sık kullanılan yöntemlerden birisidir, bu yöntem daha sonra başka yazarlarca modifiye edilmiştir (4,5).

Ağır Apert Sendromu olgularında görülen “gül goncası el” durumunda da konjenital olarak 1. parmak aralığının hemen hemen hiç olmadığı gözlenebilir. Birinci parmak aralığı ve başparmak fleksör yüz kontraktürleri travma (özellikle yanık sekeli) ve tümör ablasyonu sonrasında da ortaya çıkabilir.

Hareket açıklığının uzun süre kısıtlı kalması, başparmak çevresi eklemlerini saran bağların, tendonların ve kasların da kontraktürüne zemin hazırlar. Bu tip sorunların gelişmesi, erken evrelerde cerrahi dışı, ileri evrelerde ise cerrahi yöntemlerle engellenebilir. Kontraktürün açılması sonrası oluşan defekt genellikle eklem üzerinde kaldığından greftleme iyi bir seçenek değildir. Z plasti teknikleri de bu amaçla sıklıkla kullanılsa da doku defektinin büyük olduğu durumlarda bu teknik ile elde edilebilecek uzatma yetersiz kalabilir. Posterior interosseöz arter flebi, ters akımlı radyal önkol flebi, serbest ya da pediküllü kasık flebi gibi yöntemler de bu bölgedeki kontraktürleri gidermek için kullanılabilir (6). Bu amaçla en sık kullanılan yöntemlerden biri işaret parmağı dorsalinden çevrilen rotasyon flebidir (7). Bu flebin çeşitli modifikasyonları mevcuttur, bununla birlikte kliniğimizde uygulamış olduğumuz modifikasyon sayesinde donör alanda oluşan

kontür deformitesi ve flebin rotasyon arkının yetersiz oluşu gibi sorunların önüne geçilebilir. Bu çalışmada, birinci parmak aralığı bölgesi darlıklarının açılmasında kullandığımız el dorsalinden çevrilen bilobe fleplere ait sonuçların analizi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

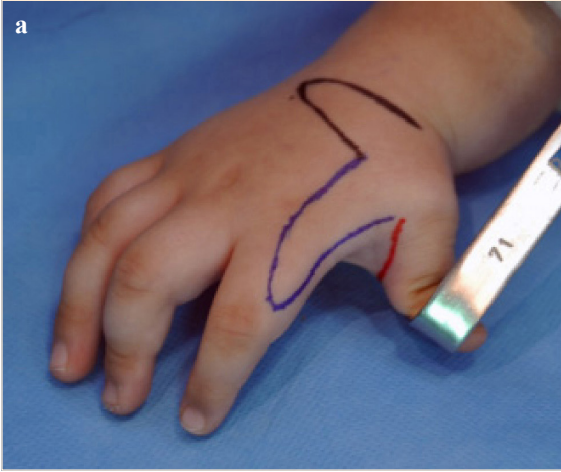
Kliniğimizde Mart 2013 ile Aralık 2016 yılları arasında başparmak fleksiyon kontraktürü ve birinci parmak aralığı darlığı nedeniyle takip edilen sekiz hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başvuru semptomları, uygulanan cerrahi teknik ve ameliyat sonrası takip bilgileri hasta dosyaları incelenerek elde edildi. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak birinci parmak aralığı darlığı nedeniyle bilobe flep ile onarım geçirmiş olmak belirlendi. Üç aydan erken takipten çıkmış olgular, bilobe flep ile birlikte başka fleplerin kullanıldığı rekonstrüksiyon olguları çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında bir Apert Sendromu olgusu, iki izole konjenital kenetlenmiş başparmak olgusu, üç artrogripozis multipleks konjenita olgusu, iki yanık skarına bağlı birinci parmak aralığı darlığı olgusu bulunmaktaydı. Çalışma için araştırmanın yürütüldüğü kurum bünyesindeki klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları klinik muayene ve direkt el grafileri göz önünde bulundurularak konuldu.

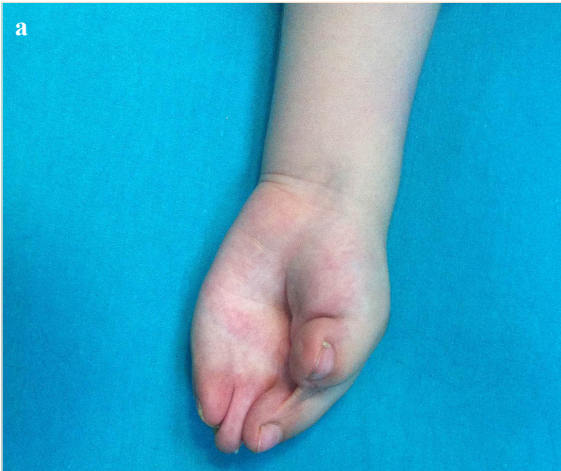
Cerrahi Yöntem

Tüm hastalar supin pozisyonda ve 250 mmHg basıncındaki pnömotik kol turnikesi altında opere edildi. Girişimlerin hepsi cerrahi lup büyütmesi altında yapıldı. Başparmak palmar-dijital kıvrımının en radyal ucundan başlayarak birinci parmak aralığına doğru ilerleyen bir insizyonla kontraktür açıldı. (Şekil 1) Bu yöntem çalışmaya dahil edilen Apert sendromlu bir olguda modifiye edildi ve bu hastada sindaktili başparmağın ulnar sınırından yapılan lineer bir insizyonla açıldı (Şekil 2). Oluşan cilt defektinin genişliğine göre işaret parmağının dorsolateralinden Ezaki ve Oishi tarafından tarif edilen tekniğine benzer bir biçimde bir cilt flebi hazırlandı (7). Flebin ucu proksimal falanksın ortasına kadar uzatıldı, elin dorsal venlerinin flep içinde bırakılmasına özen gösterildi (Şekil 3). El dorsumunda, ilk flebin tabanından başlayan, onunla aynı uzunlukta fakat daha dar

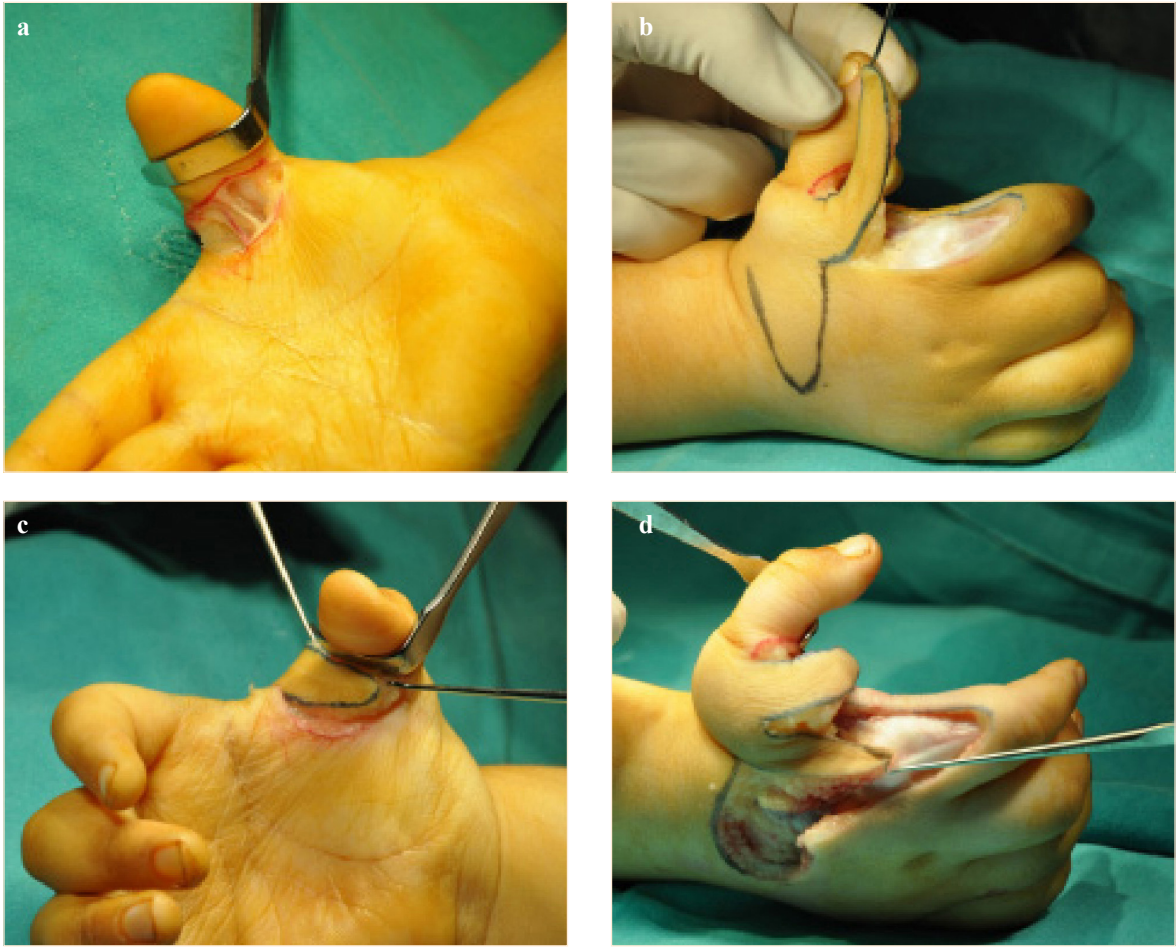
Bilobed flaps



Şekil 1. a, b. İki farklı hastada birinci parmak aralığı ve başparmak metakarpofalangeal eklem palmar yüzündeki kontraktürü açmak için kullanılan bilobe flebin tasarımı



Şekil 2. a-d. Apert sendromuna bağlı sindaktili olgusunda 1. parmak aralığının bilobe flep ile açılması



Şekil 3. a-d. (a) Kontraktürün açılması, (b, c) flebin kaldırılması ve (d) yerleştirilmesi

ikinci bir cilt flebi ise ulnar yöne uzanacak bir biçimde ve bilobe flep prensipleri gözetilerek kaldırıldı (8). Flebin ilk lobu başparmak fleksör yüzeyi ve birinci parmak aralığındaki defekti örtmek için kullanılırken, ikinci lobu flebin ilk lobuna bağlı olarak verici sahada oluşan defekti kapatmak için kullanıldı (Şekil 4).

Operasyonu takiben hastaların üst ekstremiteleri birinci parmak aralığını koruyacak ve işaret parmağının fleksiyonunu engelleyecek şekilde bir istirahat ateline alındı. Cerrahiden bir hafta sonra hastalar takip amaçlı poliklinikte yeniden görüldü. Dikişler alındıktan sonra hastalar birimimize bağlı el fizyoterapi ünitesine yönlendirildi. Hastalara skar bakımı tarif edildi ve yaraların iyileşmesiyle birlikte hareket açıklığı egzersizleri başlandı. Hastalar takip için ameliyat sonrası 1., 3. ve 12. ayda tekrar değerlendirildi (Şekil 5).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen yedi kadın ve bir erkek hastanın yaş aralığı 1-47, yaş ortalamaları 10,5 idi. Olguların ikisinde her iki el aynı teknik kullanılarak opere edilmişti. Bu hastaların hiçbiri daha önce uygulanan cerrahi dışı tedavilere (fizik tedavi ve atelleme) yanıt vermemişti. Seriyeye dahil edilen olguların hepsinde rutin günlük etkinliklerini önemli ölçüde engelleyecek derecede birinci parmak aralığı darlığı ve başparmak fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Ortalama takip süresi 15,3 ay (3-46) olarak bulundu. Opere edilen ellerin beşi sağ, beşi sol eldi. Bir hastada ikinci flebin 1 cm'lik distal kısmında görülen marjinal nekroz dışında flep kaybı izlenmedi. Bu olgudaki nekroz poliklinik koşullarında debride edildi ve oluşan defekt pansuman ile takip edildi ve ikinci haftada sorunsuz olarak iyileşti.

Bilobed flaps



Şekil 4. a, b. (a) Flebin ameliyat sırasında yerine adapte edildikten sonraki görünümü ve (b) erken post operatif görünüm



Şekil 5. a, b. Flebin geç dönem sonuçları

Post operatif dönemde tüm hastaların birinci parmak aralığı açıklığının kavrama fonksiyonunu yeterli ölçüde yerine getirecek kadar düzeldiği gözlemlendi. Tüm çocuk hastaların yakınları çocukların günlük hayatta el kullanımının daha iyi olduğunu bildirdi.

TARTIŞMA

Birinci parmak aralığının çeşitli nedenlerle darlığı el cerrahisi uygulamalarında sıkça karşılaşılan bir sorundur. Biz geliştirdiğimiz bu flep tasarımı ile işaret parmağından hazırlanan dorsoradyal transpozisyon flebi sonrasında oluşan kontür bozukluğunu engellemeyi amaçladık. Bu

düşünce ile flep tasarımını bilobe flep oluşturacak şekilde modifiye ettik. Böylelikle bilobe flebin ikinci lobu ile dorsolateral transpozisyon flebinin yol açtığı kontür bozukluğunun engellenmesi sağlandı.

Bilobe fleplerden çok farklı özellikler gösteren türlü doku defektlerinin örtülmesi için yararlanılabilir. Bu flepler ilk kez Esser (9) tarafından 1918 yılında tanımlanmıştır. Literatürde bilobe fleplerin özellikle burun bölgesi olmak üzere yüz, aksilla, saçlı deri ve ekstremitelerde başarılı kullanımlarını bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bilobe fleplerin sağladığı en önemli avantaj defekt çevresinden, defekt ile çok benzer özel-

Bilobe flepler

likler taşıyan dokunun taşınabilmesine olanak vermesidir. Bu da kozmetik açıdan daha başarılı sonuçların elde edilmesine olanak vermektedir. Bilobe fleplerin çok sayıda modifikasyonu mevcuttur, kullanılan ilk örneklerde iki lob arasındaki açı 90 derece olarak belirlenmiş olsa da bu açının gereksinime göre farklı değerlerde planlanabileceği literatürde gösterilmiştir (8,10).

El cerrahisinde bilobe flepler çeşitli amaçlar için kullanılabilir. Kullanım alanlarından en önemlileri; distal interfalangeal bölgede ganglion kistlerinin eksizyonu sonrası oluşan defektlerin örtülmesi ve doğumsal radyal longitudinal defekt olgularında elin repozisyonu sonrası el bileği radyal bölgesinde oluşan defektlerin kapatılmasıdır (11,12). Bu iki yöntem de, birinci parmak aralığının açılması için uyguladığımız bilobe flepte uygulanan tekniklerine benzer bir biçimde elin dorsal cildinin gevşek oluşundan faydalanmaktadır. Bilobe flepler benzer bir biçimde daha sık Rubinstein-Taybi Sendromunda görülen, fakat aynı zamanda bazı Apert Sendromu, Pfeifer Sendromu, Patau Sendromu ve distrofik cücelik olgularında da izlenebilen doğumsal başparmak deviasyonu olgularında da başarı ile kullanılmıştır (13).

Elin ekstansör bölgesindeki cilt, fleksiyon hareketiyle aşırı gerilme oluşmasını engellemek için fleksör yüzdekine göre daha gevşektir. Bu anatomik özellik el bileği, el ve parmakların hareket açıklığına katkı sağlar. Elin dorsumunda kullanılan bilobe flepler, longitudinal aksta var olan doku bolluğundan yararlanarak bunun başka akslara aktarılmasını sağlar. Bizim önerdiğimiz çok benzer bir teknik Doğan ve Çoruh tarafından birinci dorsal metakarpal arter flebinin bir modifikasyonu olarak kullanılmıştır (14). Bizim serimize kullanılan flep ise rastgele bir fleptir, bununla birlikte dorsal metakarpal arterlerin perforatörleri flebe dahil edilerek flep dolaşımı artırılabilir. Bir diğer farkı da birinci parmak aralığında ve başparmağın palmar yüzünde metakarpofalangeal eklem seviyesindeki doku defektini örtmek için daha uzun tutulmuştur. Flebin birinci lobunun uzunluğunun yeterli olabilmesi için flebin ucunun ikinci metakarpofalangeal eklem distaline geçecek şekilde hazırlanması gerekir.

Birinci parmak aralığı deformitesinin giderilmesi için dorsoradyal işaret parmağı flebinin 90 dereceye yakın bir rotasyon yapması gerekir. Flebin bilobe olarak tasarlanması rotasyonunun flep tabanında daha az gerginlik

ile tamamlanmasını sağlar. Bu flebin avantajlarından bir başkası da dorsolateral işaret parmak flebinde olduğu gibi aynı insizyonlardan ekstansör indicis proprius tendonunun alınmasına izin vermesidir. Bu tendon doğumsal kenetlenmiş başparmak deformitesinde ekstansör pollucis brevis tendonuna transfer edilerek başparmağın avuç içinden çıkarılmasına yardımcı olur (15). Benzer bir biçimde, bu flep için yapılan insizyonlar birinci parmak aralığında kontrakte olmuş kaslar ve fasyalar gibi diğer yapıların da serbestlenmesine izin verir.

Birinci parmak aralığını kontraktürlerinin açılması literatürde pek çok farklı cerrahi yöntem tanımlanmıştır, bu yöntemlerin çoğu başarılı sonuçlar verebilmektedir. Bu yöntemlerin başında 4 ve 5 flepli z plastiler gelir (16). Bizim serimize dahil edilen doğumsal kapalı başparmak olgularında, deri defektinin sadece parmak aralığında değil, aynı zamanda başparmağın palmar yüzünde, metakarpofalangeal eklem seviyesinde de mevcut olduğunu gözlemledik (15). Birinci parmak aralığı kontraktürlerinin açılması için lokal fleplerin yanı sıra rejyonel flepler ve mikrocerrahi yöntemle hazırlanan serbest flepler de kullanılmaktadır (17).

Elin dorsumunun flep alıcı sahası olarak kullanılması en önemli dezavantajlarından biri ise bu bölgenin daha görünür oluşudur. Üst ekstremitenin postürü gereği dorsal yüzü dışa doğru konumlanır, bu nedenle bu bölgedeki kozmetik sorunlar başkaları tarafından ilk bakışta algılanabilir.

SONUÇ

Yürüttüğümüz bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, bilobe fleplerin konjenital birinci parmak aralığı kontraktürlerinin açılmasında başarılı ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Bilobe flebin ikinci lobunun tabanının dar ve boyunun çok uzun şekilde tasarlanması durumunda flebin distalinde dolaşım sorunları olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu çalışmanın en önemli kısıtlaması olgu sayısının azlığıdır. Bununla birlikte hasta ve hastaların ebeveynlerinin verdiği geri bildirimler, bu flebin kullanılması ile açılan birinci parmak aralığının hastalara önemli ölçüde işlevsellik kattığı yönünde olmuştur.

Bu çalışma, 3rd European Symposium on Paediatric Hand Surgery and Rehabilitation'da sunulmuştur, 13-14 Ocak 2014, Institute for Child Health, Londra, İngiltere

Bilobed flaps

KAYNAKLAR

1. Moody L, Galvez MG, Chang J. Reconstruction of First Web Space Contractures. *J Hand Surg Am* 2015;40(9):1892-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Jensen CB, Rayan GM, Davidson R. First web space contracture and hand function. *J Hand Surg Am* 1993;18(3):516-20. [\[CrossRef\]](#)
3. Wolfe SW, Pederson W, Hotchkiss R, Kozin S, Cohen M. Green's Operative Hand Surgery, Elsevier/Churchill Livingstone. Philadelphia, ABD. 7th Ed., 2017.p.1365-90.
4. Ghani HA. Modified dorsal rotation advancement flap for release of the thumb web space. *J Hand Surg Br* 2006;31(2):226-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Buck-Gramcko D. Congenital malformations of the hand and forearm, Churchill Livingstone, London, UK. 1998.
6. Therattil PJ, Datiashvili RO. First web space contracture. *Eplasty* 2014;14:ic28.
7. Ezaki M, Oishi SN. Index rotation flap for palmar thumb release in arthrogyposis. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2010;14(1):38-40. [\[CrossRef\]](#)
8. Zimany A. The bi-lobed flap. *Plast Reconstr Surg* 1953;11(6):424-34. [\[CrossRef\]](#)
9. Esser JFS. Gestielte lokale Nasenplastik mit zweizipfligen Lappen, Deckung des sekundären Defektes vom ersten Zipfel durch den Zweiten. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 1918;143:385-90. [\[CrossRef\]](#)
10. McGregor JC, Soutar DS. A critical assessment of the bilobed flap. *Br J Plast Surg* 1981;34(2):197-205. [\[CrossRef\]](#)
11. Young KA, Campbell AC. The bilobed flap in treatment of mucous cysts of the distal interphalangeal joint. *J Hand Surg Br* 1999;24(2):238-40. [\[CrossRef\]](#)
12. Evans DM, Gateley DR, Lewis JS. The use of a bilobed flap in the correction of radial club hand. *J Hand Surg Br* 1995;20(3):333-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Cerqueiro-Mosquera J, Fleming AN. The bilobed flap: a new application in the reconstruction of congenital thumb deviation. *J Hand Surg Br* 2000;25(3):262-5. [\[CrossRef\]](#)
14. Dogan F, Coruh A. Novel biogeometric designs of first dorsal metacarpal artery flap in hand reconstruction. *J Burn Care Res* 2014;35(6):e399-405. [\[CrossRef\]](#)
15. McCarroll HR Jr., Manske PR. The windblown hand: correction of the complex clasped thumb deformity. *Hand Clin* 1992;8(1):147-59.
16. Fraulin FO, Thomson HG. First webspace deepening: comparing the four-flap and five-flap Z-plasty. Which gives the most gain? *Plast Reconstr Surg* 1999;104(1):120-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Scheker LR, Lister GD, Wolff TW. The lateral arm free flap in releasing severe contracture of the first web space. *J Hand Surg Br* 1988;13(2):146-50 [\[CrossRef\]](#)

EFFECTS OF SELENIUM ON AXON AND MYELIN HEALING IN AN EXPERIMENTAL SCIATIC NERVE INJURY MODEL

DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA SELENYUMUN AKSON VE MİYELİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Zahir KIZILAY*, Haydar Ali ERKEN**, Serdar AKTAŞ***, Neyin ERSOY****, Burçin İrem ABAS*****, Abdullah TOPÇU*, Çiğdem YENİSEY*****, Özgür İSMAİLOĞLU*****

ABSTRACT

Objective: Although, the neuroprotective effects of selenium are known, its effect on peripheral nerve injury is not clear. The study was aimed to investigate whether selenium prevents axonal and myelin damage in experimental sciatic nerve injury.

Materials and Methods: Twenty-eight male *Wistar albino* rats were divided into four groups (n=7 in each): control (C), selenium (S), injury (I), and selenium-treated injury (SI). Injury was generated by 30 second of compression via Yasargil aneurysm clip on the sciatic nerve of rats in the I and SI groups. Then, selenium was given to the S and SI groups as 1.5 mg/kg by oral gavage at 1st, 24th, 48th and 72nd hour after surgery. According to the experimental protocol, electrophysiological, histological, and biochemical tests were performed end of the day 4.

Results: Whereas the amplitude of compound action potential, nerve conduction velocity, average axon diameter, myelin thickness, myelinated/unmyelinated axons and SOD activity in red blood cells of the I group were significantly lower than those of the C, S and SI groups, the serum MDA levels of the I group were significantly higher than those of the C, S and SI groups.

Conclusion: The findings of this study show that selenium decreases axonal and myelin damage after sciatic nerve injury and that this neuroprotective effect of selenium is at least partially mediated by oxidant/antioxidant mechanisms.

Keywords: Axon; injury; myelin; nerve; neuroprotective; selenium

ÖZET

Amaç: Selenyumun nöroprotektif etkileri bilinmesine rağmen, periferik sinir yaralanmasında etkisi açık değildir. Bu çalışmada amacımız, deneysel siyatik sinir hasarında selenyumun akson ve miyelin yaralanmasına koruyucu etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yirmi sekiz adet wistar albino cinsi rat her grupta 7 rat olacak şekilde 4 eşit gruba rastlantısal olarak ayrıldı. Gruplar kontrol, selenyum, yaralanma ve selenyum ile tedavi edilen yaralanma gruplarından oluşturuldu. Yaralanma Yaşargil anevrizma klipi ile 30 saniye süreyle siyatik sinire bası oluşturularak yaralanma ve selenyumla tedavi edilen yaralanma gruplarına uygulandı. Selenyum, 1,5 mg/kg'dan oral olarak selenyum ve selenyumla tedavi edilen gruplara cerrahiden sonra

Date received/Dergiye geldiği tarih: 06.11.2017 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarihi: 12.12.2017

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

***Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

****Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*****Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

*****Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: zahir.kizilay@adu.edu.tr)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2017

birinci, yirmi dördüncü, kırk sekizinci ve yetmiş ikinci saatte verildi. Deneysel prosedüre göre dördüncü günün bitiminde elektrofizyolojik, histolojik ve biyokimyasal testler yapıldı.

Bulgular: Birleşik aksiyon potansiyeli amplitüdü, sinir ileti hızı, ortalama akson çapı, miyelin kalınlığı, miyelinli ve miyelin-siz akson sayısı ve eritrositlerdeki SOD aktivitesi yaralanma grubunda kontrol, selenyum ve selenyumla tedavi edilen gruplardan belirgin olarak düşük olmasına karşın serum MDA düzeyi yaralanma grubunda diğer gruplara nazaran daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmanın bu bulguları, selenyumun siyatik sinir yaralanmasından sonra akson ve miyelin hasarını azalttığını göstermiştir. Selenyumun bu nöroprotektif etkisine en azından kısmi olarak oksidan/antioksidan mekanizmalar aracılık etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akson; yaralanma; miyelin; sinir; nöroprotektif; selenyum

INTRODUCTION

Compression injuries can cause many different histopathological changes, depending on severity and duration of the pressure (1). These pathophysiological changes are associated with ischemia, which develops as a result of direct mechanical damage to the peripheral nerves, cessation of the axoplasmic flow or compression of vascular structures feeding peripheral nerves due to compression (2). Mechanical compression of the sciatic nerve has been applied in experimental studies, and after a crush injury of the sciatic nerve, they may be used to test the effectiveness of a therapeutic agent in nerve regeneration (3). The Yasargil aneurysm clip has been described as a compression device for applying crush injury (4).

In previous studies, various biological elements and substances have been used and their neuroprotective effects on the central and peripheral nervous systems have shown (5-7). Selenium is the one them, and it is an essential-dietary trace element playing roles in various biological functions (8). In fact, selenium is known primarily for its antioxidant activity (9). It has been shown that selenium plays an important role in the continuation of the physiological functions of the nervous system (such as signal transduction and development) (10). Previous studies have shown that selenium has a neuroprotective role in various experimental pathologies, such as spinal cord injury, cerebral ischemia and neurotoxicity models (11-15). Similarly, in our previous study, selenium prevented neurotoxicity that was induced by cisplatin in a partial level (16). Despite the fact that selenium has a neuroprotective effect at low doses, it might be toxic for biological systems at high doses (8). However, to our best knowledge, there are no studies related to the effect of selenium on peripheral nerve regeneration after peripheral nerve compression injury. In the light of these facts, in this study, we examined whether selenium has a neuroprotective effect on experimental sciatic nerve injury in rats.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

All study protocols on animals complied with the National Institutes of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Publication No. 85-23) and were approved by Adnan Menderes University, Local Ethics Committee on Animal Care (64583101/2015/045).

Twenty-eight adult male *Wistar albino* rats that weighed 350±50 g (mean±SD) were used. All of the rats were kept in a 12 hours light and 12 hours dark cycle (lights were on from 7:00 to 19:00) at 22±1°C and 50% humidity in transparent plastic cages (42x26x15 cm), each of which contained three or four rats. The rats were given access to food and water *ad libitum*.

The rats were divided into four groups randomly (n=7):

1. Control group (C), only the right sciatic nerves were opened.
2. Selenium group (S), the right sciatic nerves were opened and then closed. Selenium (Sodium selenite, Sigma-Aldrich Co., Steinheim, Germany) was then given at a dose of 1.5 mg/kg (dissolved in sterile saline) by oral gavage (16) at 1st, 24th, 48th and 72nd hour (h) after surgery in this group.
3. Injury group (I), injury was generated by 30 second (s) of compression with a Yasargil aneurysm clip (FE-752K, aneurysm clip, Aesculap AG & Co., Tutlingen, Germany) after the right sciatic nerves were opened.
4. Selenium and injury group (SI), injury was generated and the same dose of selenium was given to rats after injury. Also, the same volume sterile saline (solvent for selenium) was given to the C and I groups.

After All blood and tissues samples were harvested from the rats heart and sciatic nerves, All of the rats were sacrificed with cervical dislocation.

Anesthesia and Surgical Procedures

Each rat was anesthetized by using ketamine (Ketalar, Parke-Davis Co., Morris Plains, New Jersey, USA) and xylazine (Rompun, Bayer Co., Amadora, Portugal) (50 and 10 mg/kg, i.p., respectively) and allowed to breathe spontaneously. The animals were put on a heating pad for the purpose of maintaining body temperature at 37°C. The rats were in prone position. All surgical interventions were carried out by the same surgeon using standard microsurgery methods on the sciatic nerve. Operation areas (right gluteal and femur region) were shaved and surgically cleaned by using povidone-iodine (Batticon, Adeka Co., Samsun, Turkey). An oblique incision was made in the right lower extremity in such a way as to follow hip joint movement, removing the skin and reaching the biceps femoralis muscle. Muscle tissue was opened by blunt dissection, and the sciatic nerve was exposed. The right sciatic nerve was compressed with a Yasargil aneurysm clip for 30 s, and in the I and SI groups, and then the aneurysm clips were opened and removed. Injured nerve areas were sutured with 6-0 prolene, and then the surgical side was closed in accordance with the anatomical layers.

In vivo Electrophysiological Recording

In vivo nerve conduction velocity (NCV) recordings were performed according to our previously described method (17). Briefly, rats were again anesthetized with ketamine/xylazine, and their right sciatic nerves were exposed at the end of the 4th day for recording NCV. The stimulation and recording electrodes were then placed on the proximal and distal sides of the damaged area in the sciatic nerve, respectively. The compound action potentials (CAPs), which were generated by applying 10 consecutive electrical impulses (10V, 0.15 msec) to the proximal side of the sciatic nerve, were recorded from the distal side of the sciatic nerve using the PowerLab 26T data acquisition system (AD Instruments Co., Sydney, Australia). The procedures were performed at room temperature (22±1°C). Amplitudes of the CAPs were measured between baseline-peak, and latencies were measured between stimulus artefact-beginning of the first deflection from the baseline. NCV values were computed as follows: $NCV \text{ (m/sec)} = \text{distance between stimulating and recording point} / \text{latency (sec)}$. The average NCV and the amplitude of CAP were calculated separately for each rat.

Electron Microscopic Examination

Distal parts of the crushed sites of the right sciatic nerves were sampled for every group. Samples were

fixed in 2% paraformaldehyde + 2.5% glutaraldehyde in 0.1 M Sorenson's Phosphate Buffer (pH 7.4) and were stored at 4°C for minimum 24 h. They were postfixed with osmium tetroxide in a 0.1M Sorenson's Phosphate Buffer for 90 min at room temperature and then contrasted with 0.5% uranyl acetate in 70% acetone and 1% phosphotungstic acid for one night at 4°C. The tissues were placed in successive 2:1, 1:1 and 1:2 mixtures of propylene oxide:araldite and incubated at room temperature for 30 min. Subsequently, they were incubated with fresh araldite overnight at 4 °C. The tissue was placed in capsules with araldite and incubated at 65°C for 48 h. The specimens were then cross-sectioned on an ultra-microtome (Leica Microsystems Inc., Buffalo Grove, IL, USA). Half-thin sections were cut using an Ultracut E ultramicrotome, stained with toluidine blue and photographed in a light microscope (Olympus CX41, Olympus Co., Tokyo, Japan). The Image J program was used to calculate the axon counts, axon diameter and myelin thickness (16). For morphometric analysis, three sections from each rat were randomly selected. Ten randomly selected areas per section were digitally photographed at 40× magnification and the calculation process was performed using a counting frame with 2500 µm² nerve cross-sectional area. All measurements were carried out in a blinded fashion.

Biochemical Analyses

Measurement of serum malonaldehyde (MDA) level

Serum levels of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) were determined as based on reaction with thiobarbituric acid (TBA) at 90-100°C. In the TBA test, MDA or MDA-like substances and TBA react. They produce a pigment that is pink in color with an absorption of max. 532 nm. Reaction conditions were as follows; pH 2-3 and 90°C for 45 min. First, the sample was mixed with 2-volume cold 10% (w/v) trichloroacetic acid to precipitate proteins. The precipitate was pelleted with centrifugation, and an aliquot of the supernatant was reacted with an equal volume of 0.67% (w/v) TBA in a boiling water-bath for 45 min. When it was cooled, the absorbance was determined at 532 nm. The results were given in standard graphic (the graphic was prepared from measurements carried out on a standard solution (1,1,3,3-tetramethoxypropane) (18). Results are given in µM/L.

Determination of Red Blood Cell Cu, Zn-Superoxide Dismutase (SOD)

SOD assay reagent (2.45 mL) was added to each tube, followed by 0.5 mL of pure Cu, Zn-SOD (0-270 ng) or

Selenium on axon and myelin damage

samples. The final volume of the reaction was 3.0 mL and it contained 0.1 mmol of ethylenediamine tetraacetic acid per liter, 50 mg of bovine serum albumin, 25 μmol of nitro blue tetrazolium chloride, 9.9 nmol of xanthine oxidase (XOD), and 40 mmol of Na_2CO_3 (pH 10.2). The rack of 40 tubes was placed in water-bath at 25°C. Then, 50 μL of XOD solution was added to the tubes with 30-s intervals and incubated the tubes for 20 min. The reaction was ended by adding CuCl_2 . In this way, a 40-tube assay can be carried out within 40 min. The formazan production was determined at 560 nm with a spectrophotometer (Shimadzu UV-160 spectrophotometer, Shimadzu Co., Tokyo, Japan). In these conditions, the absorbance at 560 nm of the balance tube is approximately 0.25. The inhibition (%) is calculated as follows: % inhibition = $(A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}}) / A_{\text{blank}} \times 100$. We calculated Cu, Zn-SOD activity from a standard curve (19).

Statistical Analysis

Data are given as mean \pm SD. The statistical differences among groups were evaluated by one-way ANOVA and Bonferroni's post hoc tests. A p value less than 0.05 was considered as significant.

RESULTS

Electrophysiological Findings

The NCV values were found to be 37.80 \pm 3.88, 35.21 \pm 4.90, 23.68 \pm 3.40 m/s and 31.75 \pm 4.11 m/sec in the C, S, I and SI groups, respectively (Figure 1a). The CAP amplitude values were determined as 19.36 \pm 2.55, 18.87 \pm 0.92, 16.35 \pm 1.28 mV and 17.98 \pm 2.05 mV in the C, S, I and SI groups, respectively (Figure 1c). The NCV and amplitude values of CAP in the I group were significantly lower than those in the C, S and SI groups. Moreover, the NCV and amplitude values of CAP in the SI group were significantly lower than those in the C and S group (amplitude only). There were no significant differences in the NCV or CAP amplitude values between the C and S groups.

Histological Findings

The Image J program was used to calculate axon counts, axon diameter and myelin thickness. For morphometric analysis, three sections from each rat were randomly selected. Ten randomly selected areas per section were digitally photographed at 40 \times magnification and calculation process was performed using a counting frame with 2500 μm^2 from nerve cross-section.

The average axon diameter values were found to be 227.49 \pm 7.97, 209.31 \pm 4.15, 179.26 \pm 7.96 μm^2 and

200.58 \pm 2.07 μm^2 in the C, S, I and SI groups, respectively (Figure 1f). The myelin thickness values were found to be 66.78 \pm 1.39, 62.01 \pm 1.89, 42.08 \pm 2.48 μm and 58.56 \pm 1.33 μm in the C, S, I and SI groups, respectively (Figure 1b). The numbers of myelinated axons were found to be 48.16 \pm 1.58, 47.66 \pm 2.16, 33.83 \pm 4.40 and 41.66 \pm 1.21 in the C, S, I and SI groups, respectively (Figure 1d). The number of unmyelinated axons were found to be 15.00 \pm 1.54, 14.00 \pm 1.09, 7.50 \pm 1.37 and 13.50 \pm 1.39 in the C, S, I and SI groups, respectively (Figure 1e).

Whereas the morphological characteristics of axons that were myelinated and unmyelinated were maintained in the C (Figure 2a), S (Figure 2c) and SI (Figure 2d) groups, deterioration of axonal morphology and reduction of myelin thickness and the number of myelinated/unmyelinated axons were observed only in the I (Figure 2b) group. Average axon diameter, myelin thickness and the number of myelinated/unmyelinated axons in the I group were significantly lower than in the C, S and SI groups. Moreover, average axon diameter, myelin thickness and myelinated axon numbers in the SI group were significantly lower than in the C and S (except for axon diameter) groups.

Biochemical Results

The MDA levels in the serum were found to be 2.56 \pm 0.45, 2.03 \pm 0.81, 4.93 \pm 1.06, 2.28 \pm 0.60, $\mu\text{mol/L}$ and $\mu\text{mol/L}$ in the C, S, I and SI groups, respectively. The SOD activity in red blood cells were found to be 162.18 \pm 33.13, 125.41 \pm 10.86, 74.13 \pm 17.10 and 151.05 \pm 15.79 ng/g Hb in the C, S, I and SI groups, respectively.

MDA levels in the serum of the I group were significantly higher than in the C, S and SI groups (All p values < 0.05). Also, SOD activity in red blood cells of the I group were significantly lower than those in the C, S and SI groups (All p values < 0.001).

DISCUSSION

Previous studies conducted with neurotoxic agents have demonstrated the neuroprotective effect of selenium on the central and peripheral nervous systems (8,13-16). However, this study was the first to demonstrate that selenium has a neuroprotective effect on peripheral nerve injury in rats.

In empirical studies, the models using sciatic nerve mechanical compression have been used commonly (3). In these studies, mechanical compression of the sciatic nerve has been created by different compression devices (4,20-22). One of these compression devices is aneurysm clips, and they have been used in different stud-

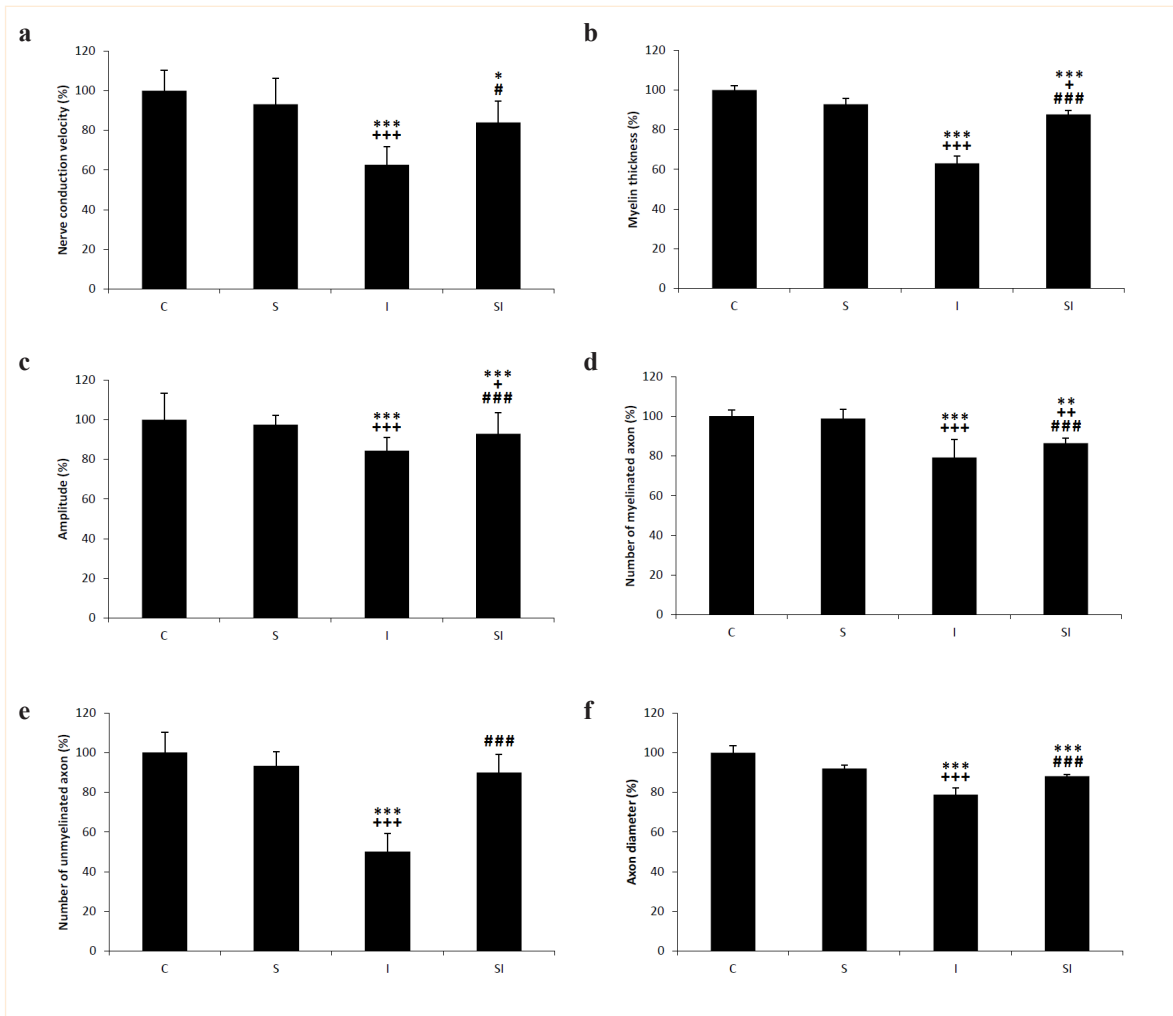


Figure 1. a-f. Electrophysiological and histological findings of experimental groups. (a) Nerve conduction velocity (%). (b) Myelin thickness (%). (c) Amplitude of compound action potential (%). (d) The number of myelinated axons (%). (e) The number of unmyelinated axons (%). (f) Axon diameter (%).

C: control; S: selenium; I: sciatic nerve injury; SI: selenium and injury. The values presented as percent of mean and standard deviation (Mean % ± SD).

*p<0.05, versus C group. **p<0.01, versus C group. ***p<0.001, versus C group. +p<0.05, versus S group. ++p<0.01, versus S group. +++p<0.001, versus S group. #p<0.05, versus I group. ###p<0.001, versus I group.

ies. In these studies, aneurysm clips were applied for 5 min or more, and the chronic effects of nerve crush injury were subsequently examined (4,23). The FE-752K aneurysm clip has been proposed for use for standardization of compression in experimental peripheral nerve crush injury by Sarikcioglu et al. (4,24), and the closing force of this clip is 185 g force (approximately 1.82 N). We applied the Yasargil aneurysm clip for 30 s. Because, our goal was to generate a mild or moderate sciatic nerve trauma.

The reduction in NCV and CAP amplitude indicate myelin and axonal damage, respectively. In the present study, selenium prevented the decline at a partial level in CAP amplitude and NCV in experimentally-injured sciatic nerves. Consistent with electrophysiological findings, our histological results show that selenium therapy reduced myelin and axonal damage after sciatic nerve injury by aneurysm clip. Similarly, in our previous study, selenium prevented the decrement at a partial level in the same electrophysiological parameters and axon number in

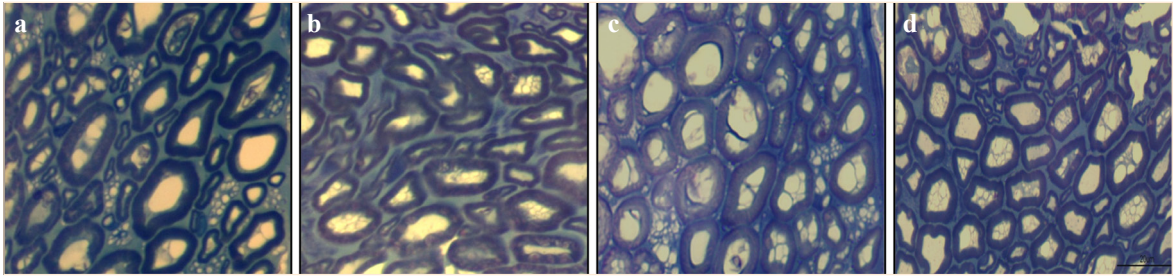


Figure 2. a-d. The samples from electron microscopic images of sciatic nerves of experimental groups.

A, control (C); B, sciatic nerve injury (I); C, selenium (S); D, selenium and injury (SI). The disruption of axon morphology and decrease in the number of myelinated and unmyelinated axons, myelin thickness were shown in I group (Figure 2b). Also, it seems to preserve the morphology and number of unmyelinated and myelinated axons, and myelin structure in the SI group (Figure 2d).

cisplatin-induced neurotoxicity (16). Consistent with our results, Ayaz and Kaptan (25) reported that sodium selenite prevents the reduction of NCV and amplitude of CAP in streptozotocin-induced diabetic rats. The authors also investigated the effects of the treatment with sodium selenite alone for 4 weeks on neurophysiological parameters in the rat sciatic nerve. The authors found no important alteration in various parameters such as CAP area, rheobase and chronaxie; however, they reported an increase in the NCV in the group that was treated with selenium compared with the control group. On the other hand, only selenium therapy changed neither CAP amplitude nor NCV values in the current study. The possible cause of the difference between the current and previous NCV findings is the difference in duration of selenium treatment between the two studies. While selenium treatment was applied for 4 weeks in the previous study (25), it was applied for only 3 days in the present study.

Selenium can inhibit lipid peroxidation induced by free radicals and block or reduce lipid peroxidation chain reactions (11). The neuroprotective effect of selenium lies in its ability to inhibit apoptosis and to modulate calcium influx via ion channels (26-28). Although, the effect of selenium as a neuroprotective agent is implicated at low concentrations, it might be toxic for biological systems at high concentrations (8). MDA is a degraded product of lipid peroxidation and can also produce cytotoxicity (29). SOD is an antioxidant enzyme that can reduce MDA production (30). Therefore, changes in MDA levels and SOD activity are indicators of the degree of lipid peroxidation. They also reflect the tissue damage severity (30-32). In the current study, whereas MDA levels of the injury-only group were higher than the selenium-treated injury group, SOD activity of the injury-only group was lower than of the selenium-treated

injury group, which imply that the preventive effects of selenium on axons and myelin in sciatic nerve injury are mediated through blockage or reduction of the effects of lipid peroxidation chain reactions by selenium. Another possible neuroprotective mechanism of selenium may be a positive effect on Schwann cells due to a decrease in the effect of oxidative stress. In our study, electron microscopy results indicated that the average axon diameter and myelin thickness of the injury-only group were lower at a significant level than those of the selenium-treated injury group. Therefore, we thought that a decrease in oxidative stress due to selenium may have a positive effect on Schwann cells. Reactive oxygen species and nitric oxide were increased after trauma in a peripheral nerve exposed to trauma, and Schwann cells, which play an influential role in the release of neurotrophic factors in peripheral nerve healing, could induce apoptosis via the mitochondrial pathway, depending on the dose and duration of oxidative stress (33-39). There are some limitations of this study. First, different doses of sodium selenite were not given to rats with sciatic nerve injury. Second, we were not use pure selenium in this study but we used our previous study we used sodium selenite. Third, the Yasargil aneurysm clip was not applied to the sciatic nerve for varying lengths of time. The last, the mechanism that mediated the neuroprotective effect of selenium was not fully elucidated in the present study.

CONCLUSION

The findings of this initial study show that selenium decreases axonal and myelin damage after sciatic nerve injury and that this neuroprotective effect of selenium is mediated at least partially by oxidant/antioxidant mechanisms. We suggest that selenium may be a potential therapeutic agent for peripheral nerve trauma.

REFERENCES

1. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New Engl J Med* 1997;336(15):1066-71. [\[CrossRef\]](#)
2. Mattson MP, Camandola S. NF-κB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest* 2001;107(3):247-54. [\[CrossRef\]](#)
3. Geuna S. The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *J Neurosci Methods* 2015;243:39-46. [\[CrossRef\]](#)
4. Sarikcioglu L, Ozkan O. Yasargil-Phynox aneurysm clip: a simple and reliable device for making a peripheral nerve injury. *Int J Neurosci* 2003;113(4):455-64. [\[CrossRef\]](#)
5. Karalija A, Novikova LN, Kingham PJ, Wiberg M, Novikov LN. Neuroprotective effects of N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine after spinal cord injury in rats. *PLoS One* 2012;7(7):e41086. [\[CrossRef\]](#)
6. Pan HC, Sheu ML, Su HL, Chen YJ, Chen CJ, Yang DY, et al. Magnesium supplement promotes sciatic nerve regeneration and down-regulates inflammatory response. *Magnes Res* 2011;24(2):54-70.
7. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fatih Fidan A, Eryavuz A. The effect of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elem Med Biol* 2010;24(3):161-4. [\[CrossRef\]](#)
8. Uğuz AC, Nazıroğlu M. Effect of selenium on calcium signaling and apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons induced by oxidative stress. *Neurochem Res* 2012;37(8):1631-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Nazıroğlu M, Şenol N, Ghazizadeh V, Yürüker V. Neuroprotection induced by N-acetylcysteine and selenium against traumatic brain injury-induced apoptosis and calcium entry in hippocampus of rats. *Cell Mol Neurobiol* 2014;34(6):895-903. [\[CrossRef\]](#)
10. Wirth EK, Conrad M, Winterer J, Wozny C, Carlson BA, Roth S, et al. Neuronal selenoprotein expression is required for interneuron development and prevents seizures and neurodegeneration. *FASEB J* 2010;24(3):844-52. [\[CrossRef\]](#)
11. Chen XB, Yuan H, Wang FJ, Tan ZX, Liu H, Chen N. Protective role of selenium-enriched supplement on spinal cord injury through the upregulation of CNTF and CNTF-Ralpha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(22):4434-42.
12. Ansar S. Effect of selenium on the levels of cytokines and trace elements in toxin-mediated oxidative stress in male rats. *Biol Trace Elem Res* 2016;169(1):129-33. [\[CrossRef\]](#)
13. Ahmad A, Khan MM, Ishrat T, Khan MB, Khuwaja G, Raza SS, et al. Synergistic effect of selenium and melatonin on neuroprotection in cerebral ischemia in rats. *Biol Trace Elem Res* 2011;139(1):81-96. [\[CrossRef\]](#)
14. Ben Amara I, Fetoui H, Guermazi F, Zeghal N. Dietary selenium addition improves cerebrum and cerebellum impairments induced by methimazole in suckling rats. *Int J Dev Neurosci* 2009;27(7):719-26. [\[CrossRef\]](#)
15. Godoi GL, de Oliveira Ponciuncula L, Schultz JF, Kaufmann FN, da Rocha JB, de Souza DO, et al. Selenium compounds prevent amyloid β-peptide neurotoxicity in rat primary hippocampal neurons. *Neurochem Res* 2013;38(11):2359-63. [\[CrossRef\]](#)
16. Erken HA, Koç ER, Yazıcı H, Yay A, Önder GÖ, Sarıcı SF. Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: a preliminary study. *Neurotoxicology* 2014;42:71-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Kızılay Z, Erken HA, Çetin NK, Aktaş S, Abas Bİ, Yılmaz A. Boric acid reduces axonal and myelin damage in experimental sciatic nerve injury. *Neural Regen Res* 2016;11(10):1660-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990;186:407-21. [\[CrossRef\]](#)
19. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34(3):497-500.
20. De Koning P, Brakkee JH, Gispen WH. Methods for production reproducible crush in the sciatic and tibial nerve of the rat and rapid and precise testin of return of sensory function: beneficial effects of melanocortins. *J Neurol Sci* 1986;74(2):237-46. [\[CrossRef\]](#)
21. Raydevik B, Lundborg G, Bagge U. Effect of graded compression on intraneural blood flow. An in vivo study on rabbit tibial nerve. *J Hand Surg Am* 1981;6(1):3-12. [\[CrossRef\]](#)
22. Chen LE, Seaber AV, Glisson RR, Davies H, Murrell GA, Anthony DC, et al. The functional recovery of peripheral nerves following defined acute crush injuries. *J Orthop Res* 1992;10(5):657-64. [\[CrossRef\]](#)
23. Kato N, Nemoto K, Kawaguchi M, Amako M, Arino H, Fujikawa K. Influence of chronic inflammation in peripheral target tissue on recovery of crushed nerve injury. *J Orthop Sci* 2001;6(5):419-23. [\[CrossRef\]](#)
24. Sarikcioglu L, Demir N, Demirtop A. A standardized method to create optic nerve crush: Yasargil aneurysm clip. *Exp Eye Res* 2007;84(2):373-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Ayaz M, Kaptan H. Effect of selenium on electrophysiological changes associated with diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res* 2011;6:1.
26. McKenzie RC, Arthur JR, Beckett GJ. Selenium and the regulation of cell signalling, growth and survival: molecular and mechanistic aspects. *Antioxid Redox Signal* 2002;4(2):339-51. [\[CrossRef\]](#)
27. Savas S, Briollais L, Ibrahim-zada I, Jarjanazi H, Choi YH, Musguera M, et al. A whole-genome SNP association study of NCI60 cell line panel indicates a role of Ca²⁺ signaling in selenium resistance. *PLoS One* 2010;5(9):e12601. [\[CrossRef\]](#)

28. Uğuz AC, Naziroğlu M, Espino J, Bejarano I, Gonzalez D, Rodriguez AB, et al. Selenium modulates oxidative stress-induced cell apoptosis in human myeloid HL-60 cells through regulation of calcium release and caspase-3 and -9 activities. *J Membr Biol* 2009;232(1-3):15-23. [\[CrossRef\]](#)
29. Yang TC, Chen YJ, Chan SF, Chen CH, Chang PY, Lu SC. Malondialdehyde mediates oxidized LDL-induced coronary toxicity through the Akt-FGF2 pathway via DNA methylation. *J Biomed Sci* 2014;21:11. [\[CrossRef\]](#)
30. Zhan T, Li Z, Dong J, Nan F, Li T, Yu Q. Edaravone promotes functional recovery after mechanical peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2014;9(18):1709-15. [\[CrossRef\]](#)
31. Ye N, Liu S, Lin Y, Rao P. Protective effects of intraperitoneal injection of TAT-SOD against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Life Sci* 2011;89(23-24):868-74. [\[CrossRef\]](#)
32. Turkoglu E, Serbes G, Dolgun H, Oztuna S, Bagdatoglu OT, Yilmaz N, et al. Effects of α -MSH on ischemia/reperfusion injury in rat sciatic nerve. *Surg Neurol Int* 2012;3:74. [\[CrossRef\]](#)
33. Bowe CM, Hildebrand C, Kocsis JD, Waxman SG. Morphological and physiological properties of neurons after long-term axonal regeneration: observations on chronic and delayed sequelae of peripheral nerve injury. *J Neurol Sci* 1989;91(3):259-92. [\[CrossRef\]](#)
34. Clarke D, Richardson P. Peripheral nerve injury. *Curr Opin Neurol* 1994;7(5):415-21. [\[CrossRef\]](#)
35. Huang HC, Chen L, Zhang HX, Li SF, Liu P, Zhao TY, et al. Autophagy promotes peripheral nerve regeneration and motor recovery following sciatic nerve crush injury in rats. *J Mol Neurosci* 2016;58(4):416-23. [\[CrossRef\]](#)
36. Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res* 1996;25(2):101-21. [\[CrossRef\]](#)
37. Luo X, Chen B, Zheng R, Lin P, Li J, Chen H. Hydrogen peroxide induces apoptosis through the mitochondrial pathway in rat Schwann cells. *Neurosci Lett* 2010;485(1):60-4. [\[CrossRef\]](#)
38. Ma J, Liu J, Wang Q, Yu H, Chen Y, Xiang L. The beneficial effect of ginsenoside Rg1 on Schwann cells subjected to hydrogen peroxide induced oxidative injury. *Int J Biol Sci* 2013;9(6):624-36. [\[CrossRef\]](#)
39. Zochodne DW, Levy D. Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system. *Cell Moll Biol (Noisy-le-grand)*. 2005;51(3):255-67.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PRİMER VE SEKONDER PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ SENDROMU-BAŞVURU SEMPTOMLARI VE BEYİN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

PRIMARY AND SECONDARY PSEUDOTUMOR CEREBRI SYNDROME IN CHILDHOOD: SYMPTOMS AND IMAGING FINDINGS

Gonca BEKTAŞ*, Edibe PEMBEGÜL YILDIZ*, Tuğçe AKSU UZUNHAN*, Nur AYDINLI*,
Mine ÇALIŞKAN*, Meral ÖZMEN*

ÖZET

Amaç: Psödötümör serebri sendromu (PTSS) tanılı çocukların demografik özellikleri, başvuru semptomları ve görüntüleme bulgularını tanımlayarak idyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) (primer PTSS) ile sekonder PTSS arasındaki farkların saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ile Ocak 2016 tarihleri arasında çocuk nörolojisi polikliniğinden PTSS tanısı ile takip edilmekte olan 18 yaşından küçük çocukların medikal kayıtları ve beyin görüntüleme bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çocuklar İİH tanılı olanlar ve sekonder PTSS gelişenler olmak üzere iki grupta incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 26 çocuk dahil edildi. Birinci grup 16, 2. grup 10 hastadan oluşuyordu. İkinci gruptaki hastaların 4'ünde sinüs ven trombozu, 1'inde otoimmün tiroidit, 1'inde hipotiroidi, 1'inde Down sendromu, 1'inde hipofiz adenomu, 1'inde gebelik ilişkili PTSS saptandı. Bir hastada ise büyüme hormonu tedavisi almakta iken PTSS gelişmişti. Başvuru anındaki yaş ortalamaları, prepubertal/postpubertal hasta oranı, baş ağrısı, çift görme, görme bulanıklığı/kayıbı ve bulantı/kusma varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Pozitif radyolojik bulgu oranı iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$).

Sonuç: PTSS saptanan çocuklarda başvuru şikayetleri ve beyin görüntüleme bulguları idyopatik olanlar ile sekonder PTSS gelişenler arasında benzer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, psödötümör serebri, idyopatik intrakranial hipertansiyon

ABSTRACT

Objective: We aimed to define the demographic characteristics, referral symptoms, and neuroimaging findings in children with pseudotumor cerebri syndrome (PTCS) by comparing the differences between idiopathic intracranial hypertension (IIH) (primary PTSS) and secondary PTCS.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the medical records and brain imaging findings of children with PTCS who were <18 years of age and were followed by the outpatient clinics of the Department of Child Neurology between January 2011 and January 2016. The children were categorized into two groups: (1) children with IIH and (2) children with secondary PTCS.

Results: In total, 26 children were enrolled in the study; group 1 comprised 16 patients, and group 2 comprised 10 patients. In group 2, there were four patients with sinus venous thrombosis, one with autoimmune thyroiditis, one with hypothyroidism, one with Down syndrome, one with pituitary adenomas, and one with pregnancy related PTSS. One patient developed

Dergiye geldiği tarih/Date received: 01.12.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 06.12.2017

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: goncabektas@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2017

PTSS while receiving growth hormone therapy. At the time of admission, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, prepubertal/postpubertal patient ratio, headache, double vision, visual disturbance/loss and presence of nausea/vomiting ($p > 0.05$). Positive radiological findings were not statistically different between the two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: In children with PTSS, the symptoms at onset and brain imaging findings were found to be similar between primary and secondary PTSS.

Keywords: Child, pseudotumor cerebri, idiopathic intracranial hypertension

GİRİŞ

Psödotümör serebri sendromu (PTSS), beyin omurilik sıvı (BOS) bileşimi ve beyin parankimi normal iken kafa içi basınç artışı ile karakterize bir hastalıktır. İntrakranial basınç artışına bağlı baş ağrısı, çift görme, görme kaybı, pulsatil tinnitus gibi semptomlar gelişebilir. PTSS etyolojiye göre iki grupta sınıflandırılır; idyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) (primer PTSS) ve sekonder PTSS. İİH ve sekonder PTSS etyopatogenezleri iki farklı hastalık olarak kabul edilmektedir. Sekonder PTSS kafa içi basınç artışına yol açan altta yatan bir nedene bağlı gelişirken, İİH'nin etyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır (1).

Sekonder PTSS A vitamini, tetrasiklin, büyüme hormonu veya kortikosteroid tedavisine bağlı olarak, hipo/hipertiroidi, hipo/hiperparatiroidi, Cushing hastalığı ya da Down sendromu, Turner sendromu gibi bazı kromozom hastalıklarının seyrinde görülebilir (2). Tedavisiz kalan hastalarda PTSS'na bağlı kalıcı görme kaybı gelişebilmektedir. Bu hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için eğer altta yatan bir neden var ise saptanması ve bu nedeni de tedavi edecek bir yaklaşım belirlenmesi önemlidir (3).

İİH ve sekonder PTSS tanılı çocuk hastaları başvuru bulguları, tedavi yanıtları ve patofizyolojileri yönünden karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (4). Her iki grup arasında benzerlikler ve farklılıklar tanımlanarak altta yatan hastalığı olan çocukların daha erken öngörülebilmesi sağlanabilir. Bu çalışmada İİH ve sekonder PTSS tanılı çocukların demografik özellikleri, başvuru semptomları, bunların sıklığı ile görüntüleme bulguları tanımlanarak, iki grup arasındaki farkların saptanması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2011 ile Ocak 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğinden PTSS tanısı ile takip edilmekte olan 18 yaşından

küçük çocukların medikal kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Başvuru sırasında artmış intrakranial basınç semptomu ve/veya bulguları olan hastalar çalışma grubuna alındı. Bu hastalardan nörolojik muayenesinde papilödem ve 6. kranial sinir felci dışında özellik olan, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) ventrikülomegali, kitle ya da yapısal lezyon saptanan, BOS biyokimyasal ve mikrobiyolojik analizi patolojik olanlar ve BOS açılış basıncı 250 mm H₂O altında olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara Friedman ve ark. tarafından tanımlanan modifiye PTSS tanı kriterlerine göre PTSS tanısı konuldu (Tablo 1) (2). Hastaların demografik verileri, ilaç kullanım öyküsü, başvuru semptomları, nörooftalmolojik muayene bulguları, tam kan sayımı, biyokimya, akut faz reaktanları, eritrosit sedimantasyon hızı sonuçları, serum tiroksin, tiotropin, kortizol ve parathormon seviyeleri, ile beyin MRG, manyetik rezonans venografi (MRV) (n=22) ve hipofiz MRG (n=1) tetkikleri hasta dosyalarından kaydedildi. Beyin MRG, MRV, hipofiz MRG görüntüleri bir pediatrik nörolog tarafından tekrar değerlendirildi. Beyin MRG ve MRV'de optik sinir kılıfında genişleme, parsiyel empty sella, hipofiz yüksekliğinde azalma, optik sinirde tortiozite, glob arkasında düzleşme varlığı PTSS ile uyumlu bulgular olarak kabul edildi (5). İİH'nu olan hastalar 1. gruba, sekonder PTSS'u olanlar ise 2. gruba dahil edildi. On iki yaşından küçük çocuklar prepubertal, büyük çocuklar ise postpubertal olarak değerlendirildi. Yaşa göre vücut kitle indeksi %95 ve üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır. Tüm hastalardan/ebeveynlerinden aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma için bağlı bulunulan kurumdan onay alındı. Tüm istatistiksel analizler için Sosyal Bilimler İçin ista-

Tablo 1. Psödötümör serebri sendromu tanı kriterleri* (2)

A	Papilödem
B	Kraniyal sinir anormalliği dışında normal nörolojik muayene
C	Nörogörüntüleme: a. Hidrosefali, kitle ya da yapısal lezyon bulgusu olmayan normal beyin parankimi b. MRG’da meningeal kontrastlanma olmaması c. MRG uygulanabilir değilse veya kontrendike ise kontrastlı BT kullanılabilir
D	Beyin omurilik sıvısı içeriğinin normal olması
E	Uygun şartlarda gerçekleştirilen bir lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı açılış basıncının artmış olması (≥ 280 mm H ₂ O (obez değilse ve sedasyon almamışsa ≥ 250 mm H ₂ O))

*A-E kriterlerini karşılayan hastalar kesin PTSS tanısı alır. A-D kriterlerini karşılayan ancak beyin omurilik sıvısı açılış basıncı belirtilen değerden daha düşük ise olası PTSS tanısı alır.

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri ve başvuru anındaki bulgularına göre dağılımı

	1. Grup	2. Grup	p
Hasta sayısı (n)	16	10	-
Tanı anındaki yaş ortalaması (yıl)	12,68 (SS 2,57)	12,98 (SS 4,55)	0,425
Cinsiyet (kız/erkek) (n/n)	7/9	6/4	0,429
Prepubertal/pubertal (n/n)	7/10	3/7	0,701
Obezite (n) (%)	2 (12,5)	1 (10)	
Baş ağrısı (n) (%)	12 (75)	7 (70)	0,784
Bulantı/kusma (n) (%)	5 (31,25)	2 (20)	0,537
Çift görme (n) (%)	3 (18,75)	5 (50)	0,1
Görme bulanıklığı/ kayıbı (n) (%)	4 (25)	3 (30)	0,244
Tinnitus (n) (%)	1 (6,25)	0 (0)	-
Baş dönmesi (n) (%)	1 (6,25)	0 (0)	-
Papilödem (n) (%)	16 (100)	10 (100)	-
Görüntüleme bulguları (n) (%)	7 (43,75)	6 (60)	0,429

tistik paket programı IBM SPSS (IBM Statistical Program for Social Sciences, Armonk, NY, ABD Windows, 21.0) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi (Fisher’s Exact testi) kullanılmıştır. Parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U test kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmaya 26 çocuk dahil edildi. Birinci grup 16 (%61,5), 2. grup 10 (%38,4) hastadan oluşuyordu. Hastaların demografik verileri Tablo 2’de gösterildi. Başvuru anındaki yaş ortalaması 12,8 yıldır (standart sapma [SS] 3,33, aralık: 1,8-17 yıl). Erkek/kız oranı 1 olarak bulundu. Başvuru anındaki yaş ortalaması 1. grupta 12,68 yıl (SS 2,57, aralık: 6-17 yıl) iken, 2. grupta 12,98 yıldır (SS 4,55, aralık: 1,8-17 yıl). Başvuru anındaki yaş ortalamaları açısından 1. ve 2. grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Dokuz (%34,6) hasta prepubertal, 17 (%65,4) hasta postpubertal dönemeydi. Pubertal/prepubertal hasta oranı 0,52 olarak saptandı. Prepubertal yaş grubunda kız/erkek oranı 0,5, postpubertal yaş grubunda kız/erkek oranı 2,4 olarak bulundu. Birinci gruptaki hastaların 7’si (%41) prepubertal, 10’u (%62,5) postpubertal; 2. gruptaki hastaların 3’ü (%30) prepubertal, 7’si (%70) postpubertal yaş grubundaydı. İki grup arasında prepubertal/ postpubertal hasta oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Postpubertal hastaların 3’ünde (%17,6) obezite saptanırken, prepubertal hastaların hiçbiri obez değildi. Obezite sıklığı 1. grupta %12,5, 2. grupta %10 olarak bulundu.

Klinik Özellikler

En sık başvuru semptomu %73 sıklıkla baş ağrısıydı. Baş ağrısı olan çocukların %36’sında bulantı/kusma vardı. Başvuru anında çift görme %30,8, görme bulanıklığı ve/veya görme kaybı %26,9, bulantı ve/veya

kusma %27, tinnitus %3,8 oranında saptandı. Başvuru anında baş ağrısı sıklığı 1. grupta %75, 2. grupta %70; bulantı/kusma sıklığı 1. grupta %31,25, 2. grupta %20; çift görme sıklığı 1. grupta %18,75, 2. grupta %50; görme kaybı/görme bulanıklığı 1. grupta %25, 2. grupta %30 oranındaydı (Tablo 2). Başvuru anındaki baş ağrısı, çift görme, görme bulanıklığı/görme kaybı ve bulantı/kusma varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların başvuru anındaki yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Baş ağrısı, çift görme ve görme bulanıklığı/görme kaybı sıklığı 2. grupta daha fazlaydı. Tüm hastalarda papilödem mevcuttu, ancak İİH tanılı iki (%12) hastada asimetrik papilödem saptandı. Başvuru anında yalnızca bir hastanın görme keskinliği azalmıştı. Tüm hastalarda BOS açılış basıncı ölçülmüş olup 250 mm H₂O değerinden fazlaydı.

Beyin Görüntülemesi

Birinci grupta 4 (%25), 2. grupta 4 (%40) hasta olmak üzere toplam 8 (%30,7) hastada beyin MRG'de PTSS ile uyumlu radyolojik bulgu saptandı. Pozitif MRG bulgusu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Dört (%15,8) hastanın MRV tetkikinde sinüs ven trombozu saptandı. Sinüs ven trombozu saptanan hastalar dışında 3 (%11,5) hastada (2 hasta 1. grupta, 1 hasta 2. grupta) PTSS'nu destekleyen transvers sinüslerde yavaş akım izlendi. Beyin MRG ve MRV birlikte değerlendirildiğinde 13 hastada ($n=26$, %50) PTSS'nu destekleyen/açıklayan radyolojik bulgu saptandı. Pozitif radyolojik bulgu oranı 1. grupta %43, 2. grupta %60 olarak bulundu. Radyolojik bulgu saptanma oranı iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). İkinci grupta serum kortizol seviyesi yüksek bulunan bir (%3,8) hastanın hipofiz MRG tetkikinde hipofiz adenomu saptandı.

Etyoloji

On altı hastada (%61,5) İİH, 10 hastada (%38,4) sekonder PTSS saptandı. Sekonder nedenler sinüs ven trombozu ($n=4$, %16), otoimmün tiroidit ($n=1$), hipotiroidi ($n=1$), Down sendromu ($n=1$), hipofiz adenomu ($n=1$), gebelik ($n=1$) ve büyüme hormonu kullanımı ($n=1$) olarak bulundu.

TARTIŞMA

Çocuklarda İİH ve sekonder PTSS'nu sistematik olarak karşılaştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada demografik özellikler, başvuru semptomları ve görüntüleme bulguları açısından İİH ve sekonder PTSS tanılı çocukları karşılaştırdık.

Prepubertal İİH tanılı çocukları kapsayan az sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmakla birlikte, prepubertal dönemde PTSS insidansının düşük olduğu sanılmaktadır (1, 6, 7). Özellikle semptomları ifade etmede zorluk yaşayan 3 yaşından küçük çocuklarda PTSS gelişimi çok nadir olarak tanımlanmıştır (3). Çalışmamızda prepubertal hasta sayısı pubertal hasta sayısının yarısı kadardı. En küçük PTSS tanısı alan Down sendromlu hasta 20 aylıktı ve rutin göz muayenesi sonrasında tanı aldı. Sekonder PTSS'nun İİH'a göre daha erken yaşlarda tanı aldığını bildiren çalışmaların aksine, bizim çalışmamızda her iki grupta ortalama tanı alma yaşları benzerdi (4). Sekonder PTSS'na neden olan altta yatan hastalıkların dağılımının çalışmalar arasındaki farklılığının çalışma sonuçlarını etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır. İİH tanılı çocukların %63,3'ünün 10 yaşından büyük olduğu saptanmış olup yaş artışı ile İİH sıklığında artış olabileceği öne sürülmüştür (1, 8). Bir başka çalışmada PTSS tanılı çocukların yaklaşık yarısının 11 yaşından büyük olduğu bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise İİH tanılı çocukların %62,5'i 12 yaşından büyüktü. Sekonder PTSS'da ise hastaların %70'i 12 yaşından büyüktü. Literatürde farklı bulgular olmakla birlikte İİH ve sekonder PTSS sıklığının yaş artışı ile paralel olarak artış gösterdiğini saptadık.

Erişkinlerde PTSS gelişimi için kız cinsiyet bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında ise PTSS gelişimi ile ilişkili faktörlerin yaşa bağlı değişiklik göstermesi nedeniyle cinsiyet dağılımının erişkinden farklı olduğu bildirilmiştir (9). Prepubertal yaş grubundaki hastalarda kız erkek oranının benzer ya da erkeklerde daha sık olduğu bildirilmektedir (6). Bizim çalışmamızda da prepubertal yaş grubunda erkek oranı daha fazlaydı. Pubertal yaşta ise literatür verileri ile uyumlu olarak erişkin dönemdekine benzer şekilde kız oranı daha fazlaydı (9). Çocukluk çağında görülen PTSS'da kız erkek oranının ve obezite sıklığının erişkinde görüldenden farklı olması nedeniyle hastalığın etyopatogenzinde farklı faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle, PTSS'na neden olabilecek ilaç kullanımı ya da

altta yatan bir hastalık bulunma olasılığının çocukluk çağında, özellikle prepubertal yaştaki çocuklarda, daha yüksek olduğu öngörülmüştür (10). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda yaş dağılımı ve kız/erkek oranı açısından İİH ve sekonder PTSS tanılı hastalar arasında fark saptanmadı.

Çocukluk çağı İİH ve sekonder PTSS'nun obezite ile birlikteliği erişkin yaştakine göre daha düşük oranda bildirilmektedir (4, 11, 12). Bizim çalışmamızda obezite sıklığı sekonder PTSS tanılı çocuklarda %10, İİH tanılı çocuklarda %12,5 olarak bulundu. Bu oranlar önceki çalışmalardaki oranlardan daha düşük olmakla birlikte 6-12 yaş grubundaki sağlıklı Türk çocuklarındaki obezite sıklığı (%7,8) ile karşılaştırıldığında literatürde bildirildiği gibi ağırlık artışının İİH ve sekonder PTSS gelişimi için bir risk faktörü olduğu çıkarımını desteklemektedir (11, 13).

PTSS'da klinik bulgular değişkendir, bu da tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Erişkinlerde %75-94 sıklıkla en sık başvuru semptomu baş ağrısı olarak bildirilmiştir (3). Çocukluk çağında da en sık semptom %72,8-75 sıklıkta baş ağrısı olmakla birlikte prepubertal çocuklarda bu oranın %57 olduğu bildirilmiştir (7, 14). Bu veriyle tutarlı olarak baş ağrısı olanlar ile olmayanları kıyaslayan bir çalışmada baş ağrısı olmayanların tipik olarak daha küçük yaşta olduğunu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da en sık başvuru semptomu baş ağrısıydı. Ancak baş ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca, baş ağrısına bulantı ve kusmanın eşlik edebileceği bildirilmiştir (16). Bu çalışmada baş ağrısına eşlik eden bulantı/kusma sıklığını %36 oranında saptadık. Başvuru anındaki baş ağrısı ve bulantı/kusma sıklığı İİH ve sekonder PTSS tanılı çocuklarda benzerdi.

Çift görme, PTSS da diğer sık görülen semptomdur (16). Literatürde altıncı sinir felci ve buna bağlı çift görmenin %9-48 oranında geliştiği ve özellikle 11 yaşından küçük çocuklarda kranial sinir paralizilerinin daha sık gelişebileceği bildirilmiştir (8,17,18). Çalışmamızda çift görme ikinci sıklıkta görülen semptomdu. Prepubertal ve pubertal hastalarda çift görme oranı benzer iken, sekonder PTSS'da İİH'dan daha sıklı. Çift görmenin sekonder PTSS'da daha sık görülmesinin mekanizmasına dair veri bulunmamakla birlikte çift görme semptomu olan hastalarda sekonder PTSS olasılığının yüksek

olabileceği akılda tutulmalıdır. Çocukluk çağı PTSS'da diğer kranial sinir paralizileri de gelişebilmektedir (17). Hasta grubumuzda 6. sinir paralizisi dışında kranial sinir paralizisi saptanmadı.

PTSS'nun diğer bir semptomu ise görme kaybı/görme bulanıklığıdır. Erişkin ve çocuk PTSS tanılı hastaları içeren çalışmalarda %32-33 sıklığında bildirilmiştir (3,7). Çalışmamızda başvuru anındaki sıklığı %26,9 olup sekonder PTSS'da görme kaybı/görme bulanıklığı gelişme oranı İİH'dan daha yüksekti. Diğer başvuru semptomları ise %6 sıklıkta görülen tinnitus ve baş dönmesiydi. Tinnitus erişkin hastalarda %52-60 sıklığında görülürken çocuklarda çok daha nadir (%2,4-3) saptandığı bildirilmiştir (3,7,8).

Papilödem PTSS'da en sık görülen oftalmolojik muayene bulgusudur ve İİH tanı kriterlerinden biridir. Papilödem yokluğunda İİH tanısı ancak radyolojik olarak PTSS lehine bulgular varlığında şüpheli olarak konulabilmektedir (2). Bununla birlikte, çocuk ve erişkin yaştaki İİH ve sekonder PTSS tanılı hastaların %5,7-48'inde papilödem saptanmadığı bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda ise tüm hastalarda papilödem mevcuttu. İİH tanılı erişkin hastalarda asimetric papilödem sıklığı %7-10 olarak bildirilmiştir, bizim çalışmamızda da benzer olarak asimetric papilödem sıklığı İİH'da %12 olarak bulundu (21,22).

PTSS tanısı için intrakranial yapısal ya da kitlesel bir lezyonun olmadığı gösterilmesi gerekir (2). Bunun yanında kranial MRG'da PTSS tanısını destekleyici bulgular da saptanabilmektedir. Glob arkasında düzleşme, optik sinir başının intraoküler protrüzyonu, optik sinir tortiozitesinde artış, perioptik subaraknoid mesafede genişleme, empty sella/parsiyel empty sella ve transvers sinüste daralma PTSS'da görülebilen destekleyici bulgulardır (23). Bizim çalışmamızda destekleyici görüntüleme bulgusu sadece beyin MRG ile %30,7 oranında iken, beyin MRG ve MRV birlikte değerlendirildiğinde bu oranın %50'ye yükseldiği görüldü. Destekleyici görüntüleme bulgularının sıklığı sekonder PTSS'da daha yüksek orandaydı.

Çalışmamızda %38,4 oranında PTSS gelişimine yol açan sekonder bir neden saptandı. En sık neden %16 sıklıkla sinüs ven trombozu iken diğer nedenler otoimmün tirodit, hipotiroidi, Down sendromu, hipofiz adenomu, gebelik ve büyüme hormonu kullanımıydı. PTSS etyolojisinde sinüs ven trombozu saptanma oranı %2,3-16,6 olarak bildirilmiştir (6,7,16).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardı. BOS açılış basıncı ve papilödem evresi ile semptomların ve görüntüleme bulgularının ilişkisinin incelenmesi PTSS etyopatogenezinin anlaşılmasına yardımcı olabilirdi. Papilödem derecelendirmesinin aynı kişi tarafından yapılmaması ve BOS açılış basıncı değerinin ölçümde anestezi uygulanma durumu, hastanın ölçüm sırasındaki pozisyonu gibi faktörlere bağlı değişebileceği dikkate alınarak çalışmanın retrospektif olmasından ötürü bu değişenler analiz edilmedi. Sekonder PTSS grubu az sayıda hastadan oluşmakta ve PTSS'nun olası tüm nedenlerini kapsamamaktadır. Bu nedenle PTSS'na yol açan tüm nedenlerin olduğu bir çalışma grubu oluşturulması daha güvenilir bir kıyaslama yapılmasını sağlayabilir.

SONUÇ

PTSS saptanan çocuklarda başvuru şikayetleri ve beyin görüntüleme bulguları idyopatik olanlar ile sekonder PTSS gelişenler arasında benzer bulunmuştur. Çocukluk çağında PTSS'nun altta yatan bir nedene bağlı gelişme oranının yüksek olduğu dikkate alındığında, ayrıntılı tanı yöntemlerinin kullanılması altta yatan tedavi edilebilir nedenlerin saptanması açısından önemlidir.

38. *Pediatric Günleri, Park Bosphorus Hotel Taksim/ İstanbul, 3-6 Nisan 2016. Poster 1.lik ödülü.*

KAYNAKLAR

1. Standridge SM. Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm. *Pediatr Neurol* 2010;43(6):377-90. [\[CrossRef\]](#)
2. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81(13):1159-65. [\[CrossRef\]](#)
3. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 2016;15(1):78-91. [\[CrossRef\]](#)
4. Paley GL, Sheldon CA, Burrows EK, Chilutti MR, Liu GT, McCormack SE. Overweight and obesity in pediatric secondary pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol* 2015;159(2):344-52.e1. [\[CrossRef\]](#)
5. Görkem SB, Doğanay S, Canpolat M, Koc G, Dogan MS, Per H, et al. MR imaging findings in children with pseudotumor cerebri and comparison with healthy controls. *Childs Nerv Syst* 2015;31(3):373-80. [\[CrossRef\]](#)
6. Değerliyurt A, Teber S, Karakaya G, Güven A, Şeker ED, Arhan EP, et al. Pseudotumor cerebri/idiopathic intracranial hypertension in children: an experience of a tertiary care hospital. *Brain Dev* 2014;36(8):690-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Per H, Canpolat M, Gümüş H, Poyrazoğlu HG, Yıkılmaz A, Karaküçük S, et al. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri in children: etiological, clinical features, treatment and prognosis. *Brain Dev* 2013;35:561-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Babikian P, Corbett JJ, Bell W. Idiopathic intracranial hypertension in children: The Iowa experience. *J Child Neurol* 1994;9(2):144-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Balcer LJ, Liu GT, Forman S, Pun K, Volpe NJ, Galletta SL, et al. Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurology* 1999;52(4):870-2. [\[CrossRef\]](#)
10. Tibussek D, Schneider DT, Vandemeulebroecke N, Turowski B, Messing-Juenger M, Willems PH, et al. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri complex in children. *Childs Nerv Syst* 2010;26(3):313-21. [\[CrossRef\]](#)
11. Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A. Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr* 2012;161(4):602-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Kesler A, Fattal-Valevski A. Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. *J Child Neurol* 2002;17(10):745-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Sağlam H, Tarım Ö. Prevalence and correlates of obesity in school children from the city of Bursa, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2008;1(2):80-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Glatstein MM, Oren A, Amarilyio G, Scolnik D, Tov AB, Yahav A, et al. Clinical characterization of idiopathic intracranial hypertension in children presenting to the emergency department: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Pediatr Emerg Care* 2015;31(1):6-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Aylward SC, Aronowitz C, Reem R, Rogers D, Roach ES. Intracranial hypertension without headache in children. *J Child Neurol* 2015;30(6):703-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Hacifazlioglu Eldes N, Yılmaz Y. Pseudotumour cerebri in children: etiological, clinical features and treatment modalities. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(4):349-55. [\[CrossRef\]](#)
17. Rangwala LM, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Surv Ophthalmol* 2007;52(6):597-617. [\[CrossRef\]](#)
18. Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor cerebri in children. *J AAPOS* 1998;2(1):33-8. [\[CrossRef\]](#)

Pseudotumor cerebri syndrome in childhood

19. Faz G, Butler IJ, Koenig MK. Incidence of papilledema and obesity in children diagnosed with idiopathic “benign” intracranial hypertension: case series and review. *J Child Neurol* 2010;25(11):1389-92. [\[CrossRef\]](#)
20. Beri S, Gosalakkal JA, Hussain N, Balky AP, Parepalli S. Idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Pediatr Neurol* 2010;42(1):56-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA Neurol* 2014;71(6):693-701. [\[CrossRef\]](#)
22. Wall M, White WN. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension: prospective interocular comparison of sensory visual function 2nd. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(1):134-42.
23. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(11):1986-93. [\[CrossRef\]](#)

LEİOMYOMLARIN MEDİKAL TEDAVİSİ *MEDICAL TREATMENT OF LEIOMYOMAS*

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN*, Ömer DEMİR*, Cenk YAŞA*, Özlem DURAL*

ÖZET

Leiomyomlar, reproduktif çağda en sık görülen jinekolojik tümörlerdir. Leiomyomlar çoğu kadında bulunmakla beraber, bazı kadınlarda semptomatik hale gelmektedir. Genetik veya hormonal kökenli olabilirler. Leiomyomların üzerinde östrojen ve progesteron reseptörleri olması, onları hormona duyarlı hale getirmektedir. Leiomyomların ana tedavisi cerrahi olmakla beraber, cerrahi istemeyen veya fertilesini korumak isteyen kadınlarda medikal tedaviler gündeme gelmektedir. Medikal tedavilerin çıkış noktası, leiomyomların hormona duyarlı olmasıdır. Medikal tedavi seçenekleri arasında gonadotropin-releasing-3 hormon analogları ve antagonistleri, aromataz inhibitörleri ve selektif progesteron reseptör modülatörleri yer almaktadır. Bu tedaviler kanama kontrolünün yanında leiomyom volümünde de küçülme sağlamaktadır. Bu derlemede bu tedavi yöntemlerine değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Leiomyom; anormal uterin kanama; selektif progesteron reseptör modülatörleri; ulipristal asetat; anemi

ABSTRACT

Leiomyomas are the most common benign gynecological tumors observed during the reproductive period. Although, they are exceedingly common, not all are symptomatic. Leiomyomas are of genetic or hormonal origin and have estrogen and progesterone receptors, making them sensitive to hormones. The main treatment for leiomyomas is surgery, but in women who are not willing to undergo surgery or who want to preserve their fertility, medical treatment options may be used. The main basis of medical treatment in leiomyomas are hormones due to positive response to anti-hormonal therapies. Medical treatment options comprise gonadotropin-releasing-hormone agonists and antagonists, aromatase inhibitors, and selective progesterone receptor modulators. In addition to controlling bleeding, these treatment regimens cause a decrease in the volume of the tumor. In this review, treatment options are discussed.

Keywords: Leiomyoma; abnormal uterine bleeding; selective progesterone receptor modulators; ulipristal acetate; anemia

GİRİŞ

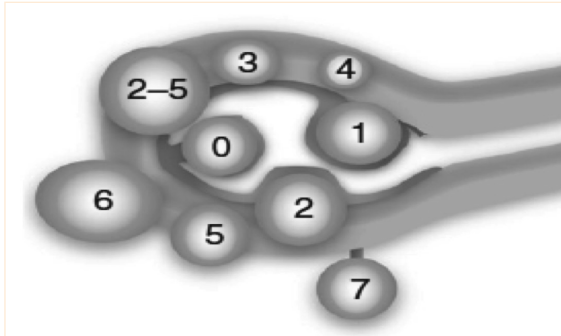
Uterusun leiomyomları, myometrium düz kas hücrelerinden köken alan selim monoklonal tümörlerdir (1). Reproduktif çağda en sık görülen jinekolojik tümörlerdir (2). Reproduktif çağdaki kadınların yaklaşık olarak %80'inde görülürler ve %30'u semptomatiktir (3). Leiomyomların başlıca risk faktörleri; reproduktif çağda olmak, Afrika kökenli olmak, nulliparite, erken menarş, aile öyküsü, obezite, hipertansiyon ve diyabettir (4). Leiomyomlar uterustaki lokalizasyonlarına göre subseröz, intramural, submüköz veya saplı leiomyomlar

olmak üzere sınıflandırılabilir. Bunun dışında leiomyomların sınıflandırılması 2011 yılında PALM-COEIN FIGO sınıflama sistemi ile düzenlenmiştir (5). Bu sınıflama sisteminde, Wamsteker'in submüköz leiomyom sınıflama sistemine ek olarak intramural ve subseröz leiomyomlar için de ayrıca kategoriler eklenmiştir (6). Bu sınıflama sistemi Şekil 1'de özetlenmiştir.

Leiomyomlar, semptomatik olduklarında tedavi edilmele-ri gerekmektedir (4). Lokalizasyona göre semptomları ve şiddeti farklılık gösterir; pelvik ağrı, dismenore, kanama, anemi, hayat kalitesinde bozulma ve infertilite bunlardan

Dergiye geldiği tarih/Date received: 01.08.2016 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 05.10.2017

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: fgungor@yahoo.com)



Submüköz	0	İntrakaviter-saplı
	1	<%50 intramural
	2	≥%50 intramural
Diğerleri	3	Endometriumla ilişkili, %100 intramural
	4	İntramural
	5	Subseröz, ≥%50 intramural
	6	Subseröz, <%50 intramural
	7	Subseröz, saplı
	8	Diğerleri (Servikal, parazitik, vb)
Hibrid leiomyomlar	2-5	Submüköz ve subseröz, çapının yarısından azı sırasıyla endometrial veya peritoneal boşlukta.

Şekil 1'de PALM-COEIN SINIFLAMA SİSTEMİ; Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS; for the FIGO working group on menstrual disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet 2011; 113: 3-13.

Şekil 1. Leiomyomların PALM-COEIN'a göre sınıflaması

en önemlileridir (2). İlginç olarak, leiomyomlar yalnızca kitle veya baskı etkisiyle semptomlara neden olmazlar; ayrıca endometriumun gen ekspresyonunun modülasyonu da anormal uterin kanamaya neden olabilirler (7,8). Leiomyomlar çok fazla miktarda ekstraselüler matriks (kollajen, proteoglikan, fibronektin) içerirler ve komprese olmuş kas lifleri ve areolar dokudan oluşmuş ince psödokapsül ile çevrelenmişlerdir (9-11). Leiomyomların histolojik özellikleri, medikal tedavi açısından önemlidir; leiomyomlar tek bir myositten köken alan monoklonal tümörlerdir. %70'inde medyatör subünite kompleksi (MED12) geninde mutasyonlar mevcuttur (12). Ayrıca high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) gen mutasyonları da tespit edilmiştir. Bu mutasyonların hücre hasarının nedeni olduğu varsayılmaktadır.

Tablo 1. Leiomyomların tedavisini etkileyen faktörler

Yaş	Parite
Fertilite isteği	Semptomların şiddeti
Leiomyomların sayısı	Leiomyomların yeri
Malinite riski	Eşlik eden hastalıklar
Menopoza yakınlık	Uterusu koruma isteği

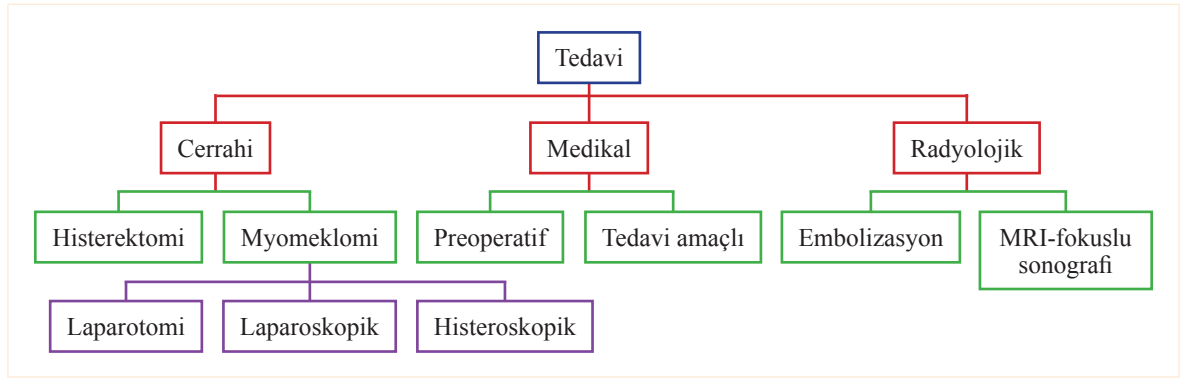
Leiomyomlar hormona duyarlı tümörlerdir. Bunun kanıtları; reproduktif çağda görülmeleri, erken gebelikte büyüüp, postmenopozal dönemde küçülmeleri, gonadotropin releasing hormon analogları (GnRHa) verildiğinde küçülmeleri ve kesildiğinde eski boyutlarına dönmeleridir. Ayrıca myometriumda aromataz enzim aktivitesi olmamasına rağmen, leiomyomların kendilerine ait lokal aromataz enzimleri mevcuttur ve bu enzimleri sayesinde androjenler östrojene dönüşmeye leiomyomun kendi içinde de devam eder ve büyüme gerçekleşir (13).

Östrojen; leiomyom patogeneğinde önemli olduğu düşünülen çeşitli büyüme faktörleri, kollajenler, östrojen ve progesteron reseptörlerinin gen ekspresyonunu artırır (14,15). Leiomyomların kendilerine ait aromataz enzimi sayesinde hücre içindeki androjenler östrojene dönüştürülür ve östrojen reseptörlerine bağlanır, Östrojen proliferasyon ve ekstraselüler matriks oluşumunu artırır. Ayrıca, östrojen düzeylerindeki artış progesteron reseptör gen ekspresyonunu artırır.

Leiomyomlarda progesteron reseptörü A ve B konsantrasyonu normal myometriuma göre daha fazladır (16,17). Progesteron; leiomyomlarda apoptoz, proliferasyon, ekstraselüler matriks oluşumu için genlerin transkripsiyonundan sorumludur (18).

Leiomyomların yönetiminde tedaviyi belirleyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar arasında en önemlileri hastanın semptomları, yaşı ve fertilite isteğidir. Diğer faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir. İdeal leiomyom tedavisinde; semptom ve bulgular kaybolmalı, leiomyom boyutu kalıcı olarak küçültülmeli, fertilite korunmalı veya iyileştirilmeli, hayat kalitesi düzeltilmeli ve uygulanan tedavinin yan etkileri minimal olmalıdır.

Leiomyomların tedavisi medikal, cerrahi ya da radyolojik tedavi olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir. Bu tedaviler Şekil 2'de özetlenmiştir. Burada leiomyomların medikal tedavisine değinilecektir.



Şekil 2. Leiomyomların tedavisi

MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Leiomyomların kendi aromataz enzimi ile androjenleri östrojene çevirmeleri, östrojen ve progesteron reseptörleri içermeleri medikal tedavi yaklaşımını olası kılmaktadır. Güncel medikal tedavilerin tamamı leiomyomların hormon duyarlı olmalarına dayanmaktadır.

Medikal tedavi seçenekleri arasında GnRH analogları, GnRH antagonistleri, aromataz inhibitörleri, selektif progesteron reseptör modülatörleri ve bitkisel tedaviler yer almaktadır.

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) Analogları

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analogları, doğal GnRH'ya benzer sentetik peptidlerdir. GnRH reseptörlerine bağlandıktan sonra gonadotropin sekresyonunu stimüle eder, sonrasında ise desensitizasyona neden olurlar. Sonuç olarak hem östrojen hem progesteron konsantrasyonu postmenopozal seviyelere düşer. GnRH analoglarının hormon seviyelerini azaltmanın yanında vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi parakrin mitojenik anjiojenik faktör ekspresyonunu azaltır (19).

GnRH analoglarının 1999 yılından beri cerrahi öncesi leiomyom tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır (20). GnRH analoglarının kullanıldığı randomize çalışmalarda kanamanın kontrol altına alındığı, aneminin düzeltildiği, leiomyom volümünde 3-6 ay içinde %30-50 küçülme olduğu ve cerrahinin, özellikle histeroskopik rezeksiyonun kolaylaştırıldığı saptanmıştır (20). Kamat ve ark.'nın (21) yayınladığı sistematik derleme ve meta-analizde GnRH analoglarının submüköz leiomyomların histeroskopik rezeksiyonu öncesinde leiomyom

boyutunda anlamlı bir küçülme sağladığı ve cerrahiye kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır.

Tedavinin ilk iki haftasında gonadotropin salınımının stimüle edilmesi nedeniyle flare-up etki ve semptomlarda artış görülebilir. Ancak GnRH analogları ile tedavinin en önemli dezavantajı hipogonadizm, vazomotor semptomlar, vaginal kuruluk, kemik dansitesinde azalma gibi postmenopozal dönemde görülen yan etkilerin ortaya çıkmasıdır. Bu semptomlar nedeniyle uzun dönem kullanımı mümkün değildir; ancak add-back tedavi kullanılarak uzun dönem kullanımı mümkündür. Add-back tedavi opsiyonları progesterinler, östrojen ve progesterin kombinasyonları ve raloksifendir. Bu durumda tartışmalı olan nokta ise add-back tedavinin leiomyom boyutunu nasıl etkileyeceğidir. GnRH analoglarının diğer bir dezavantajı ise kullanım bırakıldıktan sonra leiomyomların 3 ay içinde eski boyutlarına dönmesidir (22).

GnRH Antagonistleri

GnRH antagonistleri, cerrahi öncesi leiomyom tedavisinde FDA onayları olmasa da GnRH analoglarına benzer etki göstermektedir. GnRH analoglarına göre avantajları flare-up etkileri olmaması, reseptörleri hemen bloke etmeleri ve FSH, LH, östradiol ve progesteron seviyelerinde hızlı bir düşüş sağlamalarıdır. Ancak günlük enjeksiyonlar gerektirmesi en büyük dezavantajıdır. Flierman ve ark. (23), semptomatik leiomyomu olan 19 kadına günlük 2 mg subkutan ganireliks uygulaması ve tedavi esnasında uterus ve leiomyom volümü değerlendirilmiştir. Leiomyomda maksimum küçülme için gereken ortalama tedavi süresi 19 gündür. Leiomyom boyutunda maksimum küçülme ultrasonografi ile %42,7, manyetik rezonans görüntüleme ile %29,2 saptanmıştır.

Leiomyom: Medikal tedavi

Uterus volümünde azalma, ultrasonografi ile %46,6, manyetik rezonans görüntüleme ile %25,2 saptanmıştır. On dokuz kadının 8'inde hipoöstrojenik etki nedeniyle yan etkiler görülmüştür. Yan etkiler tedavi kesildikten sonra 1 hafta içinde kaybolmuştur. Felberbaum ve ark. (24), yavaş salınımlı bir GnRH antagonisti olan cetrorelix'in leiomyom tedavisinde kullanılması ile ilgili randomize kontrollü çalışmada preoperatif sadece 16 gün GnRH antagonist kullanımı ile leiomyom boyutunda anlamlı küçülme sağladığını göstermişlerdir. Yazarlar, eğer uzun etkili GnRH antagonistleri mevcut olursa, GnRH analogları yerine GnRH antagonistleri tercih edilmesi gerektiğini öne sürmüştür.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan sitokrom P450 enzimidir. Aromataz inhibitörleri, steroidal inhibitörler (exemestane) ve non-steroidal inhibitörler (anastrozole, letrozole) olarak ikiye ayrılırlar (25). İlk jenerasyon olan steroidal aromataz inhibitörlerinin etkisi genellikle irreversibldir ve nonselektiftir. Nonsteroidal aromataz inhibitörleri ise aromataz enzimini reversibl olarak inhibe eder (26). Anastrozol ve letrozol aromataz enzim aktivitesini %98 oranında inhibe edebilir (25). En önemli avantajları GnRH analogları ile karşılaştırıldığında hipoöstrojenizm semptomlarına neden olmamalarıdır.

Aromataz inhibitörleri premenopozal kadınlarda plazma östradiol seviyelerinde artışa neden olur, bu da leiomyom tedavisi için uygun olmadığını düşündürmektedir. Ancak, daha önce de belirtildiği gibi leiomyomların aromataz enzim aktivitesi olduğundan lokal olarak etki göstermektedirler. Lokal östradiol konsantrasyonu ve büyüme faktörü sentezi azalmaktadır (27).

Varelas ve ark. (28) prospektif çalışmalarında, 39 leiomyomu olan 35 kadına 3 siklus boyunca 1 mg/gün anastrozol uygulaması; leiomyoma volümünde %55,7 azalma, uterus volümünde %29,9 azalma ve hematocrit seviyesinde %11 artış saptanmıştır. Daha büyük olan leiomyomlarda daha fazla küçülme tespit edilmiştir. Hiçbir hastada ciddi yan etki görülmemiştir. Hilario ve ark. (29), semptomatik leiomyomları olan 20 kadına 12 hafta boyunca 1 mg/gün anastrozol uygulaması. Uterus volümünde ortalama %9 küçülme tespit edilmiştir. Menstrüel volümde, menses süresinde ve dismenore şikayetlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Plazma

FSH ve östradiol seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Duhan ve ark. (30) da prospektif çalışmalarında semptomatik leiomyomu olan 30 premenopozal kadında 12 hafta boyunca 2,5 mg/gün letrozol tedavisinin etkisini incelemiştir. On iki haftanın sonunda ortalama leiomyoma boyutunda %52,45 küçülme saptanmıştır. Ayrıca semptomlarda da anlamlı gerileme elde edilmiştir. Lipid profilinde, serum östradiol, progesteron, testosteron, FSH ve LH seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. En sık görülen yan etkiler bulantı ve ateş basmalarıdır.

Parsanezhad ve ark. (27), prospektif randomize çalışmalarında uterus leiomyom volümüne ve hormonal duruma aromataz inhibitörü (letrozol) ile GnRH analogunun (triptorelin) etkisini incelemiştir. Total leiomyom volümünde letrozol ile %45,6 küçülme, triptorelin ile %33,2 küçülme elde edilmiştir. Hormon düzeylerine bakıldığında letrozol kullanan grupta anlamlı değişiklik izlenmezken, triptorelin kullanan grupta anlamlı azalma izlenmiştir.

Sonuç olarak, aromataz inhibitörleri, leiomyom volümünde %50'ye varan küçülme ve semptom kontrolü sağlamaktadır. Leiomyom volümünün kontrolünde GnRH analogları ile eşit etkilidir. Aromataz inhibitörlerinin en önemli dezavantajı foliküler stimülasyona sebep olabilmesi, dolayısıyla gebelik oluşabilme ihtimalidir. Dolayısıyla aromataz inhibitörleri kullanıldığında mutlaka kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Bazı yayınlarda sistemik yan etkiler gösterilmiştir; en sık görülen yan etkiler sıcak basması, kas-iskelet ağrıları, kemik yoğunluğunda azalma ve özellikle uzun dönem kullanım ile birlikte kardiyovasküler risk artışıdır (31).

Aromataz inhibitörlerinin dezavantajlarından biri de etkilerinin geçici olmasıdır; aromataz inhibitörleri kesildikten bir süre sonra leiomyomlar eski boyutuna dönmektedir. Bunun dışında, aromataz inhibitörlerinin meme kanserinde kullanımı ile ilgili yaşanan sıkıntılar, teorik olarak leiomyom tedavisinde kullanırken de görülebilir. Obez hastalarda kullanırken etkisinin azalabileceği ve uzun süreli tedavide tedaviye rezistans gelişebileceği düşünülmektedir (30,31).

Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri

Selektif progesteron reseptör modülatörleri, progesteron reseptörüne bağlanır ve dokunun ve hücrenin özelliklerine göre agonist, antagonist veya mikst etki gösterir.

Leiomyoma: Medical treatment

rir (32). Leiomyom hücre kültürlerinde ulipristal asetat, telapriston asetat veya asoprisnil kullanıldığında hücre proliferasyonunda azalma ve apoptozda artış saptanmıştır (33-35). Progesteronun reseptörüne bağlanmasını engelleyerek, kendileri progesteron reseptörüne bağlanır ve büyüme faktörlerini (IGF-1, EGF, TGF- β 3, VEGF-A ve VEGF-B) azaltır, BCL2 ekspresyonunu azaltır ve KLF11 ve PLIN2 ekspresyonunu artırarak ekstraselüler matris formasyonunu ve proliferasyonunu azaltır, apoptozu artırır. Selektif progesteron reseptör modülatörleri, normal myometriyum hücrelerindeki proliferasyon ve apoptozu etkilememektedir. Hipotalamik-hipofizer-ovaryen aks üzerindeki etkileri ile ovulasyon inhibisyonu ve endometrial progesteron reseptörleri üzerine etki ile amenoreye sebep olurlar. Bazal FSH ve LH seviyeleri etkilenmediğinden, östradiol seviyeleri fizyolojik mid-foliküler seviyelerde (60-150 pg/mL) korunur. Bu sayede de östrojen eksikliği semptomları görülmez.

Selektif progesteron reseptör modülatörleri arasında mifepriston, asoprisnil, ulipristal asetat ve telapriston asetat yer almaktadır. Mifepristonun 2,5-50 mg arasında çeşitli dozları çalışılmış olup, FDA onayı mevcuttur. Üç aylık tedavi ile leiomyom boyutlarında %57 oranında küçülme izlenmiştir (36,37). Mifepriston kullanımı sırasında %14-28 oranında progesteron reseptör modülatörüne bağlı endometrial değişiklikler (progesteron receptor modulator-associated endometrial change, PAEC) ve %4 oranında karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilmektedir (38). Uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi ve ilaç hazırlamanın zor olması en önemli dezavantajlarıdır. Mifepristonun leiomyom tedavisinde kullanımını araştıran Cochrane derlemesinde, 112 kadını içeren 3 çalışmaya derlemeye alınmıştır. Mifepristonun leiomyom ve uterus volümüne etkisi gösterilememiştir. Anormal endometrial histoloji riski plasebo grubuna oranla anlamlı olarak çok yüksektir. Çalışmaların bir tanesinde hayat kalitesinde anlamlı düzelme tespit edilmiştir (39). Yazarlar, sonuç olarak, mifepristonun aşırı kanamayı azalttığını, hayat kalitesini düzelttiğini; ancak leiomyoma volümünü etkilemediğini belirtmiştir. Ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir.

Asoprisnil, doza bağlı şekilde kanama miktarını azaltan bir selektif progesteron reseptör modülatörüdür. 5, 10 ve 25 mg/gün dozlarında sırasıyla kanama miktarını %28,

%64 ve %83 oranında azaltmaktadır (40). Ayrıca 25 mg dozunda leiomyom volümünde %36 küçülme izlenmektedir (41). Yalnızca progesteron antagonisti olarak etki etmekte ve endometriyumda östrojen aktivitesini inhibe etmemektedir (42).

Telapriston asetat da bir selektif progesteron reseptör modülatörüdür; kanama miktarının ve leiomyom ve uterus boyutunu azalttığı gösterilmiştir (43). Ancak; karaciğer toksisitesi nedeniyle klinik çalışmalar durdurulmuş olup daha düşük dozlarda yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Ulipristal Asetat

Progesteron reseptör modülatörleri arasında, çalışmaların en yoğun olarak yapıldığı ve klinik kullanıma girmiş olan molekül ulipristal asetatdır. Ulipristal asetatın, yalnızca kontrasepsiyon için FDA onayı bulursa da, Avrupa ülkelerinde ve Kanada'da 5 mg formunun 3 aylık preoperatif leiomyom tedavisinde onayı bulunmaktadır (42).

Donnez ve ark. (44) yaptıkları prospektif randomize PEARL I çalışmasında, 13 haftalık ulipristal asetat tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmada 96 kadın 5 mg/gün, 98 kadın 10 mg/gün ulipristal asetat, 48 kadın ise plasebo kullanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, 5 mg ve 10 mg ile vakaların %90'ında kanama kontrolünü sağladığı gösterilmiştir. Leiomyom volümündeki değişim 5 mg/gün dozunda %21, 10 mg/gün dozunda %12 olarak saptanmıştır. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı ve meme hassasiyeti olmuştur. GnRH analogları ile ulipristal asetatın karşılaştırıldığı randomize prospektif PEARL-II çalışmasında ise, 307 hasta 13 hafta boyunca 5 mg/gün ulipristal asetat, 10 mg/gün ulipristal veya 3,75 mg/ay leuprolid asetat tedavisine randomize edilmiştir (22). Ulipristal asetat kullanan grupta amenoreye kadar geçen zaman 5-7 gün kadar kısa olup GnRH analoglarına kıyasla daha kısa sürede ve daha fazla oranda kanama kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Leiomyom volümünde küçülme, ulipristal asetat 5 mg kullanan grupta %36, 10 mg kullanan grupta %42 ve leuprolid asetat kullanan grupta %53 saptanmıştır. Aslında GnRH analogları ile leiomyom boyutunda küçülme daha fazla ise de, tedavi kesildikten sonra leiomyom boyutunda geriye dönüş, ulipristal asetat kullanılan kadınlarda daha yavaş olmuştur. Cerrahi yapılmayan hasta grubunda leiomyom volümünde küçülme ulipristal asetat ile 6 ay korunmuştur. Leuprolid asetat ile ise

Leiomyom: Medikal tedavi

son dozdan 1-3 ay sonra büyüme başlamış, 6 ay içinde leiomyom eski boyutuna ulaşmıştır. Leuprolid asetat kullanan grupta anlamlı derecede daha fazla vazomotor semptomlar görülmüştür; ulipristal asetat östradiol seviyesini etkilemediği için vazomotor semptomlar nadirdir ve add-back tedavi ihtiyacı yoktur.

Bu prospektif randomize çalışmalarda yalnızca 13 haftalık ulipristal asetat tedavisi değerlendirilmiştir. Donnez ve ark.'nın (45) ulipristal asetatın 12 haftalık 2 kür uygulandığı, 451 hasta içeren randomize kontrollü çalışmasında, hem 5 mg hem de 10 mg ulipristal asetatın semptomatik leiomyomları olan kadınlarda kanamayı kontrol ettiği, leiomyom ve uterus volümünü azalttığı ve hayat kalitesini düzelttiğini tespit etmişlerdir. İkinci kür tedaviden sonra leiomyom volümünde değişim 5 mg/gün ulipristal asetat kullananlarda %54, 10 mg/gün ulipristal asetat kullananlarda %58 saptanmıştır. Yine Donnez ve ark.'nın (46) uzun dönem tedavinin etkilerini inceleyen PEARL-III prospektif çalışmasında 10 mg/gün ulipristal asetat 2 ay aralıklarla 3 aylık 4 kür şeklinde uygulanmıştır. Her kür ile beraber kanama kontrolünün daha kısa sürede sağlandığı, amenore oranının daha yüksek olduğu ve leiomyoma hacminde daha fazla küçülme olduğu saptanmıştır. Ancak 3 aydan uzun süren tedavinin güvenilir olup olmadığı bilinmemektedir.

Progesteron Reseptör Modülatörüne Bağlı Endometrial Değişiklik (Progesterone Receptor Modulator-Associated Endometrial Change, PAEC)

Mifepriston ve asoprisnilin orta ve uzun-dönem kullanımını ile ilgili (3-6 ay) bazı endişeler ortaya çıkmıştır. 2006 yılında Bethesda'da selektif progesteron reseptör

modülatörleri ile ilgili konsensüs toplantısı yapılmış ve bu preparatların uzun dönem güvenilirlikleri ve endometriumda yarattıkları non-fizyolojik değişiklikler tartışılmıştır (47,48). Bu ilaçların kullanımı ile endometriumda kalınlık artışı ve endometriumda kistik değişiklikler görülmüştür. Özellikle ulipristal asetat kullanımı ile %57-62 vakada kistik glandüler dilatasyon ve kalınlık artışı görülmüş olup tedavi kesildikten sonra 6 ay içinde bu değişiklikler tamamen kaybolmuştur. Ancak Pearl I, II ve III çalışmalarında bu endometrial değişikliklerin klinik endişe yaratmadığı ve tedavi kesildikten sonra regrese olduğu görülmüştür. Kadınların %10-12'sinde endometrial kalınlık 16 mm üzerinde saptanmış ve endometrial biyopsilerinde basit veya kompleks atipi izlenmemiştir (49). Bunun tedavi süresi ile ya da kümülatif doz ile ilişkisi bulunmamıştır. Ulipristal asetat kesildikten sonra progestin verildiğinde endometrial değişikliklerin daha hızlı regrese olmadığı gösterilmiştir (50).

Diğer Tedaviler

Leiomyomların medikal tedavisindeki diğer seçenekler arasında oral kontraseptifler, progestinler, levonorgestrel salınlı rahim içi araç, danazol ve traneksamik asit yer almaktadır (12). Bu ajanların hepsinin ortak özelliği, leiomyomların sebep olduğu kanama miktarını azaltmalarıdır; ancak leiomyom volümünde etkileri yoktur. Her bir ajanın kendi fizyolojik özelliğine göre avantajı ve dezavantajı mevcuttur ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bitkisel Tedaviler

Bitkisel tedaviler Faz-2 klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Yeşil çayın içindeki epigallocatechin gallate

Tablo 2. Leiomyomların semptomatik tedavisinde kullanılan diğer ajanlar

	Avantaj	Dezavantaj	Kanamaya Miktarı	Leiomyom Hacmi
Oral Kontraseptifler	Yeni leiomyom oluşumunu azaltabilir	Yan etkileri (Venöz tromboemboli, MI, stroke vs.)	Azaltır	Etkisi yok
Progestinler	Oral kullanım	Leiomyom hacmini arttırabilir	Azaltır	Etkisi yok
Levonorgestrel salınlı-RIA	Minimal sistemik etkisi mevcut. Uzun süreli kullanılabilir.	Büyük uterus ve kaviteyi bozan leiomyomlarda uygun değil	Azaltır	Etkisi yok
Traneksamik asit	Oral kullanılabilir. Akut kanama kontrolü sağlar.	Leiomyom nekrozuna sekonder ateş ve ağrı yapabilir.	Azaltır	Etkisi yok

Leiomyoma: Medical treatment

maddesi in vitro leiomyom hücrelerinin proliferasyonu engellemekte ve apoptoza neden olmaktadır (51,52). Pirfenidon da fibrozis oluşumunu ve leiomyom proliferasyonunu inhibe etmektedir (53).

Leiomyomların bitkisel tedavileri ile ilgili çalışmaların derlendiği Cochrane sistematik derlemesinde, henüz bitkisel tedavilerin leiomyom tedavisinde yerinin kanıtlanmamış olduğu ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (54).

SONUÇ

Semptomatik leiomyomları olan ve cerrahi tercih etmeyen kadınlarda en uygun tedavi seçeneği selektif progesteron reseptör modülatörleri gibi gözükmektedir. Uzun dönem kesintili kullanımları ile ilgili güvenilir sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Ayrıca cerrahi öncesinde kullanımları ile leiomyom boyutu küçültülerek özellikle histeroskopik cerrahi kolaylaştırılmaktadır. GnRH analogları ve antagonistleri leiomyom volümünü küçültmelerinin yanında vazomotor semptomlara ve uzun dönem kullanımda kemik yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Oral kontraseptifler, progestinler, levonorgestrel salınlı rahim içi araç, traneksamik asit ve danazol gibi tedaviler kanama miktarını azaltmakla birlikte leiomyom volümüne etki etmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Evans P, Brunzell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007;75(10):1503-8.
2. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87(4):725-36. [\[CrossRef\]](#)
3. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):100-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17(6):1424-30. [\[CrossRef\]](#)
5. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS; for the FIGO working group on menstrual disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113(1):3-13. [\[CrossRef\]](#)
6. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):736-40.
7. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011;17(2):242-53. [\[CrossRef\]](#)
8. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011;96(2):412-21. [\[CrossRef\]](#)
9. Malik M, Norian J, McCarthy-Keith D, Britten J, Catherino WH. Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women. *Semin Reprod Med* 2010;28(3):169-79. [\[CrossRef\]](#)
10. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013;34(1):130-62. [\[CrossRef\]](#)
11. Flake GP, Moore AB, Sutton D, Kissling GE, Horton J, Wicker B, et al. The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanis, and reclamation. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:528376. [\[CrossRef\]](#)
12. Moravek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(4):276-83. [\[CrossRef\]](#)
13. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994;78(3):736-43. [\[CrossRef\]](#)
14. Andersen J, DyReyes VM, Barbieri RL, Coachman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *J Soc Gynecol Invest* 1995;2(3):542-51. [\[CrossRef\]](#)
15. Li S, McLachlan JA. Estrogen-associated genes in uterine leiomyoma. *Ann New York Acad Sci* 2001;948:112-20. [\[CrossRef\]](#)
16. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(1):78-85. [\[CrossRef\]](#)
17. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83(11):4092-6. [\[CrossRef\]](#)

18. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999;14(11):2844-50. [\[CrossRef\]](#)
19. Chegini N, Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10(1):21-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000547. [\[CrossRef\]](#)
21. Kamat MS, Kalampokas EE, Kalampokas TE. Use of GnRH analogues pre-operatively for hysteroscopic resection of submucous fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;177:11-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366(5):421-32. [\[CrossRef\]](#)
23. Flierman PA, OberyéJJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005;112(5):638. [\[CrossRef\]](#)
24. Felberbaum RE, Küpker W, Krapp M, Gehl B, Ludwig M, Diedrich K. Preoperative reduction of uterine fibroids in only 16 days by administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrotide). *Reprod Biomed Online* 2001;3(1):14. [\[CrossRef\]](#)
25. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;125(1-2):13-22. [\[CrossRef\]](#)
26. Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug Safety* 1999;21(4):297-309. [\[CrossRef\]](#)
27. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010;93(1):192-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, Makedos GA, Vlassis GD. The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):643-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Hilario SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril* 2009;91(1):240-3. [\[CrossRef\]](#)
30. Duhan N, Madaan S, Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Eur J Obstet, Gynecol Reprod Biol* 2013;171(2):329-32. [\[CrossRef\]](#)
31. Lonning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr Related Cancer* 2013;20(4):R183-201. [\[CrossRef\]](#)
32. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005;11(3):293-307. [\[CrossRef\]](#)
33. Xu Q, Ohara N, Liu J, Nakabayashi K, DeManno D, Chwalisz K, et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil induces endoplasmic reticulum stress in cultured human uterine leiomyoma cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(4):E1002-11. [\[CrossRef\]](#)
34. Chen W, Ohara N, Wang J, Xu Q, Liu J, Morikawa A, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1296-304. [\[CrossRef\]](#)
35. Maruo T, Ohara N, Matsuo H, Xu Q, Chen W, Sitruk-Ware R, et al. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 2007;75(Suppl 6):S99-103. [\[CrossRef\]](#)
36. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993;76(2):513-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Castañeda MC, Hernández AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):1029-36. [\[CrossRef\]](#)
38. Eisinger SH, Fiscella J, Bonfiglio T, Meldrum S, Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146(2):215-8. [\[CrossRef\]](#)
39. Tristan M1, Orozco LJ, Steed A, Ramirez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD007687.

Leiomyoma: Medical treatment

40. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007;87(6):1399-12. [\[CrossRef\]](#)
41. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S, et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93(12):4664-71. [\[CrossRef\]](#)
42. Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, Sulpizio AC, Stanley TB, Wu C, et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Mol Endocrinol* 2007;21(5):1066-81. [\[CrossRef\]](#)
43. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011;96(5):1175-89. [\[CrossRef\]](#)
44. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366(5):409-20. [\[CrossRef\]](#)
45. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103(2):519-27. [\[CrossRef\]](#)
46. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016;105(1):165-73. [\[CrossRef\]](#)
47. Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, Eisinger SH, Fiscella K. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone. *Hum Pathol* 2011;42(7):947-53. [\[CrossRef\]](#)
48. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008;21(5):591-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(6):556-69. [\[CrossRef\]](#)
50. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101(6):1565-73.e1-18.
51. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Antiproliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin gallate on human leiomyoma cells. *Fertil Steril* 2009;94(5):1887-93. [\[CrossRef\]](#)
52. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, et al. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):289.e1-9. [\[CrossRef\]](#)
53. Lee BS, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):219-23. [\[CrossRef\]](#)
54. Liu JP, Yang H, Xia Y, Cardini F. Herbal preparations for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD005292. [\[CrossRef\]](#)