

CAMA YUMRUK ATAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE HAVA KOŞULLARI İLE İLİŞKİSİ

Demographic Characteristics of Punching Glass Patients' and Related to Weather Conditions

Oğuz EROĞLU¹, Orhan Murat KOÇAK², Figen COŞKUN¹, Turgut DENİZ¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, KIRIKKALE

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, KIRIKKALE

ÖZ

Giriş: Eski çağlardan beri hava koşullarının insan davranışları üzerinde etkisi olduğuna inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlardan dolayı, bu etki halen popülerliğini koruyan bir tartışma konusudur. Cama yumruk atma eylemi, ani gelişen, dürtüsel bir kendine zarar verme davranışıdır; hava koşullarının yanında altta yatan birçok sebeple ilişkilendirilebilir. Bu çalışma cama yumruk atma sebebiyle acil servise başvuran hastaların demografik özelliklerini ve hava koşullarından etkilenip etkilenmediğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 01.Ocak.2013 ile 31.Aralık.2014 tarihleri arasında "Cama yumruk atma" eylemi sonucu acil servise başvuran hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Hava koşullarına ait veriler Türkiye Cumhuriyeti Orman ve Su İşleri Bakanlığı Meteoroloji Genel Müdürlüğü'nden alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 69 hasta dahil edildi. Çalışma grubunun %82.6'sı (n=57) erkek, % 81.2'si (n=56) bekar, % 27.5'si (n=19) üniversite öğrencisi, % 15.9'u (n=11) işsiz, %73.9'unda (n=51) yaralanma dominant elde, %37.7'sinin (n=26) kan alkol testi pozitif, %14.5'inde (n=10) ise önceden tanısı konmuş psikiyatrik hastalık mevcut idi. Cama yumruk atma sebebiyle başvuran hastaların olay günü veya olaydan bir gün önceki hava koşullarından etkilenmediği ancak etiyolojik faktörlerin bir kısmının hava koşulları ile ilişkisi olduğu saptandı.

Sonuç: Cama yumruk atma eylemi pek çok sebeple ilişkilidir. Bu eylemin gelişimi, yalnızca hava koşullarındaki değişikliklerle açıklanamaz; ancak bazı olguların hava koşullarındaki değişikliklerden etkilendiği, özellikle hava sıcaklığı veya basınç gibi değişkenlerin bu eylemi tetiklediği söylenebilir.

ABSTRACT

Introduction: Since ancient times, it is believed that weather conditions have an impact on human behavior. The studies obtained different results because, this effect is a matter of debate retains the current popularity. Glass punching is a sudden, impulsive self-destructive behavior. In addition to weather conditions, it can be related to many underlying causes. This study was carried out to investigate the demographic features and related to weather conditions of patients who visited to the emergency department due to glass punching.

Material and Methods: Our work was performed with patients who applied to emergency service due to glass punching between 01 January 2013 and 31 December 2014 retrospectively. Weather data were taken from the Turkish State Meteorological Service.

Results: Sixty-nine patients were included in the study. Characteristics of the patients in the study group as follows: 82.6% (n=57) were male, 81.2% (n=56) were single, 27.5% (n=19) university students, 15.9% (n= 11) were unemployed, 73.9 % (n=51) the injury was dominant hand, 37.7% (n=26) of the blood alcohol test was positive, 14.5% (n=10) had a previously diagnosed psychiatric disorder.

Conclusion: Punching glass is related to many reasons. The development of this action can not be explained only by changes in weather conditions. However, it can be said that some patients are affected by changes in weather conditions, especially variables such as air temperature or pressure.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, cama yumruk atma, hava koşulları

Keywords: Emergency room, punching glass, weather conditions



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Oğuz EROĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D., 71450. Yahşıhan/KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon: 0318 3575192

E-posta: oguzeroğlu@kku.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 02.02.2017 Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2017

GİRİŞ

Hipokrat'tan beri insan fizyolojisinin ve ruh halinin hava koşullarından etkilendiği düşünölmektedir (1). Ancak bu konuda elde edilen bilimsel sonuçlar arasındaki uyumsuzluk nedeniyle, hava koşulları ile insan davranışları arasındaki etkileşim halen güncelliğini koruyan popüler bir tartışmadır (2,3). Günlük hava sıcaklığı, nem miktarı, rüzgâr hızı, artan veya azalan atmosferik hava basıncı gibi hava durumundaki değişikliklerin insan davranışlarını etkilediği, özellikle travma ve şiddetle ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, farklı travma çeşitleri, şiddet içerikli suçlar (cinayet, tecavüz, soygun, hırsızlık, yaralama, darp vb.) veya intihar girişimi (kendini asma, kendini vurma, yüksekten atlama ve suda boğulma) sonucu hastaneye kabul edilen hastaların hava koşulları ile ilişkisi olduğu rapor edilmiştir (4-8). Psikiyatri alanında yapılan çalışmalarda bu etkileşimi destekleyici niteliktedir ve mevsimsel değişikliklerin affektif bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluk gibi bazı psikiyatrik hastalıkların klinik gidişini etkilediği gösterilmiştir (9-11). Sadece psikiyatri alanında değil farklı klinik dallara ait hastalıkların da gelişim süreçleri hava koşullarıyla ilişkilendirilmiştir. İnme, miyokard infarktı, romatizma gibi hastalıklar bu değişikliklerden etkilenen hastalıklara örnek olarak gösterilebilir (12-14).

El yaralanmaları endüstriyel yaralanmalar, rutin ev işleri, kişisel hobilerle uğraşma veya trafik kazaları sonucu istemsiz olarak gelişebildiği gibi, bilinçli olarak cama veya duvara yumruk atma sonucu da gelişebilir (15). İstemli olarak gelişen kendine zarar verme davranışları çok farklı süreçlerde ortaya çıkabilir. Cama yumruk atma (CYA) eylemi sonucu kendine zarar verme, sosyodemografik özellikler, ekonomik durum, alkol ve madde kötüye kullanımı veya psikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir (16-20).

Literatürde hava koşullarının veya mevsimsel değişikliklerin, birbirinden farklı şiddet davranışı veya suç çeşitleri üzerindeki etkisini gösteren çalışmalar

mevcut olmasına rağmen, CYA eylemi gerçekleştiren hastalar üzerindeki etkisiyle ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı CYA sebebiyle acil servise başvuran hastaların demografik özelliklerini ve olay günü veya olaydan bir gün önceki hava koşullarından etkilenip etkilenmediğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (No:19/03) alındıktan sonra; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Acil Servisi'ne 01 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında CYA eylemi sonucu başvuran hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

Verilerin toplanması

KÜTF hastane otomasyon sisteminde ve arşivinde kayıtları bulunan hastaların dosyalarına ulaşılmış ve bunlar içinde istemli olarak cama yumruk atma eylemi gerçekleştiren ve kayıtları tam olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Meteorolojik Parametreler

Meteorolojik veriler (Günlük sıcaklık, nem miktarı, rüzgâr hızı, atmosferik basınç, yağış miktarı, gün ışığı süresi vb.) Türkiye Cumhuriyeti Orman ve Su İşleri Bakanlığı Meteoroloji Genel Müdürlüğü'nden (22.05.2015 tarih ve 1850 sayılı yazı) alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Tüm verilerin istatistiğinde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. CYA davranışında bulunan olguların başvurduğu günler ile hiç başvurunun olmadığı günlere ait hava koşulları arasındaki fark, her bir hava koşulu ayrı ayrı bağımlı değişken olarak (günlük ortalama sıcaklık, atmosferik basınç, nem miktarı ve rüzgâr hızı) Student *t*-testi ile karşılaştırılmıştır. Sosyodemografik faktörler (yaş, cinsiyet, ekonomik durum, alkol kullanımı, psikiyatrik hastalık varlığı vb.) ile olay günü ve olaydan bir gün öncesi hava koşullarının CYA eylemi üzerinde etkisi olup olmadığını saptamak için Binary Regresyon Analizi yapılmıştır. Hava şartlarındaki değişiklikler ile CYA davranışı arasındaki

ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak analiz edilmiştir.

BUGULAR

Çalışmamız sırasında hastane bilgisayar otomasyon ve arşiv kayıtlarından 82 hastaya ulaşıldı. Verileri tam olmayan 13 hasta dışlanarak, 69 hasta ile çalışma sonlandırıldı. Çalışma grubunun yaş ortalaması 24.48 ± 7.59 , yaş aralığı ise 9-46 yıl idi. Çalışma grubunun %82.6'sı (n=57) erkek, % 81.2'si (n=56) bekâr, % 27.5'si (n=19) üniversite öğrencisi, % 15.9'u (n=11) işsiz, %73.9'unda (n=51) yaralanma dominant elde, %37.7'sinin (n=26) kan alkol testi pozitif, %14.5'inde (n=10) ise daha önceden tanısı konmuş en az bir psikiyatrik hastalık mevcut idi (Tablo 1, 2).

Tablo 1: Cama yumruk atma sebebiyle başvuran hastaların demografik verileri

Demografik özellik	n	%	n		%
			erkek	kadın	
Cinsiyet	57	82.6	12	17.4	
			evli	bekar	
Medeni Durum	12	17.4	57	82.6	
			sağ	sol	
Yaralanan taraf	51	73.9	18	26.1	
Dominant taraf	51	73.9	18	26.1	
			evet	hayır	
Psikiyatrik hastalık varlığı	10	14.5	59	85.5	
Olay anında alkol alımı	26	37.7	43	62.3	

CYA eylemi ile olay günü veya olaydan bir gün önceki hava koşulları (Ortalama sıcaklık, atmosferik basınç, nem miktarı ve rüzgâr hızı) arasındaki ilişki incelendiğinde, CYA eyleminin gerçekleştiği gün veya bir gün önceki hava koşullarının, CYA olayının hiç

olmadığı günlere ait hava koşulları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 2: Cama yumruk atma sebebiyle başvuran hastaların ekonomik durumları

Ekonomik durum	n	%
Çalışan	13	18.8
Serbest meslek	9	13.1
Üniversite öğrencisi	19	27.5
Ortaöğretim öğrencisi	16	23.2

CYA hastalar demografik özelliklerine göre ayrı ayrı gruplandırılıp, Binary Regresyon analizi yapılarak incelendiğinde, hava koşulları ile CYA eyleminin etiolojisinde yer alan faktörler arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. CYA sebebiyle acil servise başvuran hastaların medeni durumu (Evli veya bekâr) ile olay günü hava koşullarının arasındaki ilişki incelendiğinde, olay günü ortalama hava sıcaklığı ($P=0.033$; B değeri: 0.284) ve atmosferik basınç değerleri ($P=0.031$; B değeri: 0.381) ile medeni durum arasında ilişki olduğu ve bu ilişkinin özellikle medeni hali bekâr olanlarda CYA eylemini arttırdığı tespit edilmiştir.

CYA hastalar, ekonomik durum açısından (işsiz veya sabit geliri olmayanlar ile çalışan veya sabit geliri olanlar) gruplandırılıp incelendiğinde, olay günü ortalama sıcaklık ile ekonomik durum arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişki işsiz veya sabit geliri olmayan grupta belirgindir. Olay günü hava sıcaklığı artışı, özellikle işsiz veya sabit geliri olmayanlarda CYA eyleminde artışa sebep olmuştur ($p=0.037$; B değeri: 0,152).

Çalışma grubundaki hastalar, psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan şeklinde gruplandırılıp, hava koşulları ile ilişkisi incelendiğinde; CYA eyleminin olduğu gün atmosferik basınç değişikliğinin özellikle psikiyatrik hastalık sahibi olmayan hasta grubunda CYA eylemini arttırdığı tespit edilmiştir ($P=0.039$; B değeri: 0.231).

Çalışma grubundaki hastalardaki hastalar “Cinsiyet” faktörü ve “Olay anında alkollü olup olmama” açısından gruplandırılıp, hava koşulları ile ilişkisi incelendiğinde; CYA eylemi ile cinsiyet veya olay anında alkol alımı arasında ilişki saptanamamıştır ($P>0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 24.48 ± 7.59 , %82.6’sı erkek, %15.9’unun işsiz olduğunu tespit ettik. Bokhari ve Stirrat’ın CYA sonucu yaralanan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada erkek cinsiyetin oranı %90, yaş ortalaması 25 iken, çalışmaya katılanlar arasındaki işsizlik oranı %56 olarak bulunmuştur (17). Özen ve ark.’nın çalışmasında ise yaş ortalaması 25.9, hastaların %92’si erkek ve %36’sının işsiz olduğu tespit edilmiştir (20). Cinsiyet, yaş ortalaması açısından bakıldığında sonuçlarımız diğer iki çalışmayla benzerdir ve bu sonuca ulaşılması şaşırtıcı değildir. Çünkü psikiyatride “Aralıklı patlayıcı bozukluk” olarak da tarif edilen, öfke dürtüsünün önüne geçememe sonucu fiziksel şiddette başvurma ve kendi kendini yaralayarak zarar verme davranışı erkek cinsiyette, özellikle de genç erişkin erkeklerde kadınlara oranla çok daha sık izlenmektedir (16,21). İşsizlik oranına ait sonuçlar ise, diğer iki çalışmadan farklı olarak daha düşük oranda bulunmuştur. Bunun sebebi çalışmamıza dâhil edilen hastalar içinde öğrenci sayısının ($n=35$; Orta öğretim öğrencisi ($n=16$), üniversite öğrencisi ($n=19$)) yüksek olması ile açıklanabilir. Çalışmamızı yaptığımız KÜTF hastanesi, üniversite kampüs sahasına çok yakın olduğu için herhangi yaralanma veya medikal acil sebebiyle tedavi olmak amacıyla öğrencilerin ilk olarak başvurdukları sağlık merkezidir. Mesleki değerlendirme açısından kendini “öğrenci” olarak niteleyenlerin ekonomik durumu, kendini “işsiz” olarak ifade edenlerden farklıdır. Her ne kadar “öğrenci” olmak bir meslek kabul edilmese de ekonomik ihtiyaçları bir aile, akraba, özel sektör, vakıf veya devlet kurumu tarafından karşılanmaktadır ve sabit bir gelirleri olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızdaki hastaların %73.9’unda dominant el yaralanması gerçekleşmiştir. Kaza sonucu olmayan (Kesici-delici aletle yapılan saldırıyı savunma veya el üzerine kesici cisim düşmesi gibi) el yaralanmalarında dominant olmayan tarafın yaralanması daha sık izlenirken, CYA veya duvara yumruk atma eylemi sonucu kendi kendini yaralayan hastalarda ise dominant el yaralanması daha sık izlenmektedir (22,23). Bizim verilerimiz de bu sonuçları desteklemektedir.

Alkol ve/veya madde kullanımı varlığı ya da psikiyatrik hastalık sebebiyle takip edilen hastalarda şiddet veya şiddete bağlı suç ve travma oranları daha yüksektir. Trybus ve ark.’nın çalışmasında travmatik el yaralanmaları ile alkol kullanımı arasındaki bu ilişki gösterilmiş, özellikle evde alkol alımı sonrası travmatik el yaralanmaların daha çok izlendiği rapor edilmiştir (16). Çalışmamızdaki hastaların olay anında tespit edilen alkol kullanımı %37.7 olmasına rağmen, CYA eylemi ile alkol alımı arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bunun sebebini ülkemizde alkol kullanımının hem dini hem de kültürel açıdan hoş karşılanmaması olarak açıklanabilir. Bu konuda elde ettiğimiz sonuçlar, yurt dışında yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olmasa da Şahin ve ark.’nın ülkemizde yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdir (19).

Alkol ve/veya madde kullanımının yanında herhangi bir psikiyatrik hastalık sahibi olmakta el yaralanmaları ile ilişkili başka bir risk faktördür. Çalışmamızdaki hastaların %14.5’inin daha önce tanısı konmuş en az bir psikiyatrik hastalık (depresyon ve anksiyete bozukluğu) sebebiyle tedavi aldığı tespit edilmiştir. Travma sonucu üst ekstremitte yaralanması olan hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda bizim sonuçlarımızı destekleyicidir. Jeanmonod ve ark.’nın yaptığı çalışmada, duvara yumruk atma sonucu kendini yaralayan hastalarda genel popülasyona oranla daha fazla psikiyatrik hastalık olduğu bildirilmiştir (24). Grunert ve Hennigar’ın farklı zamanlarda yaptıkları çalışmalarda bu psikiyatrik hastalıklar tanımlanmış,

anksiyete bozukluğu, depresyon gibi ön planda olan hastalıklara ek olarak, neredeyse yarısında post travmatikstress bozukluğu olduğu gösterilmiştir (25-27). Mendelson ve ark.'ı ise bir adım daha ileri giderek kendi kendini yaralama sonucu gelişen travmalardaki psikiyatrik bileşenleri açıklamaya çalışmış ve özellikle panik bozukluk, depresyon, kişilik bozukluğu gibi hastalığı olanlarda algılama ve yargılama yeteneğinin bozulduğunu ve uygun olanı seçmede yetersizlik olduğunu belirtmişlerdir (18). Sadece psikiyatrik hastalık varlığı değil, kin, öfke ve acı çekme gibi unsurlar da CYA eylemi ile iç içedir. Johnson ve ark.'nın çalışmasında bu tarz ruh hali içindeki kişilerde problem çözme ve iletişim becerisi azaldığı, ayrıca dürtüsel öfke davranışlarının daha sık izlendiğı rapor edilmiştir (28,29). Çalışmamızda CYA eylemi sebebiyle başvuran hastaların psikiyatrik hastalık sahibi olup olmasının, bu eylemi gerçekleştirme süreci ile ilişkisi olmadığını tespit ettik. Ancak bu sonuca ulaşmamızı sağlayan hasta sayısı (n=14) çok azdı. Bu sebeple yapılacak daha geniş hasta sayılı çalışmaları ile diğer çalışmalarla benzer sonuçlara ulaşılacağını düşünmekteyiz.

Hava koşullarında (sıcaklık, nem miktarı, rüzgâr hızı, atmosferik basınç gibi) oluşan günlük değişikliklerin insan davranışlarını direk veya dolaylı olarak etkilediğı, özellikle travma ve şiddetle ilgili suçları etkilediğini destekleyen birçok çalışma vardır (4-8). Çalışmamızda olay günü veya olaydan bir gün önceki hava koşulları ile CYA eylemi arasında ilişki olmadığını tespit ettik. CYA eylemi, bazen çevreye korku salma, bazen kendini koruma, bazen de özdoyum sağlama güdüleri ile ilişkilidir ve ortaya çıkışları genellikle plansız, ani ve patlar tarzdadır (30,31). Kişi, CYA olayı sonrası gerçekleşecek travma ve yaralanma miktarını önceden hesaplamaz ve olayın sonuçlarını düşünmez (20). Bu sebeple elde ettiğimiz verilerin aslında önceden tahmin ettiğimiz bir sonucu desteklediğini; yani, CYA eylemi sonucu acil servise başvuran hastaların bu eylemlerini daha önceden veya olay günü planlayarak yapmadığını, dürtüsel veya durumsal olarak gerçekleştirdiklerini söyleyebiliriz.

Hava koşullarındaki değişikliklerin insan ruh hali ve davranışları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda, günlük nem miktarı, atmosferik basınç, rüzgar hızı veya yağış miktarı gibi değişkenler daha az irdelenmiş; özellikle günlük hava sıcaklığındaki değişiklikler üzerine yoğunlaşmıştır. Her ne kadar çalışmamızın sonuçları hava koşullarındaki değişikliklerin CYA eylemini direk olarak etkilemediğini gösterse de hastalar kendi içinde sosyodemografik özelliklerine göre ayrı ayrı gruplara ayrılarak incelendiğinde, hava koşulları ile CYA eyleminin altında yatan etiyolojik sebepler arasında ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Şöyle ki, CYA eylemi gerçekleştiren hastalar medeni durumlarına göre "Evli veya bekâr" olarak ayrılarak değerlendirildiğinde, medeni durumu "Bekâr" olanların hem olay günü ortalama sıcaklıktan hem de olay günü ortalama atmosferik basınçtan etkilendiğı ve evli olanlara göre daha yüksek oranda CYA eylemi gerçekleştirildiğı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar evli insanların problem çözme becerisinin, bekârlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (32). Evlilik her ne kadar beraberinde başka sorunlar ve sorumluluklar getirirse de bu sorunların üzerinden gelebilmek bireylerde problem çözme becerisini arttıracak ve farklı konular hakkında deneyim kazanılmasını sağlayacaktır (33). Ayrıca evli insanlar, bekârlarla karşılaştırıldığında ikili ilişkiler açısından daha aktif ve paylaşımcıdır. Bunun yanında evlilikle beraber oluşan düzenli hayat ve ev ortamına bağlılık evli insanları sokaktan veya sokağın getirdiğı birtakım tehlikelerden uzak tutacaktır da denilebilir. Konuya hava koşullarının etkisi üzerinden baktığımızda ise günlük sıcaklık artışının birçok çalışmada şiddet ve travma ile ilişkilendirildiğini görmekteyiz. Michel ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada hastane acil servislerine kabul edilen travma hastaları ve yerel polis departmanına ait suç verileri gözden geçirilmiş; tüm total travmatik yaralanmaların, planlı yaralama ve adam öldürme suçlarının sayısı ile hava sıcaklığındaki artış arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (8). Uluslararası yapılan başka çalışmalarda da hava sıcaklığındaki artış ile travma oranlarındaki artış

arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirtilmiş ve bu sonuç desteklenmiştir (34-36). Günlük basınç değişikliklerinin etkisi ile ilgili çalışmalarda ise düşük barometrik basınç durumu ile acil servise başvuran psikiyatri vakası sayısı, şiddet içerikli davranış ve suçlardaki artış arasında ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu ilişkinin sadece acil servise yapılan başvuru miktarını arttırdığı, psikiyatri kliniğine yatırılarak takip edilen hasta sayısı üzerine etkisi olmadığı da belirtilmiştir (37). Yağış türü ve miktarı, nem düzeyi ve rüzgar hızı gibi diğer hava koşulları değişkenleri de insan ruh hali ve davranışlarını çeşitli yönlerde etkileyebilmektedir. Bu değişkenler üzerindeki çalışmaların sayısı daha az olmakla birlikte travma ve şiddet içerikli suçları etkilediği bilinmektedir. Michel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada günlük kar yağışı veya yağmur miktarı ile suç gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu ve özellikle yağış miktarı arttıkça suç oranında azalma olduğu rapor edilmiştir. Tüm bu çalışmaların aksine Leichesten'da yapılan bir başka çalışma ise hiçbir hava koşulunun insan davranışları ve travma gelişimi üzerine etkisi olmadığını belirtmiştir (38).

CYA eylemi gibi suikid girişimi de kendi kendine zarar verme eyleminin bir başka çeşididir. Kurokouchi ve ark.'nın çeşitli suikid girişimleri (Kendini asma, yüksekten atlama, suda boğulma) ile hava koşulları arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, havadaki nem miktarı ile suikid girişimi arasında zayıf pozitif bir ilişki saptanmışken, atmosferik basınç ile negatif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (39). Bulbena ve ark.'nın İspanya'da yaptığı bir çalışmada yöreye özgü ılık "Poniente rüzgarının şiddeti ve yönünün, acil servise başvuran anksiyete ve panik atak olgularının sayısında artışa sebep olduğu vurgulanmışken, başka bir çalışmada ise travma veya suç oranları ile rüzgar hızı arasındaki ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (2,8). Bizim çalışmamızda günlük yağmur miktarı, nem düzeyi ve rüzgâr hızının CYA eylemi etiyojisinde yer alan faktörlerle ilişkisi olmadığını; ancak, ortalama sıcaklık ve atmosferik basınç artışının özellikle medeni

durumu bekâr olanlarda CYA eylemi açısından risk oluşturduğunu tespit ettik.

Şüphesiz ki, CYA sonucu gelişen travmatik aciller altta yatan birçok sebeple birlikte değerlendirilmesi gereken ve sadece meteorolojik koşullardaki değişikliklerle açıklanamayacak olgulardır. Ancak yine de bazı olgularda hava koşullarındaki değişiklikler, özellikle sıcaklık ve basınç artışı psikiyatrik davranış veya eylemi tetikleyici faktör olabilir. Çalışmamız, hava koşullarındaki değişiklikler ile kendine zarar verme davranışı arasındaki ilişkiyi göstermek için gelecekte yapılacak çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barker A, Hawton K, Fagg J, Jennison C. Seasonal and weather factors in parasuicide. Br J Psychiatry. 1994; 165(3): 375-80.
2. Bulbena A, Pailhez G, Acena R, et al. Panic anxiety under the weather? Int J Biometeorol. 2005; 49(4): 238-43.
3. Keller MC, Fredrickson BL, Ybarra O, et al. A warm heart and a clear head. The contingent effects of weather on mood and cognition. Psychol Sci. 2005; 16(9): 724-31.
4. Anderson CA. "Heat and violence." Current directions in psychological science. 2001; 10(1): 33-8.
5. Kieltyka J, Kucybala K, Crandall M. Ecologic factors relating to firearm injuries and gun violence in Chicago. J Forensic Leg Med. 2016; 37: 87-90.
6. Vyssoki B, Praschak-Rieder N, Sonneck G, et al. Effects of sunshine on suicide rates. Compr Psychiatry. 2012; 53(5): 535-9.
7. Sivarajasingam V, Corcoran J, Jones D, Ware A, Shepherd J. Relations between violence, calendar events and ambient conditions. Injury. 2004; 35(5): 467-73.

8. Michel SJ, Wang H, Selvarajah S, et al. Investigating the relationship between weather and violence in Baltimore, Maryland, USA. *Injury*. 2016; 47(1): 272-6.
9. Gupta S, Murray RM. The relationship of environmental temperature to the incidence and outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1992; 160: 788-92.
10. Symonds RL, Williams P. Seasonal variation in the incidence of mania. *Br J Psychiatry*. 1976; 129: 45-8.
11. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press. 1990: 541-74.

PROTECTIVE EFFECTS OF SYSTEMIC PIRACETAM TREATMENT ON TESTICULAR TORSION/DETORSION DAMAGE IN RATS: A DOSE-RESPONSE STUDY

*Ratlarda Sistemik Pirasetam Tedavisinin Testis Torsiyon/Detorsiyon Hasarında Koruyucu
Etkileri: Doz Bağımlı Çalışma*

Devrim TUĞLU¹, Ercan YUVANC¹, Fatih BAL¹, Erdal YILMAZ¹, Pınar ATASOY²,
Üçler KISA³, Ertan BATİSLAM¹

¹ Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Urology, KIRIKKALE

² Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, KIRIKKALE

³ Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, KIRIKKALE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: The aim of the present study was to determine the preventive effects of piracetam on testes against to oxidative damage which induced by ischemia/reperfusion.

Material and Methods: The rats randomly divided to 4 groups. Group 1 was considered as control/sham, Group 2 was I/R (Ischemia/Reperfusion), Group 3 was piracetam (250 mg/kg; i.p.) + I/R and Group 4 was piracetam (500 mg/kg; i.p.) + I/R. Piracetam was given intraperitoneally (i.p) after 60 mins of testicular torsion. In all 4 groups, the ipsilateral (left testis) and contralateral testes (right testis) of rats were excised 6 hours after beginning of the procedure.

Results: Piracetam administration significantly increased total antioxidant capacity and decreased oxidative stress index. There was no statistically difference according to Johnsen's scoring system among the groups in the ipsilateral or contralateral testes.

Conclusion: Piracetam administration decreased oxidative damage which induced by ischemia/reperfusion in testes via increasing antioxidant activity and decreasing oxidative stress scores. However, the treatment was not induced alteration in histopathological examination and spermatogenesis scores.

Amaç: Çalışmamızda amacımız, testiste iskemi/reperfüzyon (I/R) etkisi ile oluşan oksidatif hasar üzerine pirasetamın koruyucu etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup 1= sham (kontrol), Grup 2=I/R (iskemi/reperfüzyon), Grup 3=I/R+pirasetam (250 mg/kg; i.p.) ve Grup 4=I/R+pirasetam (500 mg/kg; i.p.). Pirasetam intraperitoneal yolla testis torsiyonunu takiben 60. dakikada verilmiştir. Her 4 grupta işlemin başlangıcından 6 saat sonra ipsilateral sol testis ve kontralateral sağ testisler çıkarılmıştır.

Bulgular: Pirasetam uygulaması total antioksidan kapasiteyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırırken, oksidatif stres indeks oranını da istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. İpsilateral ve kontralateral testis grupları arasında Johnsen skorlama sistemine göre istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Pirasetam uygulaması, testislerde iskemi reperfüzyon ile oluşan oksidatif hasarı antioksidan kapasiteyi arttırarak ve oksidatif stres skorlarını düşürerek azaltmıştır; ancak, histopatolojik incelemede ve spermatogenes skorlarında bir değişime neden olmamıştır.

Keywords: Antioxidant, piracetam, testes, torsion/detorsion

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, pirasetam, testis, torsiyon/detorsiyon



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Devrim TUĞLU

Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Urology, Yahsihan, 71100, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone: +90 318 3335000-5439

E-mail: devrimtuglu@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 23.01.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 14.04.2017

INTRODUCTION

Torsion of testes is a serious urologic surgical emergencies that leads to ischemia of testes therefore surgery is generally needed to restore blood circulation (1). The ischemic damage due to testicular torsion and the reperfusion injury after detorsion causes a number of structural and biochemical changes in the tissue that lead to the emergent status which need to be managed urgently. Torsion is the cause for an ischemic injury in the testicular parenchym whereas detorsion is leading to reperfusion and is associated with cellular damage by causing biochemical and structural changes in the testicular tissue. Studies have shown that oxygen free radicals are responsible in the ischemia-reperfusion injury and may cause harmful effects by disrupting the structural elements of the tissue. Determination of applicable antioxidant agents in order to use with the operation to protect the testicles from I/R damage, is a practically meaningful objective (2). It has been declared that piracetam may have cytoprotective, antihypoxic, antioxidant properties and may reduce the consumption of oxygen in the mitochondria by inhibiting lipid peroxidation of free radicals (3-5).

Piracetam is a nootropic agent used in neurological sciences because of its rheological, anti-thrombotic, and neuro-protective properties (6). After proving of its influence on improving micro-circulation, the area of usage for this drug extended (7).

The purpose of the present study was to investigate the anti-oxidant properties of systemic piracetam administration on ipsilateral/contralateral testes after ischemia in a rat design of testicular torsion and detorsion (T/D).

MATERIALS AND METHODS

The mentioned design accepted by Ankara Training and Research Hospital local ethics committee (Protocol Number: 314/2014). Wistar albino male rats weighing

range 250-300 g and 6-month-old were used in the study. Rats were anaesthetised by injection of a mixture (1/4: v/v) of xylazine (10 mg/kg) + ketamine (90 mg/kg) intramuscularly for general anesthesia.

Experimental groups

The rats randomly divided to 4 groups:

For Group 1 (sham, control) (n=8), the left testicles of the rats were reached by scrotal cut and dissection. After dissection the incisions were closed with 5/0 silk sutures without implementation any process.

For Group 2 (I/R) (n=8), the left testicles of the rats were reached by scrotal cut and dissection. The left testis of each rat was torsed 720° counter-clockwise and sutured to scrotum wall with 5/0 silk. The incisions were sutured with 5/0 silk where the left testicles remain torsed. The testis was detorsed after 4 hours of torsion. The scrotum was again sutured with 5/0 silk. Not any treatment was administered.

For Group 3 (I/R + Piracetam 250 mg/kg) (n=8), additionally to the design performed in group 2, 250 mg/kg of Piracetam was applied intraperitoneally (i.p) to each rat 30 min. before detorsion.

For Group 4 (I/R+ Piracetam 500 mg/kg) (n=8), additionally to the design performed in group 2, 500 mg/kg of Piracetam was applied i.p. to each rat 30 min. before detorsion.

In all 4 groups, six hours after beginning of the design, the ipsilateral (Left testis) (L) and contralateral testes (Right testis) (R) of rats were extracted for histologic investigation and biochemical evaluations.

Histopathologic Investigation

Initially, testis tissues were placed into a fixative and embedded in paraffin, routinely and cut into sections with a microtome and stained with haematoxylin and eosin. All testicular histology was evaluated under a light microscope with camera attachment (Olympus DP 71; Olympus, Tokyo, Japan). Histological patterns in

seminiferous tubuli were graded using the Johnsen's score. This score details the conservation of spermatogenesis, on a scale from 1 to 10, with respect to the lack or being of the primary cell types staged in order of maturity. A Johnsen's score of 9 or 10 remarks regular histology, a score of 8 indicates hypospematogenesis, a score of 3-7 mentions maturation interception, a score of 2 implies germinal cell aplasia, and a score of 1 demonstrates tubular fibrosis (8) (Table 1). The germinal epithelia of at least 50 tubules was evaluated for each testis, and score was determined using Johnsen's mean testicular biopsy score (MTBS) criteria (8). Histologic evaluations were performed by an experienced pathologist.

Biochemical Evaluation

Frozen testis samples which were stored frozen at -80 °C, were used for the analysis.

Assessment of Total Antioxidant Capacity (TAC): TAC level was calculated in mmol Trolox equivalent/L using an automated measurement method (9).

Assessment of Total Oxidant Status (TOS): TOS level was calculated in $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L using an automated measurement method (10).

Computation of Oxidative stress index (OSI): OSI value was indicated the TOS/TAC ratio value. To calculate, the unit of TAC, mmol Trolox equivalent/L, was transformed to $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$, and OSI was measured as: $\text{OSI} = [(\text{TOS}, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / (\text{TAC}, \mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100]$ (10).

Statistical Analysis

All statistical examination was carried out using SPSS version 15.0 (SPSS; Chicago, IL, USA). All normally data were presented as mean \pm standard deviation (SD) and non-normally separated info were defined as

median (25-75%). Student t and One way ANOVA test with Bonferroni adjustment were used for comparing normally distributed data. Diversities in measured factors between groups were resolved with a nonparametric test (Kruskal–Wallis). Dual comparisons among the groups displaying considerable values were measured with a Mann–Whitney U test. Subsequently, the relation between these parameters was evaluated using linear regression analysis (Backward). These distinctions were accepted significant when possibility was less than 0,05.

RESULTS

Biochemical Results

The tissue TAC levels in both torsioned and detorsioned testicles of Group 3 and Group 4 were statistically ($P < 0.001$) higher than those of Group 2 (I / R) (Table 2-3). The tissue TOS levels in both torsioned and detorsioned testicles of Group 3 and Group 4 were not significantly different than those in Group 2. The tissue OSI levels in both the torsioned and contralateral testicles of Group 3 and Group 4 were statistically lower than in Group 2 ($P < 0.001$) (Tables 2 and 3).

Histological Results

Histopathological changes were not observed in Group 1 (Figure 1). Johnsen's testicular biopsy score in both torsioned and contralateral testicles of Group 2, histopathologically demonstrated deterioration, desquamation, disarrangement in germinal cell, interstitial edema, capillary blockage and hemorrhage and in Groups 3 and 4. These histopathological changes were similar compared to Group 2 (Figure 2,3,4). There is no statistically change observed in Johnsen's scoring system among Groups 2, 3 and 4 (Table 4).

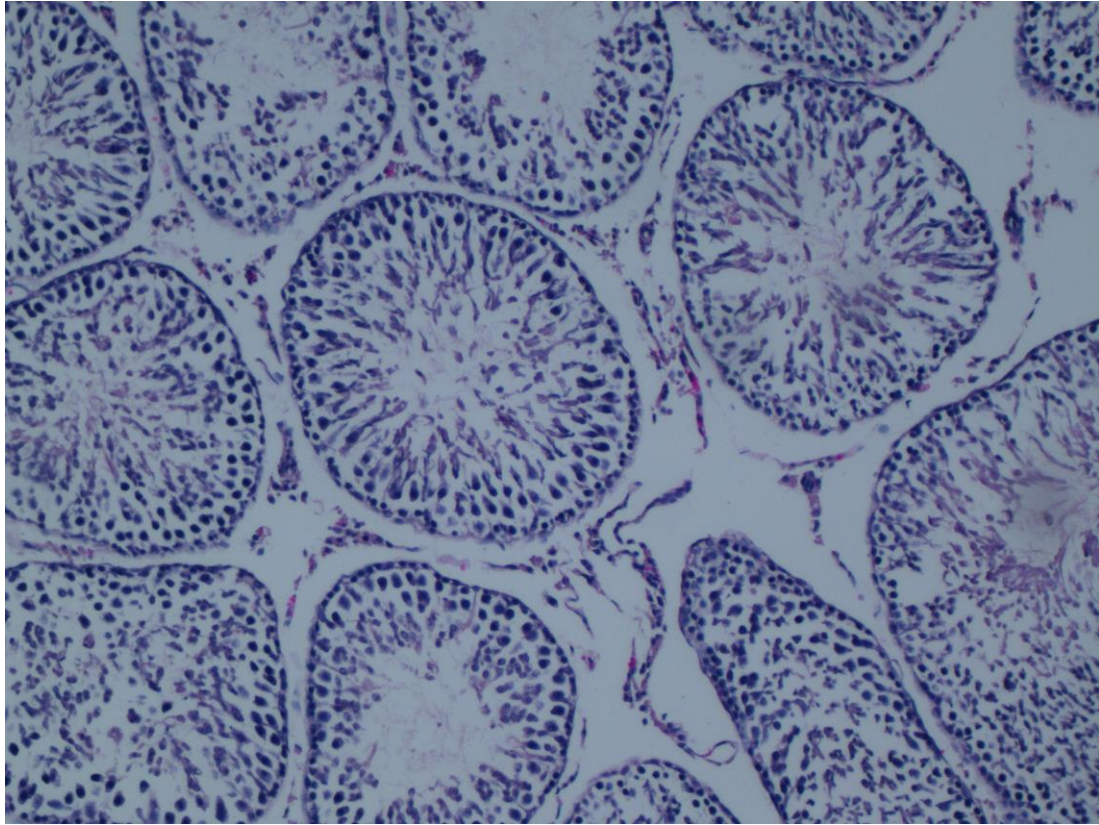


Figure 1. Group 1. Define normal seminiferous tubules. H&E, reduced from x100. Photomicrograph show left testes.

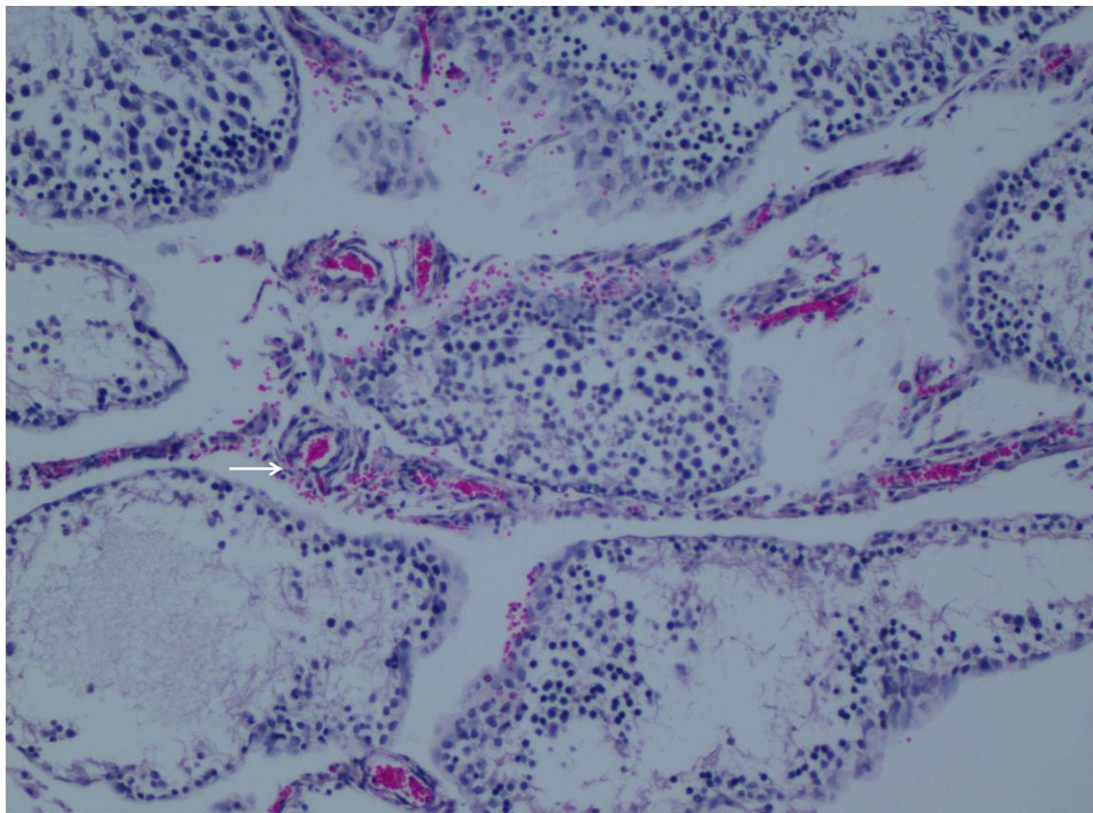


Figure 2. Group 2. Define interstitial edema, hemorrhage(arrow) and less distinct seminiferous tubule borders. H&E x100). Photomicrograph show left testes.

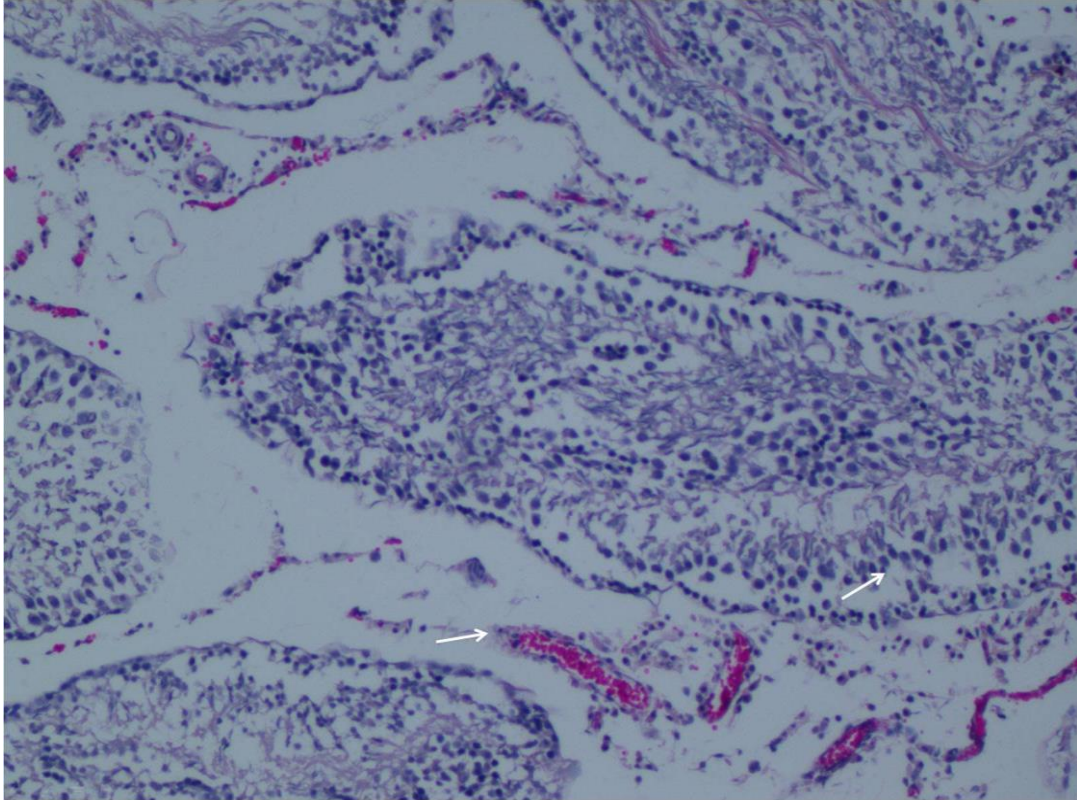


Figure 3. Piracetam 250 mg/kg group 3. Define reduced edema, hemorrhage(arrow) and well organized germ cells(arrow). (H&E x100). Photomicrograph show left testes.

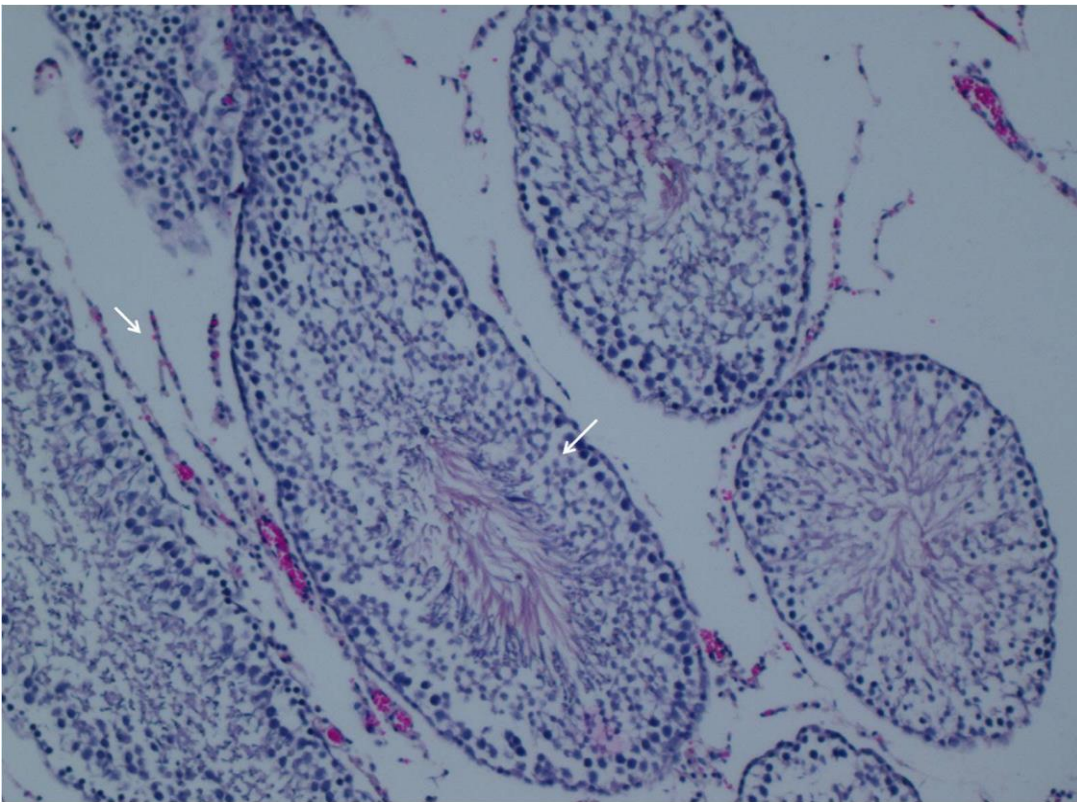


Figure 4. Piracetam 500 mg/kg group 4. Define reduced edema, hemorrhage(arrow) and well organized germ cells(arrow). (H&E x100). Photomicrograph show left testes.

Table 1: Modified Johnsen score system

Johnsen score	Description
10	Full spermatogenesis
9	Slightly impaired spermatogenesis, many late spermatids, disorganized epithelium
8	Less than five spermatozoa per tubule, few late spermatids
7	No spermatozoa, no late spermatids, many early spermatids
6	No spermatozoa, no late spermatids, few early spermatids
5	No spermatozoa or spermatids, many spermatocytes
4	No spermatozoa or spermatids, few spermatocytes
3	Spermatogonia only
2	No germinal cells, Sertoli cells only
1	No seminiferous epithelium

Table 2: Torsion group; Kruskal Wallis Test, Median (25-75%), $P < 0.001$

	Group 1 (n= 8)	Group 2 (n = 8)	Group 3 (n= 8)	Group 4 (n= 8)	<i>P</i> (Kruskal Wallis)
TAC (nmol Trolox Equiv. per mg protein)	1.80 (0.82-4.74)	1.01 (0.27-2.19)	8.54 (6.52-1.49)	9.8 (8.7-10.6)	<0.001
TOS (nmol H ₂ O ₂ Equiv. per mg protein)	1.64 (0.48-2.77)	1.14 (0.72-3.25)	1.33 (0.56-2.10)	1.85 (1.43-2.40)	NS
OSI (arbitrary unit)	1.35 (0.40-1.77)	0.97 (0.68-3.30)	0.17 (0.08-0.22)	0.19 (0.15-0.22)	<0.001

NS=Statistically non significant

Values are mean±SD. OSI= oxidative stress index; TAC=total antioxidant capacity; TOS=total oxidative status.

Table 3: Detorsion Group; Kruskal Wallis Test, Median (%25-%75), $P < 0.001$

	Group 1R (n= 8)	Group 2R (n = 8)	Group 3R (n= 8)	Group 4R (n= 8)	<i>P</i> (KruskaleWallis)
TAC (nmol Trolox Equiv. per mg protein)	1.80 (0.82-4.74)	1.24 (0.40-2.16)	10.53 (8.34-11.56)	11.22 (10.36-12.34)	<0.001
TOS (nmol H ₂ O ₂ Equiv. per mg protein)	1.64 (0.48-2.77)	1.72 (1.62-2.88)	1.52 (0.74-2.25)	2.00 (1.32-3.34)	NS
OSI (arbitrary unit)	1.35 (0.40-1.77)	1.09 (0.78-7.27)	0.15 (0.06-0.22)	0.14 (0.12-0.26)	<0.001

NS=Statistically non significant

Values are mean±SD. OSI= oxidative stress index; TAC=total antioxidant capacity; TOS=total oxidative status.

Table 4: Degrees of some histopathological lesions of testicular sections of rats in all groups

Parameters	Group 1 (n = 8)	Group 2 (n = 8)	Group 3 (n = 8)	Group 4 (n = 8)	Group 2R (n = 8)	Group 3R (n = 8)	Group 4R (n = 8)
Desquamation in germinal cells	ND	+++	++	++	+	+	+
Disorganisation in germinal cells	ND	++	++	+	+	+	+
Degeneration in germinal cells	ND	++	++	++	+	+	+
Haemorrhage	ND	++	++	++	+	+	+
Interstitial oedema and capillary congestion	ND	++	++	++	+	+	+
Reduction in germinal cell counts	ND	+++	+++	++	+	+	+

[mild (+), moderate (++) , severe (+++)]

DISCUSSION

Torsion of testes is a surgical emergencies and must be treated quickly. Protracted torsion results to testicular ischemia and elevated grades of oxidative stress in the torsioned testes related with NO and hydrogen peroxide production, elevated lipid peroxide formation, iso-prostane accretion, anti-oxidant enzyme consumption and elevated rates of mitochondria associated apoptosis in the germline (11). Even in shorter time periods of ischemia e.g. <3 hours can cause to an elevated grades of oxidative stress, degradation of testicular glutathione status and the consequent reduction of spermatogenesis. Therefore, we consisted a 4 hours torsion model rotating left testis 720 degree counterclockwise to create a strong testicular injury.

Notably, the grade of peroxidative injury recognized in testicular tissue enhances ensuing detorsion, demonstrating the causation of reperfusion damage (12). The widespread opinion that testicular injury induced by a temporary ischemia is consolidated with oxidative stress is supported by the quick induction of lipid peroxidation and the companion compression of endogenous antioxidant function e.g. catalase, SOD and glutathione peroxidase (13). On the other hand, the

tissue damage excited by I/R can be effectively mitigated by pre-therapy with exogenic antioxidants such as garlic extract, resveratrol, selenium, phenethyl ester caffeic acid and L-carnitine (13-15).

Piracetam, a nootropic drug, has been already used for neurological, neuropsychiatric, and neurosurgical disorders (6, 7, 16-18). Piracetam was first used by Rosillon D et al. in an empirical reconstructive operation and was reported that systemic administration advanced the viability of the distal part of the flap (19). Similarly, Tuncer S et al. demonstrated that systemic piracetam therapy increases survival of flaps, decreases necrosis deals, and raises vascular endothelial growth factor expression (20). Horvath B et al. have shown that piracetam is a oxygen free radical (OFR) exterminator (17). In yet different report, it was demonstrated that piracetam proceeds as an antioxidant by balancing cellular walls and developing membrane renovating capability (21).

Oxidative stress, resulting in an instability among the formation of OFR and antioxidant capacity, directs to injury of biologic macro-molecules and deterioration of regular metabolism (22). Oxidative stress in the texture consigns to increased production of OFR and/or attenuation of antioxidant defensive scheme. OFR can

assault the poly-unsaturated fatty acids in the biologic walls and cause free radical chain reactions, catalyzing to the increment of lipid peroxidation (23). The procedures utilized for the definition of oxidative stress are usually of board variety. A frequently enjoyed and lightly discoverable exponent for the serum antioxidative and oxidant qualities are the TAC and TOS (9,10). In our study, TAC, TOS and OSI parameters and histopathological changes were examined to evaluate the antioxidant capacity of two different doses of Piracetam in a model of testicular torsion.

In testes, MTBS is utilized to define histopathologic injury. It is attributed on the estimation of advancing degeneration of the germinal epithelium (8). When the structure of the testicle was investigated, it was noticed that the histologic aspect of tissues of Group 1 was usual.

Our results revealed that the biochemical TAC and OSI levels in both the torsioned and detorsioned testis were statistically significant, where the biochemical TOS level in both the torsioned and detorsioned testis were not statistically significant. We noticed significantly decreased OSI and improved TAC with the application of Piracetam, which could partially be depended to the agent's antioxidative and free-radical scavenging preoperties. On the other hand our histopathologic results did not show the changes on the tissue level. This may be associated with the application dose or tissue relation of the drug or the method. Various models may be used in order to determine the effects on histopathological level.

According to our findings, the different application form and duration of piracetam may cause histopathological improvement and further studies are necessary in order to show the apparent effects. Further studies should investigate different administration methods, different doses and different duration of Piracetam.

In conclusion, piracetam therapy increased antioxidant activity and decreased oxidative stress scores in testicular samples. However, it did not cause alteration in histopathological examination and spermatogenesis scores.

REFERENCES

1. Williamson RC. The continuing conundrum of testicular torsion. *Br J Surg.* 1985; 72: 509-10.
2. Beheshtian A, Salmasi AH, Payabvash S, et al. Protective effects of sildenafil administration on testicular torsion/detorsion damage in rats. *World J Urol.* 2008; 26: 197-202.
3. Gukasov VM, Rasulov MM, Efuni SN, Kaplan EIa, Smiriagina VI. Characteristics of the antihypoxic action of piracetam. *Biull Eksp Biol Med.* 1987; 103: 683-5.
4. Tortiglione A, Minale M, Pignataro G, Amoroso S, DiRenzo G, Annunziato L. The 2-oxopyrrolidinacetamide piracetam reduces infarct brain volume induced by permanent middle cerebral artery occlusion in male rats. *Neuropharmacology.* 2002; 43: 427-33.
5. Rauca C, Jantze H, Krug M. Does fucose or piracetam modify the effect of hypoxia preconditioning against pentylenetetrazol-induced seizures? *Brain Res.* 2000; 13; 187-90.
6. Hanon E, Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure.* 2001; 10(4): 287-93.
7. Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, Righetti E. Piracetam in acute stroke: a systematic review. *J Neurol.* 2000; 247(4): 263-6.
8. Johnsen SG. Testicular biopsy score count-a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results of 335 hypogonadal males. *Hormones.* 1970; 1: 2-25.

9. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37: 112-9.
10. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1103-11.
11. Lysiak JJ, Zheng S, Woodson R, Turner TT. Caspase 9 dependent pathway to murine germ cell apoptosis: Mediation by oxidative stress, BAX, and caspase 2. *Cell Tissue Res.* 2007; 328: 411-49.
12. Guimaraes SB, Aragao AA, Santos JM, Kimura Ode S, Barbosa PH, Vasconcelos PR. Oxidative stress induced by torsion of the spermatic cord in young rats. *Acta Cir Bras.* 2007; 22: 30-3.
13. Avlan D, Erdogan K, Cimen B, Dusmez Apa D, Cinel I, Aksoyek S. The protective effect of selenium on ipsilateral and contralateral testes in testicular reperfusion injury. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21: 274-8.
14. Uguralp S, Usta U, Mizrak B. Resveratrol may reduce apoptosis of rat testicular germ cells after experimental testicular torsion. *Eur J Pediatr Surg.* 2005; 15: 333-6.
15. Dokmeci D, Inan M, Basaran UN, et al. Protective effect of L-carnitine on testicular ischaemia/reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct.* 2007; 25: 611-8.
16. Unal S, Ozmen S, Demir Y, et al. The effect of gradually increased blood flow on ischemia-reperfusion injury. *Ann Plast Surg.* 2001; 47(4): 412-6.
17. Horvath B, Marton Z, Halmosi R, et al. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine. *Clin Neuropharmacol.* 2002; 25(1): 37-42.
18. Bick RL. In-vivo platelet inhibition by piracetam. *Lancet.* 1979; 2(8145): 752-3.
19. Rossillon D, Vanwyck R, Bayet B, Calteux N, De Coninck A. The action of piracetam in ischaemic flaps. *Br J Plast Surg.* 1987; 40(5): 459-66.
20. Tuncer S, Ayhan S, Findikcioglu K, Ergun H, Tuncer I. Effect of systemic piracetam treatment on flap survival and vascular endothelial growth factor expression after ischemia-reperfusion injury. *J Reconstr Microsurg.* 2011; 27: 409-18.
21. Nalbandian RM, Henry RL, Burek CL, et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam. *Am J Hematol.* 1983, 15(2): 147-51.
22. Trevisan M, Browne R, Ram M, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol.* 2001; 154(4): 348-56.
23. Zhu YJ, Zeng T, Zhu YB, et al. Effects of acrylamide on the nervous tissue antioxidant system and sciatic nerve electrophysiology in the rat. *Neurochem Res.* 2008; 33(11): 2310-7.

KAN KÜLTÜR ŞİŞE SAYISI UYGUNLUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

Investigation of Suitability of Number of Blood Culture Bottles

**Birgül KAÇMAZ¹, Serdar GÜL¹, Okan ÇALIŞKAN¹, Dilek KILIÇ¹,
Ergin AYAŞLIOĞLU¹, Sedat KAYGUSUZ¹**

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., KIRIKKALE

*Bu araştırma 5. EKMUD Bilimsel Platformu 01-04 Nisan 2015 Çeşme Sheraton Otel İzmir’de poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

Giriş: Kan dolaşımı enfeksiyonlarının saptanabilmesi için, kan kültürü alınması gereklidir. Kan kültürleri şişe sayısı ile üreme oranları arasında kanıtlanmış bir ilişki mevcuttur. Rehberler 24 saatlik süre içinde iki ila dört şişe kan kültürü alınmasını önermişlerdir. Bu çalışmada kan kültür şişelerinin sayılarının uygunluğu araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında yürütülmüştür. Mart 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında gelen her hastaya ait kan kültür şişelerinin sayısı değerlendirilmiştir. Rehberlere dayanarak 2 ila 4 kan kültür şişesi uygun olarak düşünülmüştür. Kan kültürleri hastaların Cerrahi veya Dahili kliniklere başvurmalarına göre iki gruba ayrılmıştır. Verilerin analizi için SPSS 15.0 programı, grupların karşılaştırılması içinde ki kare testi kullanılmıştır ve $P<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma süresi boyunca laboratuvarımıza 621 hastaya ait, toplam 1095 kan kültür şişesi gönderilmiştir. 435 hastanın uygun sayıda (2-4) kan kültür şişesine sahip olduğu bulunmuştur. 185 hastada sadece 1, bir hastada ise 4’ten fazla kan kültür şişesinin gönderildiği saptanmıştır. Uygunsuz alım oranları Cerrahi klinikler için %34.4 (66/192), Dahili klinikler için %27.9 (120/429) olarak saptanmıştır ($P=0.107$).

Sonuç: Her hastane uygun kan kültür şişesi oranlarını araştırmalı ve buna göre gerekli eğitim programlarını yürütmelidir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, kan kültürü, şişe sayısı

ABSTRACT

Introduction: In order to detect blood stream infections, blood cultures are essential. There is a proven relation between the number of blood cultures and growing rates. Guidelines offer that 2 to 4 blood cultures should be obtained over a 24 hours period. The aim of this study was to examine the investigation of suitability of number of blood culture bottles.

Material and Methods: The study was conducted in Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory of Kırıkkale University Faculty of Medicine. The number of blood cultures obtained from each hospitalized and admitted patients to our laboratory were evaluated from March 2013 to March 2014. In accordance with guidelines, 2 to 4 blood cultures were accepted as appropriate. Blood cultures were divided into two groups according to admission from internal diseases clinics or surgical clinics. SPSS 15.0 program was used for data analysis and chi-square test was used to compare the groups. $P<0.05$ was accepted as significant.

Results: During the study period, 1095 blood cultures from 621 patients had been admitted to our laboratory. 192 patients were staying in surgical clinics and 429 were in internal diseases clinics. 435 patients had suitable number (2-4) of blood cultures. While a single blood culture was obtained from 185 patients, more than 4 cultures were obtained from 1 patient. Unsuitable number of blood cultures was 66 in surgical clinics and 120 in internal diseases clinics ($p=0.107$).

Conclusion: According to our results all hospitals should detect their suitability of number of blood cultures and education programs should be conducted accordingly.

Keywords: Infection, blood culture, number of bottle

GİRİŞ



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Birgül KAÇMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon: 0318 3573000

E-posta: kacmazbirgul@mynet.com

Geliş Tarihi / Received: 12.01.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2017

Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda, mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak için erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Bu nedenle ateşli hastalarda etken olan patojen bakteriyi saptamak için kan kültürü alınmalıdır (1-3). Kan kültürlerinde üremeyi etkileyen faktörlerden bazıları kan kültür şişesine konulan kan miktarı, kan kültür şişe sayısı, kan kültürünün alınma zamanı ve alındığı yerdir (4-6). Yapılan çalışmalarda alınan kan kültürü sayısı ve şişeye konulan kan miktarı arttıkça mikroorganizmaların üretilme oranının da arttığı gösterilmiştir (7-10). Tek şişe kan kültürü alımları ile bakteremi ve kontaminasyon ayırımı yapılamayacağı için bu yaklaşım önerilmemektedir (11). Bu nedenle kan kültürü uygulama kılavuzları 24 saatlik süre içinde 2 ila 4 şişe kan kültürü alınmasını önermiştir (11,12).

Bu çalışmada bir yıl boyunca çeşitli kliniklerde yatan hastalardan alınan laboratuvarımıza gönderilen kan kültür şişelerinin sayısal uygunluğu araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında, 24 saat süresince laboratuvarımıza gelen her hastaya ait kan kültür şişelerinin sayısı değerlendirilmiştir. Çalışmaya kalıcı kateteri olmayan, kateter enfeksiyonu düşünülmeyen erişkin hastalar alınmıştır. Rehberlere dayanarak 24 saatlik süre içinde ardışık alınan 2 ve 4 kan kültür şişesi uygun, 1 ve 4'ten fazla sayıda şişe uygunsuz olarak düşünülmüştür (9-12). Veriler Cerrahi ve Dahili klinikler olarak biriktirilmiştir. Klinikler arası istatistiksel karşılaştırmada SPSS 15.0 programı ve ki kare testi kullanılmıştır ve $P<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BUGULAR

Çalışma süresi boyunca laboratuvarımıza 429 tanesi Dahili, 192 tanesi Cerrahi kliniklerden olmak üzere toplam 621 hastaya ait, toplam 1095 kan kültür şişesi gönderilmiştir. Uygun sayıda kan kültür şişesine sahip olan hasta sayısı 435 (%70) olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların 409'unda iki, 17'sinde üç, dokuzunda dört şişe kan kültürü alınmıştır. Kan kültür şişe sayısı uygun olan hastaların 309 tanesi Dahili, 126 tanesi Cerrahi kliniklerden gönderilmiştir.

Hastaların 186 (%30)'sından ise uygunsuz kan kültür şişesi gönderilmiştir. Ayrıca, 185 hastada sadece tek, bir hastada beş kan kültür şişesinin gönderildiği saptanmıştır.

Uygunsuz alımların 120 tanesinin Dahili, 66 tanesinin Cerrahi kliniklerden olduğu anlaşılmıştır. Uygunsuz alımlarda Cerrahi klinikler ile Dahili klinikler karşılaştırıldığında oranlar arasında fark gözlenmemiştir (Tablo 1) ($p=0.107$).

Tablo 1: Kliniklere göre kan kültür şişelerinin uygun olan- olmayanların sayı ve oranları

	Uygun olan (%) *	Uygun olmayan (%) *	Toplam
Dahili klinikler	309 (72)	120 (28)	429
Cerrahi klinikler	126 (66)	66 (34)	192
Toplam	435 (70)	186 (30)	621

*sadır yüzdesi

TARTIŞMA

Erişkinlerde kan kültürü alımlarında yıllardır kabul edilen ve önerilen uygun yaklaşım, 24 saatlik süre içinde en az 2-4 şişe kan kültürü alınmasıdır (9-12). Washington ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada 80 bakteremik hastanın kan kültür şişe sayılarını değerlendirdikleri çalışmalarında, 1 kan kültürü ile 64 hastanın (%80), 2 kan kültürü ile 70 hastanın (%88) ve 3 kan kültürü ile 79 hastanın (%99) bakteremisini tespit etmişlerdir. Seksen hastanın 99'unun bakteremisini saptamak için 3 kan kültür şişesinin gerekli olduğunu vurgulamışlardır (13). Weinstein ve ark.'ları da bu çalışmaya benzer olarak, 282 bakteremik erişkin hastanın 1 kan kültürü ile 258'inin (%91.5), 2 kan kültürü ile 280'inin (%99.3) patojen bakterisini saptamışlardır. Her iki çalışmada da kan kültür şişe sayısının artması ile bakteri saptama oranlarının arttığı belirtilmiştir (14).

Ülkemizde 2013 yılında yayımlanan "kan kültürü uygulama kılavuzu"nda, ateşli erişkin hastalarda 24 saatlik süre içinde 2-4 şişe kan kültürü alınması önerilmiştir (12). Bu çalışmada, fakültemiz hastanesinde %70 oranında kan kültürüne uygun, %30 oranında kan kültürüne uygun olmayan alımların olduğu saptanmıştır. Uygunsuz alımların 185 hastada sadece 1 olduğu, 1 hastada ise 5 kan kültür şişesinin gönderildiği tespit edilmiştir. Bu uygunsuzluk oranı kan kültürü alan sağlık personelinin bu konuda yeterli bilgiye sahip olmamasından, iş gücü yoğunluğundan ve hastanelerde yeterli miktarda kan kültür şişesi alımlarının yapılamamasından kaynaklanıyor olabilir. Bir şişe kan kültürü alınması kontaminasyon ve bakteremiye ayırt edemediği için önerilmektedir. Aşırı kan kültürü alımı (5 ve daha fazlası) ise artan maliyet, gereksiz iş gücü ve nosokomial anemiye neden olabilir. Yapılan çalışmalarda fazla sayıda kan kültür alımlarının en sık sebebi yeni septik atak, ateşin devamlılığı ve lökositoz olduğu gösterilmiştir (6).

Vitrat-Hincky ve ark.'larının yaptıkları kan kültürü şişe sayısı uygunluğunun araştırıldığı bir çalışmada 118 ateşli hasta değerlendirilmiş, uygun bulunan oranının %45 olduğu rapor edilmiştir (15).

Sonuç olarak, her hastanenin uygun kan kültür şişesi oranlarını araştırması ve kurum içi eğitim seminerlerinin verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bearman GM, Wenzel RP. Bacteremias: a leading cause of death. Arch Med Res. 2005; 36: 646-59.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004; 39: 309-17.
3. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. Ann Intern Med. 1990; 113: 495-500.
4. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis. 2004; 38: 1724-30.
5. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 157-63.
6. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev. 1997; 10: 444-65.
7. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Laboratory and epidemiologic observations. Rev Infect Dis. 1983; 5: 35-53.

8. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 103: 444-65.
9. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1724-30.
10. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 3546-8.
11. Dargère S, Parienti JJ, Roupie E, et al. UBC study group. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 11: 920-7.
12. Kan kültürü uygulama kılavuzu. Ed. Ahmet Başustaoglu. Ankara 2013.
13. Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50: 91-8.
14. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis.* 1983; 5: 35-53.
15. Vitrat-Hincky V, François P, Labarère J, Recule C, Stahl JP, Pavese P. Appropriateness of blood culture testing parameter in routine practice. Results from a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 533-9.

EXAMINATION OF OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN EXPERIMENTAL MESENTERIC ISCHEMIA MODEL

Oksidatif Stres Parametrelerinin Deneysel Mezenterik İskemi Modelinde Değerlendirilmesi

Özğür TATLI¹, Yunus KARACA¹, Ahmet ALVER², Ahmet MENTEŞE², Esin YULUĞ³,
Mücahit GÜNAYDIN⁴, Aynur ŞAHİN¹, Umut ERYİĞİT¹, Samad Shams VAHDADİ⁵,
Ali AYGÜN⁶

¹ Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, TRABZON2

² Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, TRABZON

³ Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, TRABZON

⁴ Giresun University, Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, GİRESUN

⁵ Tabriz University of Medical Science, Emergency Medicine, Center /IRAN

⁶ Ordu University, Department of Emergency Medicine, ORDU

ABSTRACT

Objective: In order to determine the diagnostic value of plasma protein carbonyl, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) and malondialdehyde (MDA) in the diagnosis of acute mesenteric ischemia (AMI).

Material and Methods: In this randomized, controlled experimental study, 30 mature female Sprague-Dawley rats were divided into six groups. Groups 1, 3 and 5 were control groups undergoing laparotomy only. Groups 2, 4 and 6 were mesenteric ischemia groups undergoing laparotomy and superior mesenteric artery ligation. Blood and tissue samples were sampled at 30 minutes (groups 1 and 2), 2 hours (groups 3 and 4) and 6 hours (groups 5 and 6) after surgical procedures.

Results: The difference between the ischemia and control groups in terms of histopathological injury at 30 min was statistically significant ($p=0.007$). Histopathological injury increased over time in the ischemia groups. Histopathological injury was significantly greater in the ischemia groups compared to the control groups (at both 2 and 6 hours) ($P=0.002$ and $P=0.006$). No statistically significant difference was observed when the control and ischemia groups were assessed in terms of the oxidative stress parameters plasma protein carbonyl, MDA, TAS, TOS or OSI.

Conclusion: On the basis of the results from this experimental mesenteric ischemia model, while histopathological injury levels differed significantly among the groups, plasma protein carbonyl and other markers of oxidative stress such as MDA, TAS, TOS and OSI levels, did not differ statistically significant between the ischemia and control groups.

Keywords: *Experimental model, mesenteric ischemia, oxidative markers*

ÖZ

Amaç: Akut mezenterik iskemide (AMI) tanısında, protein karbonil, total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI) ve malondialdehit (MDA) düzeylerini belirlemek.

Gereç ve Yöntemler: Bu randomize kontrollü deneysel çalışmada 30 erişkin dişi Sprague-Dawley türü rat 6 grupta incelendi. Grup 1, 3 ve 5 yalnızca laparotomi uygulanan kontrol grubuydu. Grup 2, 4 ve 6 ise hem laparotomi yapılan hem de superior mezenter arteri bağlanan gruptu. 30. dakikada (Grup 1 ve 2), 2. saatte (Grup 3 ve 4) ve 6. saatte (Grup 5 ve 6) cerrahi işlemler sonrası ratlardan kan ve doku örnekleri alındı.

Bulgular: İskemi ve kontrol grupları arasında 30. dakikada histopatolojik hasar farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.007$). İskemi gruplarında histopatolojik hasarın zamanla arttığı görüldü. İskemi gruplarında kontrol gruplarına göre (Hem 2. saatin sonunda, hemde 6. saatin sonunda) histopatolojik hasar anlamlı derecede fazlaydı ($P=0.002$, $P=0.006$). Kontrol ve iskemide grupları arasındaki ilişki oksidatif stres parametrelerinden plazma protein karbonil, MDA, TAS, TOS ve OSI ile değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüdü.

Sonuç: Bu deneysel mezenter iskemide elde edilen sonuçlara göre, gruplar arasında histopatolojik hasar farkı anlamlı olmasına rağmen, plazma protein karbonil ve oksidatif stresin diğer göstergelerinden MDA, TAS, TOS ve OSI seviyelerinin iskemide ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: *Deneysel model, mesenterik iskemide, oksidatif markör*



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Özğür TATLI

Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, TRABZON, TÜRKİYE

Phone: +90 505 5634877

E-mail: dr.ozgurtatli@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 15.02.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 14.04.2017

INTRODUCTION

Acute mesenteric ischemia (AMI) is a rare indication for emergency surgery and remains a highly fatal disease (70% mortality rate) despite improvements in diagnostic and therapeutic methods (1). Early diagnosis of AMI is difficult, and plain abdominal X-ray, abdominal ultrasonography and computerized tomography scan results are often normal, especially in the early stages, although these can be used to rule out other diagnoses (1, 2). Angiography of the mesenteric arteries is the most reliable diagnostic method in AMI. However, other laboratory methods for early diagnosis of AMI are needed due to the difficult access, high costs and loss of time inherent in this technique (2). Different serum biomarkers may have a role to play in the early diagnosis of AMI, but none is sufficiently accurate and individually reliable (3).

Free radicals and other oxidants are normal products of aerobic metabolism. Free radicals are always present in biological systems. These affect lipids by increasing lipid peroxidation. Peroxidation leads to the formation of toxic metabolites such as malondialdehyde (MDA) (4). Total antioxidant status (TAS) reflects the organism's total antioxidant defense capacity. TAS and plasma total oxidative status (TOS) are potentially useful biochemical parameters for estimating an organism's oxidative status (5). The oxidative stress index (OSI), the ratio of TOS to TAS, is also an indicator of oxidative stress (6). Protein carbonyls are the marker of protein oxidation (7). An increased level of protein carbonyl has been observed in many diseases, such as Alzheimer's, diabetes, inflammatory bowel disease and arthritis (8-12).

This study was intended to investigate plasma protein carbonyl and other oxidative stress parameters such as TAS, TOS and OSI, and tissue and plasma MDA levels in an experimental AMI model.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

This was an experimental, randomized, controlled and non-blinded animal study. The protocol was approved by the Local Ethics Committee (No. 2013/11).

Selection of subjects and study protocol

Thirty mature female Sprague-Dawley rats (8 weeks old, weighing 250 g to 300 g) were used for the study. The animals were kept in steel cages until the day of the study at a room temperature of 22 °C and were maintained on a 12:12-h light-dark illumination cycle with access to food and water *ad libitum*. These rats were only used in this experiment. For the last 12 hours before the experiment, they were given only water.

Following a 12-hour fasting period, intramuscular ketamine (50 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg) were administered for general anesthesia. All rats were cannulated with a 24-gauge venous cannula from the left femoral vein and infused with saline at 4 mL/kg/hour. Respiratory rate, oxygen saturation and body temperatures were constantly monitored. The abdominal sites of all subjects in all groups were shaved and cleaned using 10% povidone iodine. Laparotomy was performed through a midline incision. The superior mesenteric artery was ligated, and aorta bifurcation was performed with a bulldog clamp. Thereafter, the abdominal wall and the peritoneum were sutured using 2/0 silk.

Rats in Group 1 underwent laparotomy only, and blood and tissue samples were collected after 30 min. Rats in Group 2 underwent laparotomy, and the superior mesenteric artery was also ligated. Blood and tissue samples were collected after 30 min. Rats in Group 3 underwent laparotomy only, and blood and tissue samples were collected after 2 hours. Rats in Group 4 underwent laparotomy, and the superior mesenteric artery was also ligated. Blood and tissue samples were collected after 2 hours. In Group 5, rats underwent

laparotomy only, and blood and tissue samples were collected after 6 hours. In Group 6, rats underwent laparotomy and the superior mesenteric artery was also ligated. Blood sample and tissue samples were collected after 6 hours.

Blood samples were collected by the intracardiac route. All rats were sacrificed under euthanasia. Next, 5-10 cm distal ileum specimens were placed in 10% formaldehyde solution after washing with normal saline solution for histopathological examination. Tissue specimens were stained with hematoxylin-eosin (H&E), embedded in paraffin blocks and examined under light and electronic microscopy.

Blood samples were placed into citrated tubes. These were centrifuged for 10 min at 3000 rpm and then left for 30 min for coagulation. The specimens were stored at 80°C. At the end of the data collection process, all specimens were studied concurrently by a biochemist blinded to the study data and groups. Plasma protein carbonyl, total antioxidant status (TAS), total oxidative status (TOS) and malondialdehyde (MDA) levels were measured, and oxidative stress index (OSI) levels were calculated as the ratio of TOS to TAS.

Laboratory analysis

Protein Carbonyl Measurement

Protein Carbonyl (PrC) level in the serum specimens was determined using a colorimetric assay kit in line with the manufacturer's recommendations (Cayman Chemical Company Cat. No. 10005020, Lot No. 0463100). The absorbance of specimens was measured at a light wave of 370 nm on a VERSA microplate reader (designed by Molecular Devices in California, USA). The results were expressed as nmol/mL.

Malondialdehyde measurement

MDA levels were measured using the thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) method (14).

Total antioxidant status, total oxidative status and oxidative stress index measurement

Total antioxidant status, total oxidative status and oxidative stress index were measured and calculated using the method developed by Erel (15).

Histopathological Analysis

At the end of the study, ileum tissues were removed from rats from each group. The tissues were kept in 10% formaldehyde for 48 hours, dehydrated by passing through graded alcohol series and clarified in xylene. Sections with a thickness of 4µm were taken from paraffin blocks using a fully automated microtome (Leica RM 2255, Tokyo, Japan). Acceptable sections were stained with H&E. Histological evaluation of the preparations was performed under light microscopy by an experienced histologist blinded to the study groups. All preparations were assessed for general morphology under light microscopy (Olympus BX 51; Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan). Five different areas of xanthoma preparation in each group were scored semi-quantitatively between 0 and 3 (score 0: none; 1: mild; 2: moderate and 3: severe) in terms of inflammatory cell infiltration, hemorrhage, villus association, and villous apical facial epithelium degeneration. These damages were summed, and total damage scores were calculated as in our previous study (16).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed on SPSS 23.0 (IBM, SPSS, Armonk, NY, USA) statistical software. Comparisons of biochemical parameters and histopathological damage scores at the same time intervals between the control and mesenteric ischemia groups were performed using the Mann-Whitney U test. Time-dependent changes in parameters were investigated using Kruskal-Wallis variance analysis with Bonferroni correction. Spearman's correlation analysis was used to assess the relationship between biochemical parameters and histopathological scores. Statistical significance was assumed at a level of $P < 0.05$.

RESULTS

Chronological changes in biochemical parameters and histopathological damage scores among the groups are shown in Table 1. Light microscopic evaluation of the ileum tissues from the groups revealed normal morphological ileum villus and mucosa structures in Group 1 (Figure 1A). In Group 2, conjunctiva, degeneration in the epithelium, infiltration and inflammatory cell infiltration in the lamina propria were observed (Figure 1B). In Group 3, occasional degeneration was observed in epithelial cells (Figure 1C). In Group 4, extensive degeneration and loss of epithelial cells were observed. Extensive hemorrhage and moderate inflammatory cell infiltration were observed in the lamina propria (Figure 1D). In Group 5, villus association was significant. Inflammatory cell infiltration was observed in the lamina propria (Figure 1E). In Group 6, significant villus damage and loss were determined. Epithelial loss in the mucosa, hemorrhage and inflammatory cell infiltration were observed in the severe stage (Figure 1F).

Our results showed a statistically significant difference in histopathological damage at 30 min between the rats undergoing mesenteric ischemia and those undergoing laparotomy only ($p=0.007$, groups 1 and 2). The degree of injury increased over time in both the control and ischemia groups. Significantly greater injury occurred at 2 and 6 hours in the groups with induced mesenteric ischemia compared to the control group ($p=0.002$, groups 3 and 4, $p=0.006$, groups 5 and 6) (Figure 1). However, no difference was determined at any time in any of the biochemical parameters evaluated between the mesenteric ischemia and control groups ($p > 0.05$). Correlation results between the biochemical parameters evaluated and total histopathological injury scores are shown in Table 2. On the basis of these results, there was no correlation between any of the biochemical parameters assessed and histopathological damage deriving from mesenteric ischemia.

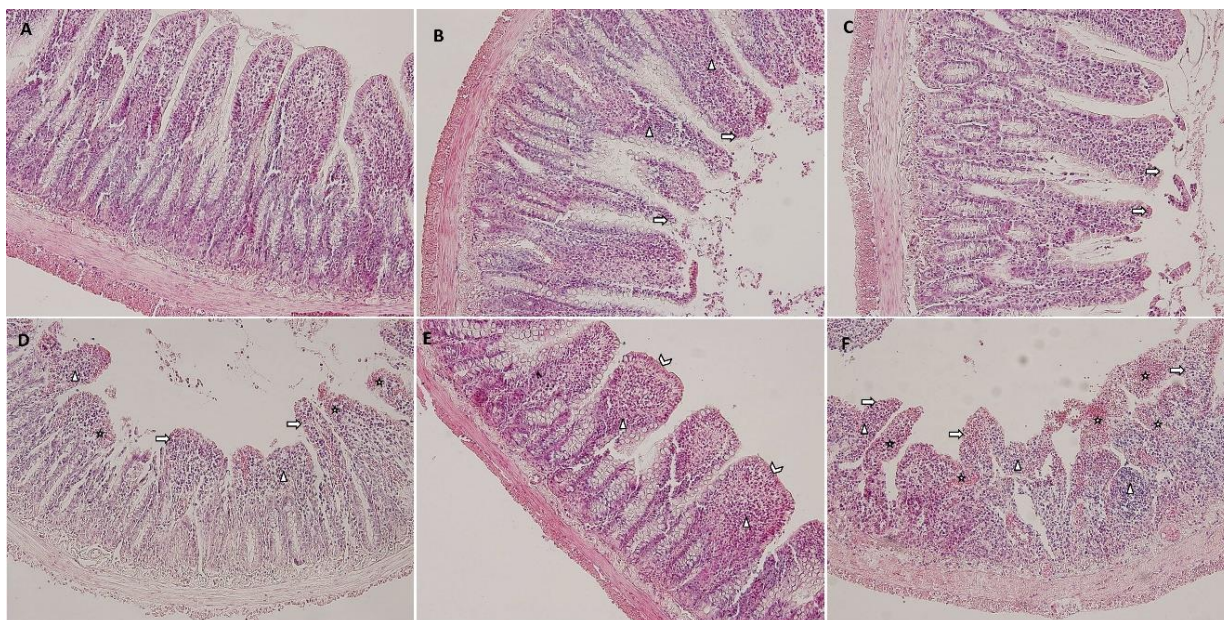


Figure 1: Photomicrographs of the ileum in the different groups (H & E X 200). (A: Group 1, B: Group 2, C: Group 3, D: Group 4, E: Group 5, F: Group 6) showing loss in the epithelial cells (arrow), inflammatory cell infiltration (arrowhead), hemorrhage (star), and villus association (angular doublet).

Table 1: Time-dependent changes in protein carbonyl and serum and tissue MDA, TAS, TOS and OSI levels

Parameters	Times and Groups					
	30 min		2 hours		6 hours	
	Group I	Group II	Group III	Group IV	Group V	Group VI
Protein carbonyl (nmol/ml)	15.5	20.0	18.9	15.0	11.1	10.0
Median (25-75%)	(7.8-16.0)	(11.7-25.1)	(17.2-19.6)	(12.9-23.5)	(9.4-14.0)	(4.8-18.2)
Serum MDA(nmol/mL)	0.640	0.420	0.440	0.370	0.390	0.490
Median (25-75%)	(0.290-0.800)	(0.365-0.680)	(0.330-0.480)	(0.280-0.520)	(0.355-0.620)	(0.260-0.670)
Tissue MDA (nmol/g)	84.0	191.0	307.0	175.0	139.0	163.0
Median (25-75%)	(58.0-163.5)	(159.5-292.5)	(161.0-345.0)	(107.5-196.0)	(65.5-208.5)	(90.0-208.0)
TAS (mmol Trolox equivalent/L)	1.42	0.65	1.65	1.13	2.28	1.47
Median (25-75%)	(0.47-1.93)	(0.40-1.28)	0.99-2.11	0.55-1.91	1.17-2.38	0.61-2.53
TOS (µmol H2O2 equivalent/L)	29.8	10.8	8.6	7.1	19.4	22.0
Median (25-75%)	(16.1-34.5)	(8.95-26.5)	(4.85-13.1)	(5.85-10.7)	(12.2-30.3)	(15.6-35.2)
OSI (H2O2/Trolox)	2.38	1.50	0.62	0.73	1.05	1.50
Median (25-75%)	(1.22-6.35)	(1.08-6.45)	(0.29-1.58)	(0.48-1.95)	(0.71-1.57)	(0.89-7.96)
Total Histological Damage Score	1.0	5.0	3.0	6.0	7.0	12.0
Median (25-75%)	(1.0-1.5) ^{a,d,e}	(4.0-6.0) ^{a, g}	(2.0-4.0) ^{b,d,f}	(4.5-8.0) ^{b,h}	(7.0-7.5) ^{c,e,f}	(10.5-12.0) ^{c,g,h}

Values were reported as median (25-75%).
There is no statistically significant difference between groups in terms of protein carbonyl, serum MDA, tissue MDA, TAS, TOS and OSI.
For total histological damage score a, p=0.007 (Group1&2); b, p=0.02 (Group3&4); c, p=0.006 (Group5&6); d, p=0.012 (Group1&3); e, p=0.005 (Group1&5); f, p=0.007 (Group3&5); g, p=0.008 (Group2&6); h, p=0.008 (Group4&6)
(According to the Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis analysis of variance with Bonferroni correction)
MDA, Malondialdehyde; TAS, total antioxidant status; TOS, total oxidant status; OSI, oxidative stress index

Table 2: Spearman's correlation analysis of histopathological scores and biochemical parameters

	PrC		Serum MDA		Tissue MDA		TAS		Total histopathological damage score	
	r	p	r	p	r	p	r	P	r	p
PrC									-0.22	0.24
Serum MDA	-0.98	0.61							-0.05	0.78
Tissue MDA	0.31	0.09	0.05	0.81					-0.05	0.79
TAS	-0.03	0.84	-0.18	0.34	0.17	0.37			0.12	0.52
TOS	-0.25	0.17	0.21	0.24	-0.18	0.33	0.11	0.58	0.13	0.17
OSI	-0.21	0.28	0.22	0.22	-0.25	0.17	-0.68	<0.0001*	-0.006	0.97

PrC, Protein carbonyl; MDA, Malondialdehyde; TAS, total antioxidant status; TOS, total oxidant status; OSI, oxidative stress index.

*There is a negative strong correlation between OSI and TAS. There is no correlation between any of the biochemical parameters and histopathological damage score.

DISCUSSION

AMI must be diagnosed immediately due to its high mortality rates. The most important step in the management of this potentially fatal condition is diagnosis. Insignificant and non-specific clinical findings generally make the diagnosis difficult (17). Systemic inflammatory response syndrome and septic complications are usually responsible for the high mortality rate in AMI (18). Various biochemical parameters have been investigated for diagnosis of AMI (19). In the light of these studies, this study was planned in order to determine the usefulness of plasma protein carbonyl and other oxidative stress markers in the diagnosis of AMI.

Oxidative injury occurs in a biological system if the body's oxidative burden exceeds its antioxidant capacity. Protein and DNA oxidation, lipid peroxidation, and up-regulation of pro-inflammatory cytokines are the main mechanisms involved in oxidative injury (20). The presence of the oxidative stress reaction is an important sign of aggression toward homeostasis and organic systems (21). Plasma Total antioxidant status (TAS), total oxidative status (TOS) and oxidative stress index (OSI), reflect the oxidative balance in the organism and are useful tools for estimating the body's oxidative status (6). Malondialdehyde (MDA) is an end product of lipid peroxidation and a useful marker for determining oxidative injury. Previous studies in the literature have evaluated these biochemical parameters in AMI (22,23).

In an experimental ischemia reperfusion study involving rats, Terzi A et al. observed that OSI and TOS increased in ileum tissue in rats exposed to ischemia reperfusion, while TAS decreased (22). In a study of mesenteric artery occlusion and reperfusion induced in rabbits, Kılıç K et al. reported high MDA levels and low TAS (23). Türkmen S et al. reported similar findings from their experimental study of

mesenteric ischemia. They observed a statistically significant increase in TOS and OSI values in the 30 min and 2 h ischemia groups compared to the control group. Although TAS levels decreased compared to the control group at both time periods, the difference was not statistically significant (24). No statistically significant difference in TAS, TOS, OSI or MDA levels between the ischemia group and control group in our study. Although TAS values decreased at each time interval (30 min, 2 h and 6 h) compared to the control group, this decrease was not statistically significant. Oxidation and peroxidation of lipids, proteins, carbohydrates, and nucleic acids can create oxidative stress markers. Oxidation and peroxidation of amino acids give rise to a carbonyl group that can be detected in tissue or blood samples. An increasing number of studies have used measurements of plasma protein carbonyl in various different diseases (25).

In one study evaluating plasma protein carbonyl levels in serum of patients with chronic arterial occlusion, the average oxidase activity of plasma protein carbonyl was significantly higher than in the controls. Plasma protein carbonyl levels in blood specimens collected 1-4 days after surgery from patients with chronic ischemia decreased significantly compared to preoperative values (13). Tsukimori K et al. reported that serum protein carbonyl levels increased in association with oxidative stress in patients with pre-eclampsia compared to normal pregnant subjects (26).

Although significant histopathological differences occurred at all time periods between the mesenteric ischemia and control groups in our experimental study, we determined no statistically significant difference between the two groups in terms of plasma protein carbonyl levels. Oxidative stress markers have been determined to rise in many previous clinical and experimental studies of oxidative stress. However, no ischemia-related increase in oxidative stress markers was observed in this study. We are unable to account for the mechanism behind the absence of this

anticipated variation. Similar and/or wider experimental and clinical studies and more detailed investigation of the relation between these markers and oxidative stress are now needed.

Limitation

Since this is an experimental study, it may differ from other clinical study and experimental study findings. Various environmental factors that could not be brought fully under control, such as physical parameters and laboratory conditions, may have affected the study findings. One of the main limitations of this study is that other biochemical parameters that have been shown to be capable of rising under ischemic conditions, such as IMA, were not used.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Archives of internal medicine*. 2004; 164(10): 1054-62.
2. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World journal of gastroenterology*. 2006; 12(20): 3243.
3. Rosero O, Harsányi L, Szijártó A. Acute mesenteric ischemia: do biomarkers contribute to diagnosis? *Orv Hetil*. 2014; 155(41): 1615-23.
4. Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2007; 34(7): 558-65.
5. Rabus M, Demirbag R, Sezen Y, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2008; 36(8): 536-40.
6. Aslan M, Cosar N, Celik H, et al. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. *Endocrine*. 2011; 40(2): 285-9.
7. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica chimica acta*. 2003; 329(1): 23-38.
8. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*. 1997; 272(33): 20313-6.
9. Smith CD, Carney JM, Starke-Reed P, et al. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991; 88(23): 10540-3.
10. Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 1998(10): 1736-42.
11. Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, et al. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1996; 41(10): 2078-86.
12. Mantle D, Falkous G, Walker D. Quantification of protease activities in synovial fluid from rheumatoid and osteoarthritis cases: comparison with antioxidant and free radical damage markers. *Clinica chimica acta*. 1999; 284(1): 45-58.
13. Rutkowska M, Strzyewski K, Iskra M, Pioruńska-Stolzmam M, Majewski W. Increased protein carbonyl groups in the serum of men with chronic arterial occlusion and the effect of postoperative treatment. *Med Sci Monit*. 2005; 11(2): CR79-83.

14. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. *Adv Exp Med Biol.* 1994; 366: 1-15.
15. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37(4): 277-85.
16. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, et al. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.* 2009; 16(6): 539-43.
17. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(35): 5361-70.
18. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.* 2003; 31(5): 1560-7.
19. Gonullu D, Yankol Y, İşıman F, Akyıldız İgdem A, Yücel O, Koksoy FN. pH value and potassium level of diagnostic peritoneal lavage fluid in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia secondary to arterial occlusion in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2007; 13(4): 261-7.
20. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J.* 1984; 222: 1-15.
21. Paterno F, Longo WE. The etiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine. *Radiol Clin North Am.* 2008; 46(5): 877-85.
22. Terzi A, Coban S, Yıldız F, et al. Protective effects of *Nigella sativa* on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Invest Surg.* 2010; 23(1): 21-7.
23. Kiliç K, Hancı V, Selek S, et al. The effects of dexmedetomidine on mesenteric arterial occlusion-associated gut ischemia and reperfusion-induced gut and kidney injury in rabbits. *J Surg Res.* 2012; 178(1): 223-32.
24. Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE1) in the diagnosis of pulmonary embolism: a preliminary study. *Acad Emerg Med.* 2015; 22(8): 922-6.
25. Rolim MF, Riger CJ, Eleutherio EC, Colão Cda F, Pereira GC, Schanaider A. Colonic healing after portal ischemia and reperfusion: an experimental study with oxidative stress biomarkers. *Redox Rep.* 2007; 12(6): 267-74.
26. Tsukimori K, Yoshitomi T, Morokuma S, Fukushima K, Wake N. Serum uric acid levels correlate with plasma hydrogen peroxide and protein carbonyl levels in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2008; 21(12): 1343-6.

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİ

Cisplatin Ototoxicity

Burak Mustafa TAŞ¹, Gökçe ŞİMŞEK²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi A.D., KIRIKKALE.

ÖZ

ABSTRACT

Ototoksisite çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddelerin koklea ve vestibüler organda oluşturduğu hücresel dejenerasyon ve fonksiyon bozukluğudur. Sisplatin (Cis-diamindiklorplatinum II), özellikle baş-boyun tümörlerinde, ürogenital sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve özefagus kanserleri olmak üzere birçok malign hastalığın tedavisinde, erişkinlerde ve çocuklarda kullanılmakta olan antineoplastik bir ajandır. Sisplatinin nefrotoksisite ve geri dönüşümsüz ototoksisite dışında diğer önemli doz sınırlayıcı yan etkileri nörotoksisite, gastrointestinal sistem ve kemik iliği toksisitesidir. Sisplatin ototoksik etkisini reaktif oksijen ürünleri ve DNA hasarı ile göstermektedir. Sisplatin ototoksisitesinde klinik olarak başlangıçta yüksek frekanslarda, sonrasında konuşma sesini de içeren düşük frekanslarda, bilateral, sensorinöral işitme kaybı görülür. Günümüzde sisplatin bağımlı ototoksisiteyi önlemede standart bir tedavi bulunmamaktadır. Bu derlemede sisplatin ototoksisitesinin tanımı, etki mekanizması, güncel tedavi seçenekleri güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Otototoxicity is the cellular degeneration and dysfunction of various chemicals and chemicals in the cochlea and vestibular organ. Cisplatin (Cis-diamindichlorplatinum II) is an antineoplastic agent used in the treatment of many malignant diseases, especially in head and neck tumors, urogenital system, central nervous system, respiratory system and esophagus cancers, in adults and children. Other important dose limiting side effects besides cisplatin nephrotoxicity and irreversible ototoxicity are neurotoxicity, gastrointestinal toxicity, and bone marrow toxicity. Cisplatin shows its autotoxic effect with reactive oxygen products and DNA damage. In cisplatin ototoxicity, bilateral, sensorineural hearing loss is seen clinically at high frequency at the beginning, and at low frequencies including speech voice afterwards. Currently, there is no standard treatment to prevent cisplatin-dependent ototoxicity.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, ototoksisite, önleme, koklea, işitme kaybı, antioksidan

Keywords: Cisplatin, ototoxicity, prevention, cochlea, hearing loss, antioxidant



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Gökçe ŞİMŞEK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Hekimliği Fakültesi, KBBBC A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone: 0506 2417502

E-mail: drgokcesimsek@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 18.04.2017 **Accepted / Kabul Tarihi:** 21.04.2017

GİRİŞ

Bir kimyasal maddenin veya ilacın kullanılması sonucu iç kulak dokularında fonksiyon kaybı nedeniyle denge bozukluğu ve/veya işitme kaybı gelişmesine ototoksitesite denir (1). Terapötik dozlarda kullanılmasına rağmen bu ajanlar geçici ya da kalıcı etki oluşturabilmektedir. Ototoksitesiteye bağlı semptomlar işitme kaybı, tinnitus ve baş dönmesidir. Ototoksitesiteye neden olabilen en önemli ajanlar, streptomisin ve gentamisin gibi aminoglikozidler, sisplatin, nitrojen mustrad ve vincristin gibi antineoplastik ilaçlar, kinin, salisilatlar ve furosemid ile etakrinik asit gibi loop diüretiklerdir. Seligmann ve ark. yaptıkları çalışmada yaklaşık 130 ototoksik ajan tanımlamıştır (2).

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum-II), platinum türevi olup erişkinlerde ve çocuklarda baş-boyun tümörleri, ürogenital sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve özefagus kanserleri olmak üzere birçok malign hastalığın tedavisinde kullanılan kematerapötik bir ajandır. Sisplatin özellikle pediatrik hastalarda yaklaşık %85 kür oranıyla en etkili kematerapötik ajanlardan biridir (3).

Sisplatinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkileri, ototoksitesite, nefrotoksitesite ve nörotoksitesitedir. Sisplatinin ototoksik ve nörotoksik etkilerinin bilinen bir tedavisi yoktur. Ototoksik ilacın dozu, yaş, diğer ototoksik ajanların kullanımı, gürültü maruziyeti, beslenme, düşük serum albumini, anemi ve hastada kranial radyoterapi öyküsü ototoksik yan etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörlerdir (4-6). Ototoksitesiteye bağlı işitme kaybı, yüksek frekanslarda, bilateral, irreversibl ve progresif sensörinöral tip işitme kaybıdır. Odyometrik çalışmalarda sisplatin tedavisi sırasında % 75-100 oranında işitme eşiklerinde yükselme saptanmıştır (3). Sisplatin ototoksitesitesini odyometrik incelemeler, otoakustik emisyon (OAE) ölçümleri ve işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ile izlemek mümkündür (4).

Sisplatin Ototoksitesitesine Bağlı Kokleotoksik Etkinin Oluşum Mekanizması: Sisplatine bağlı ototoksik hasar özellikle kokleanın bazal kıvrımındaki dış tüylü hücreler ile iç tüylü hücrelerde meydana gelir (7). Ayrıca sisplatin uygulaması sonrası korti organı ve stria vaskülaris de diğer etkilenen yapılardır. Antineoplastik olarak kullanılan sisplatinin etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır ancak DNA hasarı yaparak etki gösterdiği düşünülmektedir (7). Reaktif oksijen radikallerini arttıran sisplatin antioksidan enzim aktivitesini azaltarak, koklea üzerinde ototoksik etkiye sebep olabilmektedir (8).

Sisplatin ototoksitesitesini iki ayrı mekanizma ile oluşturmaktadır; bunlar iyon kanalı blokajı ve lipid peroksidasyonudur. Peters ve ark. yaptıkları çalışmada sisplatinin dış tüylü hücrelerin membranındaki iyon geçiş kanallarını bloke ederek hiperpolarizasyon yaptığını göstermişlerdir (9).

Sisplatinin vücutta yaptığı toksik etkilerden sorumlu olan metaboliti, cis-diammineaquachloroplatinum II'dir. Koklea üzerindeki toksik etkisini serbest oksijen radikallerini arttırarak DNA replikasyonu ve tamirini önleyerek yaptığı öne sürülmektedir (10-12). Glutasyon ve süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz gibi, kokleayı serbest oksijen radikallerinden koruyan enzim sistemlerinin sisplatinin ototoksik etkisiyle bozulması üzerine oksidatif stres belirteci olan malondialdehit miktarında artış izlenmiştir (13). Oksidize olmuş glutasyon ve artmış malondialdehit seviyeleri antioksidan enzim seviyelerinde düşmeye neden olur (14). Serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında yetersiz kalınması üzerine hücrelerde apoptozis başlar.

Glutasyon depolarının dış tüylü hücrelerde daha fazla olması sisplatine bağlı etkilerin bu hücrelerde daha fazla olmasını açıklayabilmektedir (14). Sisplatin ototoksitesitesinin etki mekanizmalarından biri de reaktif nitrojen türleridir. Nitrik oksit (NO), 3 tip nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile üretilebilmektedir. İndüklenebilir NOS (iNOS) Ca⁺⁺ bağımlı değildir ve

normal şartlarda kokleada bulunmaz (15). Ancak sisplatin verilmiş hayvanların kokleasında iNOS gözlenmiştir (16). iNOS tarafından oluşturulan nitrik oksit lipid peroksidasyonu sonucu DNA, protein hasarı ve hücre ölümüne neden olur. Ayrıca sisplatin DNA hasarı oluşturarak hücre siklusunu bloke eder ve p53 aktivasyonu ile apoptozisi indükler (17,18).

Sonuç olarak, dış tüylü hücreler başta olmak üzere kokleadaki yapılarda irreversible değişiklikler başlar. Sisplatinin, lateral duvarda yer alan tip 1 spiral ligaman fibrositlerinde yer alan potasyum kanallarını aktive ettiği ve apoptozise katkıda bulunduğu belirtilmiştir (19). Bu değişikliklere maruz kalan Korti organında dejenerasyon ve Reissner membranının korti organının üzerine katlanması izlenir (20).

Sisplatin Ototoksisitesinde Güncel Tedavi Seçenekleri: Sisplatin ototoksisitesinin önlenmesi ve ototoksisiteye bağlı oluşan etkilerin geri dönüşümünü sağlamak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda etkinliği başlıca araştırılan ajanlar; steroidler, resveratrol, Na-tiosülfat, salisilat, ginkgo biloba, E vitamini, C vitamini, N-asetilsistein, D-metiyonin, ebselen'dir (1,8).

Sisplatin ototoksisitesini önlemede etkinliği araştırılan ajanların başında steroidler gelmektedir (21). Kortikosteroidler, glukokortikoid ve mineralokortikoid olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Mineralokortikoidler renal fonksiyonlar üzerine etkiliyken, vücudun birçok yerinde reseptörü bulunan glukokortikoidler ise karbonhidrat mekanizması ve immunmodülasyon üzerine etkilidir. Glukokortikoidler (prednizon, deksametazon, metilprednizolon) kuvvetli antiinflamatuvar etkileri sebebiyle ani sensörinöral işitme kayıpları, Meniere hastalığı, otoimmün iç kulak hastalığı ve tinnitus tedavisinde kullanılmaktadır (22).

Kortikosteroidlerin iç kulakta reaktif oksijen türevlerinin etkisini sınırlandırdığı gösterilmiştir (22). Ratların iç kulaklarında kortikosteroid reseptörlerinin gösterilmesi, kortikosteroidlerin etki yerinin koklea olduğunun göstergesidir (23). Sisplatin

ototoksisitesinde kullanılan deksametazon ve metilprednizolonun etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (24-31). Waissbluth ve ark. yaptıkları çalışmada sistemik deksametazonun etkinliğini ölçmeyi amaçlamışlardır (25). Sun ve ark. deksametazon yüklü nanopartiküllerle sisplatin ototoksisitesine karşı koruma sağlanabileceğini göstermişlerdir (26). Metilprednizolon yüklü nanoparçacıklarla yapılan çalışmada metilprednizolonun etkinliği gösterilmiştir (21). Özel ve ark. ise deksametazon ve metilprednizolonu karşılaştırdıkları çalışmada iki ajanın da etkili olduğunu bildirmişlerdir (24).

Herhangi bir kemoterapötik ajanın intratimpanik uygulanmasının amacı sistemik yan etkilerinden korunmak ve direkt olarak yüksek konsantrasyonda iç kulağa ulaşmasını sağlamaktır (27). Hughes ve ark. sisplatin dozunun değişmesiyle intratimpanik deksametazonun etkinliğine bakmıştır (28). Farklı cisplatin dozlarında intratimpanik steroidlerin otoprotektif etkisi gösterilememiştir. İntratimpanik deksametazonun otoakustik emisyon ölçümleri ile değerlendirildiği ve curcumin ile deksametazonun karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (29, 30). Topdağ ve ark.'nın intratimpanik deksametazon ile memantin ve pirsasetamı karşılaştırdıkları çalışmada intratimpanik deksametazon ile memantin pirsasetama karşı üstün olduğu bildirilmiştir (31).

NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), bir NOS inhibitörüdür. Watanabe ve ark. NOS inhibitörü olan L-NAME'in kullanılmasıyla ABR eşiklerinde minimal değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (32).

Curcumin'in ototoksisitedeki etkinliğinin saptanması için yapılan çalışmalarda curcumin'in deksametazon kadar etkili olduğu saptanmıştır (33).

Resveratrol bitkilerde ve meyvelerde bulunabilen antioksidan bir üründür (34). Şimşek ve ark. yaptıkları çalışmada intraperitoneal resveratrolün sisplatin ototoksisitesinde etkin olduğunu ABR ölçümleri ile göstermişlerdir (35).

Sodyum tiosülfat uzun yıllardır sisplatin ototoksitesinin önlenmesinde etkinliği araştırılan bir ajandır. Wimmer ve ark. yuvarlak pencereden verilen sodyum tiosülfatın etkin olmadığını bildirmiştir (36). Wang ve ark. ise sodyum tiosülfatın sisplatin ototoksitesinin önlenmesinde etkin olduğunu otoakustik emisyon ölçümleri ve histolojik olarak göstermişlerdir (37). Sodyum tiosülfatın antineoplastik sisplatin aktivitesini azaltabileceği bildirilmiştir (38). Yüksek dozlarda kullanıldığında ototoksik etki gösterebilen salisilat düşük dozlarda kullanıldığında hidroksil iyonlarını etkisizleştirip sitoprotektif etki gösterebilmektedir (39). Salisilatların, sisplatin ototoksitesinde kısmen faydalı olduğu bildirilmiştir (40).

E vitamini (α -tokoferol), lipid peroksidasyonunu baskılayıp iç kulağı ototoksik hasarlardan koruyabilmektedir. E vitamininin bu özelliği birçok çalışma ile gösterilmiştir (41-43). Güçlü bir antioksidan olan C vitamini ise sisplatin ototoksitesini önlenmesinde etkinliği araştırılmış vitaminlerden biridir (44,45).

N-asetilsistein, sisplatin ototoksitesini önleyebildiği birçok çalışmada gösterilmiştir antioksidan bir maddedir (46-49). Ancak sodyum tiosülfat gibi N-asetilsisteinin de antineoplastik sisplatin aktivitesini azaltabileceği bildirilmiştir (38).

Yukarıda bahsedilen kemoterapötik ajanlar dışında birçok ajan sisplatin ototoksitesinin önlenmesi amacıyla denenmiştir. Bunlardan bazıları; ginkgo biloba, ebselen, kuersetin, D-metiyonin, glutatyon esterdir (14, 50-53). Ayrıca son zamanlarda gen çalışmaları da ağırlık kazanmıştır.

SONUÇ

Sisplatin, her yaşta sık olarak kullanılabilen antineoplastik ajanlardan biridir. Bu nedenle sisplatinle ilgili oluşan ototoksitesiyi önlemede birçok ajan denenmiştir. Sisplatin ototoksitesinin tüm etki yerlerini içerecek molekül bulunmadığı için küratif

tedavi henüz yoktur. Ayrıca ototoksitesiyi önlemede kullanılan ajanların sisplatinin antineoplastik etkisini azaltıp azaltmayacağı da başka çalışmalar ile gösterilmelidir. Sisplatin ototoksitesini önlemede ve tedavi etmede daha fazla çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274(3): 1187-96.
2. Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, Fradis M, Goldsher M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf.* 1996; 14(3): 198-212.
3. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf.* 1995; 13(4): 228-44.
4. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77(8): 1355-62.
5. Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancer and normal hearing. *Laryngoscope.* 1988; 98(8): 858-64.
6. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(3): 599-605.
7. Hinojosa R, Riggs LC, Strauss M, Matz GJ. Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am J Otol.* 1995; 16(6): 731-40.
8. Youn CK, Kim J, Jo ER, Oh J, Do NY, Cho SI. Protective effect of tempol against cisplatin-induced ototoxicity. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(11): 1931.
9. Peters RC, Mommersteeg PM, Heijmen PS. The electroreceptor organ of the catfish, *Ictalurus melas*,

- as a model for cisplatin-induced ototoxicity. *Neuroscience*. 1999; 91(2): 745-51.
10. Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, et al. Use of organotypic cultures of Corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin-induced damage of auditory hair cells. *Am J Otol*. 1997; 18(5): 559-71.
 11. Bánfi B, Malgrange B, Knisz J, et al. NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear. *J Biol Chem*. 2004; 279(44): 46065-72.
 12. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001; 174(1): 27-34.
 13. García-Berrocal JR, Nevado J, Ramírez-Camacho R, et al. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol*. 2007; 152(7): 1012-20.
 14. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol*. 2000; 21(4): 513-20.
 15. Gosepath K, Gath I, Maurer J, et al. Characterization of nitric oxide synthase isoforms expressed in different structures of the guinea pig cochlea. *Brain Res*. 1997; 747(1): 26-33.
 16. Kelly TC, Whitworth CA, Husain K, Rybak LP. Aminoguanidine reduces cisplatin ototoxicity. *Hear Res*. 2003; 186: 10-6.
 17. Van Ruijven MW, de Groot JC, Hendriksen F, Smoorenburg GF. Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res*. 2005; 203: 112-21.
 18. Liu W, Staecker H, Stupak H, Malgrange B, Lefebvre P, Van De Water TR. Caspase inhibitors prevent cisplatin-induced apoptosis of auditory sensory cells. *Neuroreport*. 1998; 9(11): 2609-14.
 19. Liang F, Schulte BA, Qu C, Hu W, Shen Z. Inhibition of the calcium and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience*. 2005; 135(1): 263-71.
 20. Laurell G, Bagger-Sjoberg D. Degeneration of the organ of Corti following intravenous administration of cisplatin. *Acta Otolaryngol*. 1991; 111(5): 891-8.
 21. Martín-Saldaña S, Palao-Suay R, Trinidad A, et al. Otoprotective properties of 6 α -methylprednisolone-loaded nanoparticles against cisplatin: In vitro and in vivo correlation. *Nanomedicine*. 2016; 12(4): 965-76.
 22. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol*. 2004; 25(6): 1034-9.
 23. Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol*. 2006; 27(4): 564-9.
 24. Ozel HE, Ozdogan F, Gurgun SG, et al. Comparison of the protective effects of intratympanic dexamethasone and methylprednisolone against cisplatin-induced ototoxicity. *J Laryngol Otol*. 2016; 130(3): 225-34.
 25. Waissbluth S, Salehi P, He X, Daniel SJ. Systemic dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270(5): 1597-605.
 26. Sun C, Wang X, Chen D, et al. Dexamethasone loaded nanoparticles exert protective effects against Cisplatin-induced hearing loss by systemic administration. *Neurosci Lett*. 2016; 619: 142-8.
 27. Light LP, Silverstein H. Transtympanic perfusion: indications and limitations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 11(5): 334-9.
 28. Hughes AL, Hussain N, Pafford R, Parham K. Dexamethasone otoprotection in a multidose cisplatin ototoxicity mouse model. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150(1): 115-20.

29. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137(5): 747-52.
30. Salehi P, Akinpelu OV, Waissbluth S, et al. Attenuation of cisplatin ototoxicity by otoprotective effects of nanoencapsulated curcumin and dexamethasone in a guinea pig model. *Otol Neurotol.* 2014; 35(7): 1131-9.
31. Topdag M, Iseri M, Gelenli E, et al. Effect of intratympanic dexamethasone, memantine and piracetam on cellular apoptosis due to cisplatin ototoxicity. *J Laryngol Otol.* 2012; 126(11): 1091-6.
32. Watanabe KI, Hess A, Bloch W, Michel O. Nitric oxide synthase inhibitor suppresses the ototoxic side effect of cisplatin in guinea pigs. *Anticancer Drugs.* 2000; 11(5): 401-6.
33. Fetoni AR, Paciello F, Mezzogori D, et al. Molecular targets for anticancer redox chemotherapy and cisplatin-induced ototoxicity: the role of curcumin on pSTAT3 and Nrf-2 signalling. *Br J Cancer.* 2015; 113(10): 1434-44.
34. Cetin R, Devrim E, Kılıcoglu B, et al. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *J Appl Toxicol.* 2006; 26(1): 42-6.
35. Simsek G, Tokgoz SA, Vuralkan E, et al. Protective effects of resveratrol on cisplatin-dependent inner-ear damage in rats. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270(6): 1789-93.
36. Wimmer C, Mees K, Stumpf P, et al. Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor- 2 in cisplatin-induced ototoxicity. *Otol Neurotol.* 2004; 25(1): 33-40.
37. Wang J, Lloyd Faulconbridge RV, Fetoni A, et al. Local application of sodium thiosulfate prevents cisplatin-induced hearing loss in the guinea pig. *Neuropharmacology.* 2003; 45(3): 380-93.
38. Muldoon LL, Pagel MA, Kroll RA, et al. Delayed administration of sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of antitumor activity. *Clin Cancer Res.* 2000; 6(1): 309-15.
39. Song BB, Schacht J. Variable efficacy of radical scavengers and iron chelators to attenuate gentamicin ototoxicity in guinea pig in vivo. *Hear Res.* 1996; 94: 87-93.
40. Hyppolito MA, de Oliveira JA, Rossato M. Cisplatin ototoxicity and otoprotection with sodium salicylate. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006; 263(9): 798-803.
41. Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP. Vitamin E reduces cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope.* 2004; 114(3): 538-42.
42. Teranishi M, Nakashima T, Wakabayashi T. Effects of alphatocopherol on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Hear Res.* 2001; 151: 61-70.
43. Fetoni AR, Sergi B, Ferraresi A, Paludetti G, Troiani D. Protective effects of alpha-tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124(4): 421-6.
44. Celebi S, Gurdal MM, Ozkul MH, Yasar H, Balıkcı HH. The effect of intratympanic vitamin C administration on cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270(4): 1293-7.
45. Kim SK, Im GJ, An YS, Lee SH, Jung HH, Park SY. The effects of the antioxidant α -tocopherol succinate on cisplatin-induced ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 86: 9-14.
46. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 314(3): 1052-8.

47. Neuwelt EA, Pagel MA, Hasler BP, Deloughery TG, Muldoon LL. Therapeutic efficacy of aortic administration of N-acetylcysteine as a chemoprotectant against bone marrow toxicity after intracarotid administration of alkylators, with or without glutathione depletion in a rat model. *Cancer Res.* 2001; 61(21): 7868-74.
48. Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Pérez JM. Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. *Curr Med Chem.* 2003; 10(3): 257-66.
49. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n acetylcysteine protection against cisplatin induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope.* 2001; 111(7): 1147-55.
50. Cakil B, Basar FS, Atmaca S, et al. The protective effect of Ginkgo biloba extract against experimental cisplatin ototoxicity: animal research using distortion product otoacoustic emissions. *J Laryngol Otol.* 2012; 126(11): 1097-101.
51. Lee SK, Oh KH, Chung AY, et al. Protective role of quercetin against cisplatin-induced hair cell damage in zebrafish embryos. *Hum Exp Toxicol.* 2015; 34(11): 1043-52.
52. Campbell K, Meech RP, Rybak LP, Hughes LF. The effect of D-methionine on cochlear oxidative state with and without cisplatin administration: mechanisms of otoprotection. *J Am Acad Audiol.* 2003; 14(3): 144-56.
53. Campbell K, Larsen DL, Meech RP, Rybak LP, Hughes LF. Glutathione ester but not glutathione protects against cisplatin-induced ototoxicity in a rat model. *J Am Acad Audiol.* 2003; 14(3): 124-33.

APENDİKSİN NADİR BİR ANOMALİSİ: APENDİKS VERMİFORMİS AGENEZİSİ

A Rare Appendiceal Anomaly: Agenesis of the Vermiform Appendix

Oktay AYDIN¹, Gülçin AYDIN², Eyüp PİRCANOĞLU³, Serdar CİVELEK³,
Faruk PEHLİVANLI¹, Gökhan KARACA¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., KIRIKKALE

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., KIRIKKALE

³ Gaziantep Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, GAZİANTEP

ÖZ

Apendiks vermiformis agenezisi oldukça nadirdir. Apendisit açısından kuşulanılan vakalarda tesadüfi olarak bulunan, sıklığı yaklaşık 1/100.000 olan bir durumdur. Bu yazıda, akut karın tanısı ile operasyona alınan 24 yaşında kadın hastada, apendiks vermiformis agenezisi olgusu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: *Apendiks anomalisi, apendiks vermiformis agenezisi, akut karın*

ABSTRACT

Agenesis of the appendix vermiformis is quite rare. Its incidence is approximately 1 in 100.000 cases and is a condition that is encountered incidentally in cases suspected to be appendicitis. Here, a case of a 24 year-old woman with agenezis of appendix vermiformis who was taken to the operating room with the diagnosis of acute abdomen is presented.

Keywords: *Appendiceal anomaly, agenezis of the vermiform appendix, acute abdomen*



Yazışma Adresi /Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale-Ankara Yolu 7. Km, Yahşihan / KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon: 0532 7485277

Geliş Tarihi / Received: 07.09.2016

Dr. Oktay AYDIN

E-posta: droktayaydin@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2017

GİRİŞ

Akut apandisit, acil cerrahi girişim gerektiren akut karın tanıları içerisinde önemli bir yer oluşturur (1). Apendiks vermiformis agenezisi oldukça nadirdir. Apendisit açısından kuşku edilen vakalarda tesadüfi olarak izlenir ve sıklığı yaklaşık 1/100.000'dir (2,3). Abdominal kavite, özellikle ilioçekal ve retroçekal alan iyice araştırılmadan, tanı kriterleri tamamlamadan bu tanı konulmamalıdır (3). Bu yazıda, akut abdomen tanısı ile operasyona alınan 24 yaşında kadın hastada, apendiks vermiformis agenezisi olgusunu sunuyoruz.

OLGU

Yirmi dört yaşında kadın hasta, iki gündür artarak devam eden sağ alt karın ağrısı, bulantı ve bir kez de yediklerini içeren kusma yakınmalarıyla başvurduğu acil serviste görüldü. Hastanın başka bir yakınması

yoktu. Daha önce geçirilmiş operasyon öyküsü olmayan hastanın, öz ve soy geçmişinde bir özellik saptanmadı. Karın muayenesinde, palpasyonda sağ alt kadranda hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. Diğer sistem muayene bulguları doğaldı. Kan basıncı: 110/60 mmHg, solunum sayısı 26/dk, nabız sayısı: 100/dk, ateş: 36.8°C olarak ölçüldü. Laboratuvar incelemede, beyaz küre: 7570 /mm³ idi. Direkt grafide patolojik bulgu izlenmedi. Hasta, akut apandisit şüphesi ile operasyona alındı. Mc Burney insizyonla karına girildi. Yapılan eksplorasyonda çekumda tenyaların birleşim noktasında yaklaşık 5 mm'lik enflame olmayan apendiks görüldü ve proksimali bağlanarak eksize edildi (Resim 1). Karın içinde ek bir patolojiye rastlanmadı. Hasta, ameliyat sonrası ikinci gün şifa ile taburcu edildi. Patolojik incelemede, lümeni izlenen myofibroblastik doku rapor edildi.



Resim 1. Apendiks vermiformis agenezisi (Beyaz ok).

TARTIŞMA

Apendiks vermiformis intrauterin hayatın 8. haftasında çekumdan doğar ve çekum apeksinin embriyonik kalıntısıdır. Apendiks, daha sonra mediale, ileoçekal valve doğru bir pozisyona kayar (3,4). Apendiks ve mezoapendiks uzunluğu gestasyonel yaşla beraber artar. Fetal periyodun 2.trimesterinde apendiks matür hale gelir (2,5). Bu süreci etkileyen olaylar apendiksini herhangi pozisyonda yer almasına ve malformasyonlara sebep olabilir (3,4). Apendiks vermiformis anomalileri oldukça nadir rastlanılan malformasyonlar olup, apendektomi yapılan hastalarda yaklaşık yüzde 4-9 oranında raporlanmıştır (6). İnsanlarda konjenital apendiks vermiformis agenezisi daha da enderdir. Morgagni'nin ilk tanımlamasını yaptığı 1718'den günümüze çeşitli olgular rapor edilmiştir. Apandisit açısından kuşkulanan ve laparotomi yapılan vakalarda tesadüfi olarak bulunan ve sıklığı yaklaşık 1/100.000 olan bir durumdur (3, 7-9).

Collins çekum ve apendiks anomalilerini beş sınıfta ayırmıştır. Tip I: Çekum ve apendiks vermiformisin her ikisinin de olmaması, Tip II: Çekumun rudimenter olması ve apendiks vermiformisin olmaması, Tip III: Çekumun normal olması ve apendiks vermiformisin olmaması, Tip VI: Çekumun normal olması ve apendiks vermiformisin rudimenter olması, Tip V: Çekumun genişlemiş olması ve apendiks vermiformisin olmaması. Bizim olgumuz Tip IV sınıfına bir örnektir (3,8,10).

Titiz bir preoperatif değerlendirme ve karın içinin eksplorasyonu, kliniği atipik olan hastalarda tanı konması açısından önemlidir (1,11). Ameliyat öncesi Abdominal BT de tanı koymada yardımcı olabilir. Bizim vakamızda agenezi cerrahi sırasında gözlemlendi. Apendiks vermiformis anomalileri diğer konjenital anomalilerle ilişkili olabilir (7). Jejunal atrezi, kısa barsak sendromu olan hastalarda, beraberinde apendiks vermiformis olmayabilir (2). Olgumuzda eksplorasyonda ek bir yapısal anomaliye rastlanmadı. Apendiks vermiformis anomalilerinin kanserle ilişkili

olabileceği ihtimalinden dolayı histopatolojik incelemeler göz ardı edilmemelidir (1,12). Bizim olgumuzda alınan dokunun histopatolojik incelenmesinde, malignite ekarte edildi. Cerrahın konjenital apendiks vermiformis yokluğu sonucuna varmadan önce birkaç kriteri karşılaması gerekir. Karın duvarında insizyon skarı varlığında hastaya öncesinde apendektomi yapılmış olma olasılığını ekarte etmelidir. Çekum ve çıkan kolon yeteri kadar mobilize edilmeli tenyalar birleşim noktasına kadar izlenmelidir. Tüm ileoçekal bölge ve retroçekal alan iyice araştırılmalıdır. Ayrıca çekum dikkatlice palpe edilerek çekum içerisine apendiks vermiformis intusepsiyonu ekarte edilmelidir (3,13).

Bu yazıda, Collins sınıflamasına göre Tip 4 olarak değerlendirilen bu olguyu, cerrahların ameliyat anında benzer bir durumla karşılaşma ihtimalinden dolayı, dikkat çekmek amacıyla sunmak istedik.

KAYNAKLAR

1. Yaylak F, Algin M, Gungor Y, Korkmaz M. Atresia of the appendix vermiformis: A rare case of developmental abnormality. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(1): 122-4.
2. Sarkar A. Congenital absence of the vermiform appendix. *Singapore Medical Journal*. 2012; 53(9): 189-91.
3. Chevre F, Gillet M, Vuilleumier H. Agnesis of the vermiform appendix. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000; 10(2): 110-2.
4. Pegoli W Jr. Acute appendicitis. Cameron JL, Current surgical therapy. Mosby, 6th ed. St. Louis, MO. 1998: 263-6.
5. Slavin JL, Brauer PM, Marlett JA. Neutral detergent fiber, hemicellulose and cellulose digestibility in human subjects. *The Journal of Nutrition*. 1981; 111(2): 287-97.
6. Griffiths EA, Jagadeesan J, Fasih T, Mercer-Jones M. Bifid vermiform appendix: a case report. *Current surgery*. 2006, 63(3): 176-8.

7. Oruc C, Isik O, Ureyen O, Kahyaoglu OS, Koseoglu A. An extremely rare appendiceal anomaly: horseshoe appendicitis. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2013, 19(4): 385-6.
8. Collins DC. Agenesis of the vermiform appendix. *American Journal of Surgery*. 1951, 82(6): 689-96.
9. Collins DC. A study of 50,000 specimens of the human vermiform appendix. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1955, 101(4): 437-45.
10. Collins DC. 71.000 Human Appendix Specimens. A Final Report, Summarizing Forty Years' Study. *American Journal of Proctology*. 1963; 14: 265-81.
11. Chamisa I, Nikolov S, Bam TQ. Duplex appendicitis. *South African Medical Journal*. 2007; 97(9): 843.
12. Freeman HJ. Duplicated appendix complicated by appendiceal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2011; 17(1): 135-6.
13. Host WH, Rush B, Lazaro EJ. Congenital absence of the vermiform appendix. *The American Surgeon*. 1972; 38(6): 355-6.
14. Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum: a report of 25 cases. *Chest*. 1991; 100: 93-5.
15. Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD. Subcutaneous and mediastinal emphysema. Pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Intern Med*. 1984; 144: 1447-53.

WOLFF-PARKINSON-WHITE SENDROMUNDA KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON SONRASI TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULAMASI

Therapeutic Hypothermia Application after Cardiopulmonary Resuscitation in Wolff-Parkinson-White Syndrome

Erdoğan KOCA¹

¹ Malatya Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, MALATYA

ÖZ

Wolff-Parkinson-White sendromu 1930 yılında Wolff, Parkinson ve White tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak Wolff-Parkinson-White sendromu anormal taşiaritmi epizodları ile seyrederek. Bu taşiaritmiler çocukluk çağından orta yaşlara kadar herhangi bir çağda oluşabilir. Hastalığın klinik seyri, hafif veya şiddetli göğüs ağrısından, senkoplu veya senkopsuz çarpıntıya veya kardiak arreste kadar değişkenlik gösterebilir. EKG bulguları; kısa PR mesafesi (<0.12 sn.), geniş QRS kompleksi (>0.12 sn.) ve ventriküllerin erken uyarıldığını gösteren delta dalgasıdır. Wolff-Parkinson-White sendromu nedeniyle ventriküler fibrilasyona giren 27 yaşındaki erkek hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon yapıldı, kardiyak ritmi geri dönen ve koma hali devam eden hasta yoğun bakıma alınarak terapötik hipotermi uygulandı. Tedavi süresince hipotermiye bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hasta tedavi sonrası sekelsiz olarak taburcu edildi. Hipoterminin iskemi üzerine olan etkisi, temel olarak metabolizma hızı üzerindeki etkisiyle ilişkilidir. Vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik azalma, oksijen kullanımında %7 oranında azalmaya neden olur. Metabolizmadaki bu yavaşlama organları iskemiye karşı korumaktadır. Yazımızın amacı Wolff-Parkinson-White sendromunun ölümcül sonuçlara neden olabileceğini ve kardiyak arrest hastalarında erken dönemde terapötik hipotermi uygulamasının faydalarını hatırlatmaktır.

ABSTRACT

Wolff-Parkinson-White syndrome was described in 1930 by Wolff, Parkinson, and White. The clinical manifestations of Wolff-Parkinson-White syndrome reflect the associated tachyarrhythmia episodes. They may have their onset at any time from childhood to middle age, and they can vary in severity from mild chest discomfort or palpitations with or without syncope to cardiac arrest. ECG findings include; shortened PR interval (<0.12 sn.) widened QRS complex (>0.12 sn.) and delta wave that indicating early ventricular excitement. Cardiopulmonary resuscitation was carried out to a 27 year old man who experienced ventricular fibrillation due to Wolff-Parkinson-White syndrome and the cardiac rhythm returned and therapeutic hypothermia was applied in intensive care unit because of the continuing coma. There was no complication due to therapeutic hypothermia during the treatment. Our patient was discharged without any complication after the treatment. The effects of hypothermia on ischemia are mainly, the effects on the metabolism. The reduction of body temperature for each °C, causes 7% reduction in oxygen use. This slowdown in metabolism protect body against ischemia. The aim of this article is to underline the fatal consequences of Wolff-Parkinson-White syndrome and to remind benefits in return early application of therapeutic hypothermia in patients with cardiac arrest.

Anahtar Kelimeler: Wolff-Parkinson-White sendromu, kardiyopulmoner resüsitasyon, terapötik hipotermi

Keywords: Wolff-Parkinson-White syndrome, cardiopulmonary resuscitation, therapeutic hypothermia



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Erdoğan KOCA

Malatya Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, MALATYA, TÜRKİYE

Telefon: +90 0530 223 9625

E-posta: drerdinckoca@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 22.08.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 14.04.2017

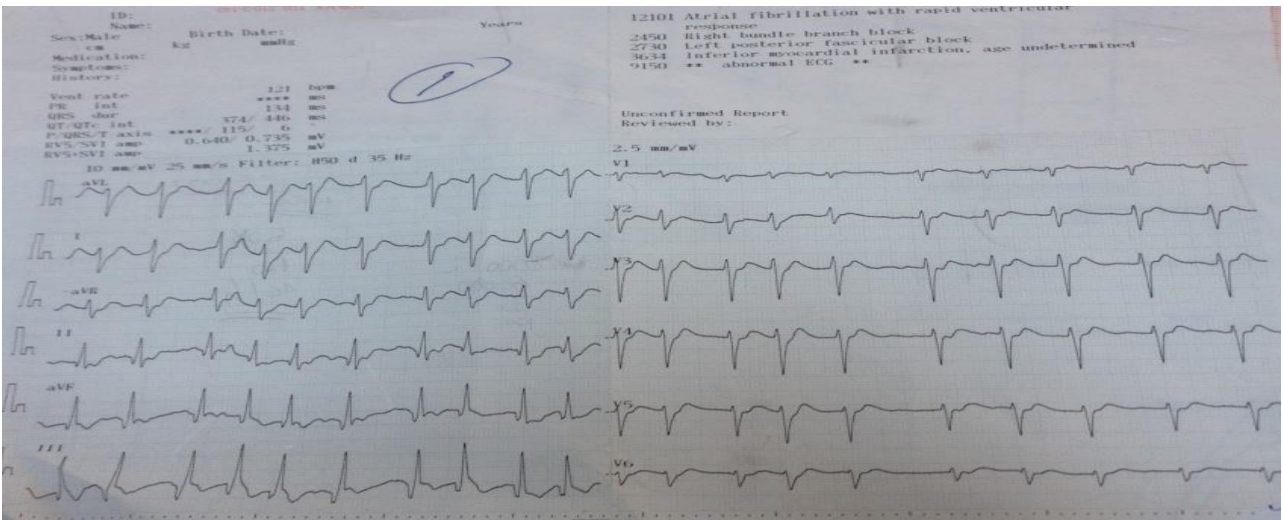
GİRİŞ

Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu ilk olarak 1930 yılında tarif edilmiştir. Kısa PR intervali ve geniş QRS kompleksine eşlik eden “Delta dalgası” ile karakterize bir patolojidir (1). Bu kardiyak patoloji genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan paroksizmal supra ventriküler taşikardiye (PSVT), ventriküler fibrilasyona (VF) ve atrial fibrilasyona (AF) yol açabilir (1). Ölüm kardiyak ritmin sonlanması ile oluşur. Hastaların çok küçük bir kısmında resüsitasyon ile ritmin geri dönme şansı vardır. Ritmi geri dönen bu hastaların sayısı yüzbinler seviyesindedir. İlk müdahale sonrasında spontan dolaşımı sağlanan olguların yaklaşık %70’i ne yazık ki hastaneye varamadan kaybedilmektedir (2). Hastane içi kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sonrası taburcu olabılme oranı ortalama %18’dir. Arrest ritmi VF veya VT ise bu oran biraz daha yüksektir (%36) (2).

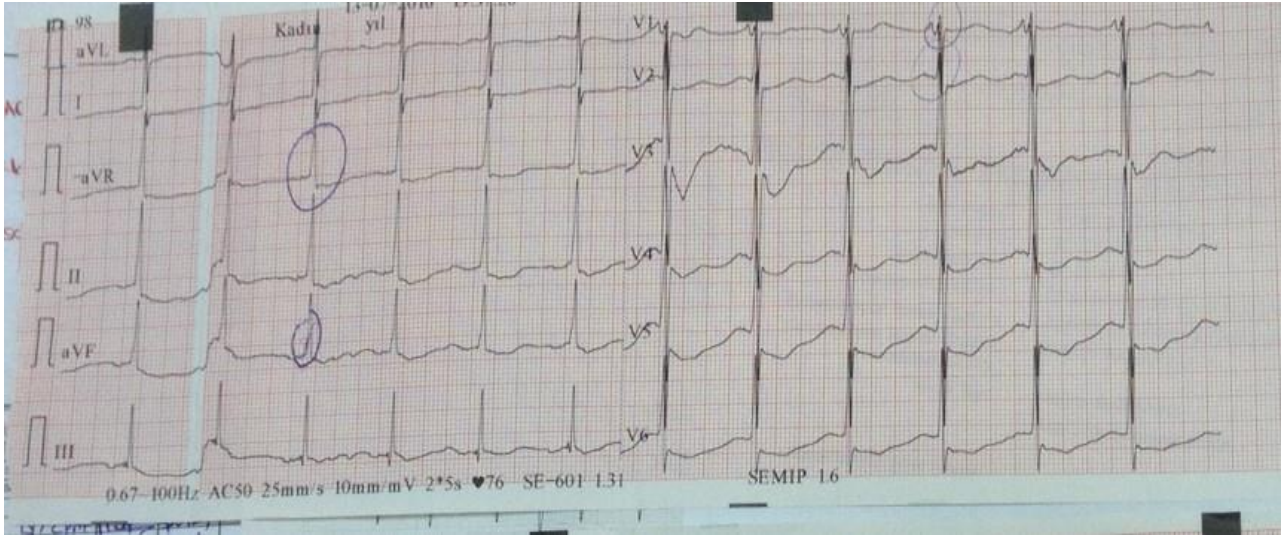
Hipoterminin iskemik dokuda hasarı azaltmasının altında yatan temel mekanizma metabolizma olan üzerine olan etkileridir (2). Hipotermi uygulaması ile sağlanan vücut sıcaklığındaki her 1 °C’lik azalma ile oksijen kullanımı %7 oranında azalır. Hipotermi ile ortaya çıkan kan basıncındaki düşüş metabolizmadaki yavaşlamadan ötürü kolay tolere edilebilir ve iskemiye neden olmaz (2).

OLGU

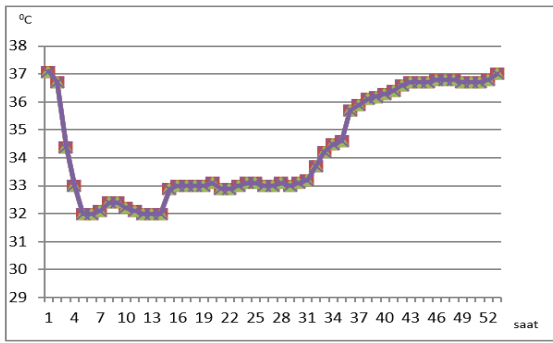
Yirmiyedi yaşında erkek hasta WPW sendromu nedeniyle gelişen VF sonrası, entübe edilerek KPR yapıldı. 3 kez defibrile edilen hasta 20 dakika KPR sonrasında kalp ritmi geri döndürülerek yoğun bakıma alındı. Midazolam 5 mg iv. yolla sedatize edilen hastanın Glasgow koması skalasının 3 olduğu, jeneralize nöbet geçirdiği ve pupiller ışık refleksinin olduğu görüldü. Dopamin inotrop destek tedavisi altında hemodinamik olarak stabil olan hastanın oksijen saturasyonu: %98, kalp atım hızı: 86 atım/dakika, tansiyonu: 117/63 mm/Hg olarak ölçüldü. Hastaya nazogastrik sonda takılarak anti epileptik sodyum valproat 500 mg tablet verildi ve nöbetleri baskılandı. Yoğun bakıma kabul edildiğinde çekilen EKG’inde AF görüldü (Resim 1). Takiplerinde çekilen EKG’inde PR mesafesinin kısaldığı delta dalgasının mevcut olduğu görüldü (Resim 2). Eksternal 2 adet alt extremitte pedi ve bir adet torakal ped uygulanarak soğutucu sistem aracılığı ile terapötik hipotermi (TH) uygulamasına başlandı. Hedef vücut sıcaklığı 33 °C olarak belirlendi. Uygulamanın 4. saatinde hedeflenen vücut sıcaklığına ulaşıldı. 20 saat boyunca 33 °C’de olan vücut sıcaklığı artırılmaya başlandı ve 44. saatin sonunda 36.6 °C’ye ulaşıldı (Resim 3-4).



Resim 1: Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrasında çekilen ilk EKG



Resim 2: Takipleri sırasında çekilen EKG'si



Resim 3: Hastanın eksternal terapötik hipotermi uygulanması sırasındaki vücut sıcaklık-süre diyagramı



Resim 4: Eksternal terapötik hipotermi uygulanması sırasında monitör görüntüsü.

Sedasyonu kesilen hastanın izlemi sırasında kardiyak ritim problemi oluşmadı. Tedavisinin 7. gününde dopamin inotrop destek tedavisi kesildi. Entübe olarak mekanik ventilatöre bağlı takip edilen hastanın 7. günde şuuru açıldı ve 9. gün ekstübe edildi. Yapılan nörolojik muayenesinde herhangi bir nörolojik sekel olmadığı görüldü. 15. günde servise nakli yapılan hasta, yatışının 18. gününde sekelsiz olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

WPW sendromu ventriküler preeksitasyon tipidir ve toplumda %0,1-3 sıklığında görülür. Bu sendrom, Wolff, Parkinson ve White tarafından 1930 yılında normal kalp yapısına sahip genç sağlıklı bireylerde paroksizmal taşikardi epizodları ve kısa PR aralığı ile dal bloğunun eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan ilk preeksitasyon sendromudur (3). Bu sendrom paroksizmal supraventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi çeşitli aritmilere sebep olarak mortal seyrebilir.

EKG bulguları; kısa PR mesafesi (<0.12 sn), geniş QRS kompleksi (>0.12 sn) ve ventriküllerin erken uyarıldığını gösteren delta dalgasıdır (1). Aritmi yüzeysel anestezi, sempatik uyarılar, hipoksi, iskemi, elektrolit bozukluğu gibi faktörlerle ortaya çıkabilir (4). Ventriküllerin erken uyarılan bölgeleri delta dalgasını, oluşturur. Tip A ve Tip B olmak üzere iki major şekli vardır. Tip A ventrikül preeksitasyonu sol ventrikülün arka taban kesimini ilgilendirir. Tip B ise ventrikül preeksitasyonu sağ ventrikül arka taban kesimini ilgilendirir (5). WPW Paroksizmal supraventriküler taşikardiye (PSVT), ventriküler fibrilasyona (VF) ve atrial fibrilasyona (AF) yol açarak kardiyak arrestle sonuçlanan tabloya neden olabilir (1). Hastamızda ilk klinik bulgu olarak senkop görülmüş ardından VF sonrası kardiyak arrest izlenmiştir.

Kardiyak arrest sonrası görülen serebral iskemi serebral hasarla sonuçlanabilir. Bu hastalarda son klavuzlarda etkinliği gösterilmiş olan terapötik hipotermi uygulaması faydalıdır. Terapötik hipotermi ilk 6 saat içinde yapılması önemlidir. Fakat 12. saate kadar olan sürede başlanması tavsiye edilmektedir (6). Olgumuzda TH'ye arrestten 4 saat sonra başlanmıştır. Hipotermimin iskemi üzerine olan etkisi temelde metabolizma üzerine olan etkileridir. Vücut sıcaklığındaki her 1 °C'lik azalma oksijen kullanımında %7 oranında azalmaya neden olur. Metabolizmadaki bu yavaşlama organları iskemiyeye karşı korumaktadır. Ayrıca hipotermi glutamat ve glisin gibi eksitatör nörotransmitterlerin salınımını azaltır. Serbest radikal toksik etkileri önler, intraselüler asidozun azalmasına neden olur, anti-apoptotik etki ve antiinflamatuar etki göstererek iskemik nöron hasarını azalttığına ilişkin bulgular vardır (6). 1997 yılında TH 22 hastada uygulanmış ve geçmiş sonuçlara göre %50 oranında daha iyi sonuçların olduğu görülmüştür. Bu çalışma tedavinin etkinliği açısından dikkat çekicidir (7). Avrupa'da yapılan "Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA)" çalışmasında VF' ye bağlı olarak kardiyak arrestten sonra başarılı KPR uygulanan ancak komada kalan 275 hasta çalışmaya alınmış. Bu hastalara soğuk hava ve

battaniye ile mesane sıcaklığı hedefi 32-34°C olacak şekilde soğutulmuştur. Bu hastalarda alınan sonuçlar hipoterminin faydalı olduğunu göstermiştir (8). Bernard ve ark. Avustralya'da yürüttükleri çalışmada VF' ye bağlı olarak kardiyak arrestten sonra başarılı KPR uygulanan ancak komada kalan 82 hasta çalışmaya alınmış. 48 hastaya hipotermi uygulanırken 34 hasta normotermik takip edilmiştir. Normotermi grubundaki 34 hastanın 9'u, hipotermi grubunda 43 hastanın 21'inde iyi sonuç alınmıştır (9). Asistoli ve primer nabızsız elektriksel aktiviteye bağlı olarak kardiyak arrestten sonra başarılı KPR uygulanan ancak koma hali devam eden 30 hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalar gliserol içeren kask vasıtasıyla mesane değeri 34°C olacak şekilde soğutulmuş bu hastalardan ikisi iyi, biri orta derecede iyileşme ile taburcu edilmiştir (10). Bu üç çalışmanın sonuçlarına göre hipotermi uygulanan grupta hastaneden nörolojik defisitsiz veya orta-hafif sekel ile taburcu edilebilme oranları anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Avrupa Resüsitasyon Şurası Data Bankası'nda hipotermi uygulanan 462 hasta incelenmiş ve bu hastalarda soğutma hızında 1.2°C/saat gibi yüksek bir değere ulaşılmasına rağmen komplikasyon oranlarının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçta hipoterminin güvenli bir şekilde uygulanabilirliğinin olduğunu göstermiştir (11). Bizim olgumuzda ortalama 1°C/saat hızda soğutulmuş herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

Terapötik hipotermi uygulaması özellikle WPW gibi VF' ye neden olarak kardiyak arrest gelişen hastalarda hızlı bir şekilde uygulanması nörolojik defisit önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle Branch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2006; 11(4): 340-53.

2. Topçuoğlu M.A. Kardiyopulmoner arrestte serebral koruma. Yoğun Bakım Dergisi. 2008; 8(1): 22-43.
3. Sidhu J, Roberts R. Genetic basis and pathogenesis of Familial WPW Syndrome. Indian Pacing Electrophysiol J. 2003; 3(4): 197-201.
4. Günüşen İ, Karaman S, Zeynep TÖZ, Aliyeva A, Fırat V. Suddenly developed atrial fibrillation during caesarean section: Wolff-Parkinson-White Syndrome. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2007; 5(3): 158-60.
5. Hakimoğlu S, Davarcı I, Tuzcu K, Nacar AB. Wolff Parkinson White Sendromlu Hastanın Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu. Mustafa Kemal Üniv. Tıp Derg. 2014; 5 (18): 59-65.
6. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Yıldız ÖK. Yenilenen Kılavuzlar Işığında Global Serebral İskemi'de Hipotermi: Ne Yapmalı? Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi. 2011; 17(1); 9-12.
7. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med. 1997; 30: 146-53.
8. Michael H. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002; 346: 549-56.
9. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med. 2002; 346: 557-63.
10. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. Resuscitation. 2001; 51(3): 275-81.
11. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. Crit Care Med. 2006; 34: 1865-73.

TİROTOKSİKOZUN NADİR BİR NEDENİ: MOL HİDATİFORM

A Rare Cause of Thyrotoxicosis: Hydatidiform Mole

**Zafer PEKKOLAY¹, Fatih Mehmet FINDIK², Hikmet SOYLU¹,
Belma Özlem TURAL BALSAK¹, Alpaslan Kemal TUZCU¹**

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, DİYARBAKIR

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZ

ABSTRACT

Gestasyonel premalign trofoblastik hastalık olan mol hidatiform, doğurganlık çağındaki kadınlarda hipertroidinin nadir bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Trofoblastlarca salınan korionik gonadotropinin alfa alt ünitesi, tiroid stimule edici hormona benzediğinden tiroid bezini uyararak hipertroidi oluşturabilir. Mol hidatiformun primer tedavisi cerrahidir. Olgu sunumumuzda yirmibeş yaşında mol hidatiforma bağlı belirgin hipertroidisi olan kadın hasta sunuldu. Hasta kombine antitiroid ilaçlarla operasyona hazır hale getirildi ve başarılı bir şekilde opere edildi. Operasyon sonrası takibinde, klinik ve laboratuvar bulguları normale döndü.

Mole hydatidiform, a gestational premalign trophoblastic disorder, is a rare cause of hyperthyroidism in women of childbearing age. Since the chorionic gonadotropin released by the trophoblasts is similar to the alpha subunit thyroid stimulating hormone, it stimulates the thyroid gland to form hyperthyroidism. Obvious hyperthyroidism in gestational trophoblastic disease is very rare. Primary therapy of hydatidiform is surgery. A 25-year-old woman has hyperthyroidism due to hydatidiform mole. The patient was made ready for operation with combined antithyroid drugs and was successfully treated. Clinical and laboratory findings were normalized postoperatively.

Anahtar Kelimeler: Antitiroid ilaçlar, mol hidatiform, tirotoksikoz

Keywords: Antithyroid drugs, hydatidiform mole, thyrotoxicosis



Yazışma Adresi / Correspondence: **Dr. Zafer PEKKOLAY**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji B.D., 21070 Sur / DİYARBAKIR, TÜRKİYE

Telefon: +90 412 2248001-4175

E-posta: drpekkolay@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.01.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2017

GİRİŞ

Mol hidatiform plasentadan köken alan uterusu invazyon gösterebilen premalign gestasyonel trofoblastik bir hastalıktır (1). Trofoblastlar tarafından üretilen insan koriyonik gonadotropin (hCG)'in alfa (α) alt ünitesi tiroid stimule edici hormon (TSH), lüteinizan hormon (LH), folikül stimule edici hormon (FSH) ile aynıken beta alt ünitesi farklıdır. Glikoprotein yapısındaki α alt ünitesi TSH reseptörüne bağlanır ve onu aktive eder. Yüksek konsantrasyondaki hCG, tiroid bezini uyararak diffüz guatr, serbest T3 ve serbest T4 artışı yapar. TSH baskılanır ve belirgin hipertroidizm gelişir (2). Molar gebelik, gebeliğin nadir komplikasyonlarından biridir. Yüzde beş hastada klinik hipertroidizm gelişir, nadiren ciddi tirotoksikoz yapar (3). Molar gebeliğin tedavisi dilatasyon, küretaj gerekirse histerektomidir. Operasyon sonrası dönemde hastalık remisyona girmezse veya invaziv hastalık varsa kemoterapi verilir (4).

Bu olgu sunumunda, molar gebeliğe bağlı ciddi tirotoksikozu olan hastanın operasyon öncesi hazırlığı sırasında edindiğimiz tecrübeyi paylaşmak istedik.

OLGU

Yirmibeş yaşında kadın hasta altıncı gebeliğinin 13. haftasında vajinal kanama nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde tiroid patolojisi ve mol gebelik öyküsü yoktu. Ultrasonografide endometrial kavitede kistik alanlar ve mol hidatiform ile uyumlu bulgular saptanması üzerine

operasyon planlanarak hastaneye yatırıldı. Anestezi indüksiyonu aşamasında, belirgin taşikardi gelişen hasta opere edilemedi ve yeniden değerlendirmeye alındı. Hastada hafif şiddette Hiperemesis gravidarum semptomları ve taşikardi tespit edildi; bunun dışında izlenen hipertiroidi semptomu yoktu. Kan basıncı 100/60 mmHg, Nabız: 102 vuru/dk idi. Fizik muayenede gebelik, tiroid muayenesinde hafif diffüz guatr (Grade 1) ve taşikardi tespit edildi; bunun dışında bir bulgu saptanmadı. Tiroid fonksiyon testlerinde belirgin hipertiroidi saptanması üzerine, kliniğimize preoperatif hazırlık için danışıldı. Hastanın tiroid otoantikörleri negatif saptandı. Mol hidatiforma bağlı tirotoksikoz düşünüldü. EKG'sinde sinüs taşikardisi mevcuttu. Tiroid USG'sinde diffüz guatr ve kanlanma artışı gözlemlendi. Hemoglobün 12 gr/dl idi. Hastaya Metimazol (40 mg/gün), lityum (600 mg/gün), metilprednisolon (40 mg/gün), propranolol (80 mg/gün), lugol solüsyonu (15 damla/gün), kolestiramin (8 g/gün) verilerek, bir hafta sonunda operasyona hazır hale getirildi. Hasta ılımlı hipertiroidi değerlerine getirilerek, spinal anestezi ile operasyona alındı. Operasyon sırasında ve sonrasında bir komplikasyon gelişmedi. Postoperatif dönemde lityum, metimazol, metilprednisolon tedavisi kesildi; kolestiramin ve propranolole devam edildi. Takip döneminde tiroid fonksiyon testleri ve hCG değerleri geriledi. Hipertiroidi semptomları kaybolan hastanın son iki ilacı da kesildi. Laboratuvar değerleri normal değerlere yaklaştı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastanın laboratuvar sonuçları

Laboratuvar değerleri	Tanı anında	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	Kontrol
TSH (0.27-4.2) μ u/ml	0.01	0.01	0.01	0.17
Serbest T3 (3.1-6.8) ng/dl	28.15	10	5	4.51
Serbest T4 (12-22) pmol/L	100	53	44	12.42
Beta hCG mu/ml	833225	>1000000	204905	877

TARTIŞMA

Tirotoksikoz tüm gebeliklerin en fazla %1'inde görülür. En sık nedeni Graves hastalığıdır. Hastamızda tiroid otoantikörleri negatif saptandı ve graves hastalığının göz bulguları yoktu. Doğurganlık çağındaki kadınlarda mol hidatiforma bağlı tirotoksikoz çok nadir bir durumdur (5). Mol hidatiforma bağlı tirotoksikoz tablosuna hiperemezis eşlik edebilir (6). Bizim hastamızda hiperemezis mevcuttu. Mol hidatiformun primer tedavisi cerrahidir. Tirotoksikozla bağlı kardiyak etkiler ve tiroid krizi riski morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Mol hidatiform ilerleyici, invaziv bir hastalık olduğundan cerrahi tedavinin geciktirilmemesi gerekmektedir. Geç kalındığında koryokarsinoma dönüşebilir. Hızlı ötiroidiyi sağlamak için thionamidler, lugol solüsyonu, lityum, kolestiramin, propranolol, radyokontrast ajanlar, glukokortikoidler kullanılmakta ve gerektiğinde plazmaferez yapılmaktadır (7-9). Hastamıza hipertiroidiyi hızlı düzeltmek amacıyla metimazol tercih edildi. Molar gebelikte uterus boşaltıldıktan sonra, zaman içinde hCG normal seviyelere gelmekte ve tirotoksik durum düzelmektedir (10).

Sonuç olarak doğurganlık çağındaki kadınlarda mol hidatiform saptandığında, tiroid fonksiyonlarına bakılmalıdır. Belirgin hipertiroidili hastalar, antitiroid ilaç kombinasyonlarıyla hızlı bir şekilde operasyona hazır hale getirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013; 128(1): 3-5.
2. Davies TF, Laurberg P, Bahn RS. Hyperthyroid Disorders. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2016. Chapter 12: 369-415.

3. Kurdi MS. Hydatidiform mole: A sour encounter with a grape case. *Indian J Anaesth*. 2011; 55: 171-3.
4. Jelly P, Rakesh S. Gestational trophoblastic disease (GTD). *International Journal of Medical Paediatrics and Oncology*. 2016; 2(2): 70-3.
5. Carney LA, Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014; 89(4): 273-8.
6. Braverman L, Utiger R. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman L, Utiger R eds. *The Thyroid*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 453-5.
7. Aggarwal R, Pradeep C. Management of hyperthyroidism in pregnancy. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2016; (5)1: 1-5.
8. Noal S, Joly F, Leblanc E. Management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010; 38: 193-8.
9. Narasimhan KL, Ghobrial MW, Ruby EB. Hyperthyroidism in the setting of gestational trophoblastic disease. *Am J Med Sci*. 2002; 323: 285-7.
10. Chiniwala NU, Woolf PD, Bruno CP, Kaur S, Spector H, Yacono K. Thyroid storm caused by a partial hydatidiform mole. *Thyroid*. 2008; 18(4): 479-81.

OMURGA TÜMÖRÜNÜ TAKLİT EDEN POTT HASTALIĞI: BİR OLGU SUNUMU

Pott Disease Mimicking a Spinal Tumor: A Case Report

Ulaş YÜKSEL¹, Mehmet Hüseyin AKGÜL¹, Mustafa ÖĞDEN¹,
Pınar ATASOY², Semih KESKİL¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D., KIRIKKALE

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D., KIRIKKALE

ÖZ

ABSTRACT

Spinal tüberkülozun tanı ve tedavisindeki gecikmeler bu hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonlara (omurga kırığı, epidural apse gibi) ikincil omurilik basılarına ve kalıcı nörolojik kayıplara ve omurgada şekil bozukluğuna yol açabilmektedir.

52 yaşında erkek hasta, bir yıldır ilerleyici ve artan vasıfta sırt ağrısı ve bacaklarda güçsüzlük şikayetleri ile gelen hastanın öyküsünde ateş ve gece terlemesi olmamasına rağmen kilo kaybı vardı. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde kas gruplarında 2/5 kuvvet kaybı ve T9 seviyesi altında ileri hipoestezi saptandı. Yapılan radyolojik görüntüleme tetkiklerinde T8 ve T9 omurlarında spinal kanalı daraltan patolojik çökme kırığı ve kifoz tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde C-reaktif protein ve sedimentasyon değerleri normale yakındı. Mevcut güç kaybı ve radyolojik bulgular nedeniyle ameliyat edilen hastanın doku patolojisinde nekrotizan granülomlar ve kazeifikasyon nekrozu görülmesi üzerine anti-tüberküloz tedavi başlandı. Hastanın takibinde ameliyat sonrası dördüncü ayda nörolojik bulgularının düzelmeye başladığı ve üçüncü yılın sonunda normal günlük hayatına döndüğü gözlemlendi.

Sonuç olarak, günümüzde nadir görünmekle birlikte patolojik omurga kırığı düşünülen hastalarda tüberküloz ve Pott hastalığı da akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pott hastalığı, spinal füzyon, spinal tüberküloz

Delays in the diagnosis and treatment of spinal tuberculosis may lead to vertebral fracture and spinal cord compression that may cause to the secondary persistent neurological loss and spinal deformity.

52 year-old man admitted to hospital with progressive back pain and paraparesis. There was weight loss without night sweats or night sweating in his past history. His neurological exam revealed paraparesis and hypoesthesia under the T9 level. There was pathologic collapse of a fracture and kyphosis in T8 and T9 vertebrae in his radiological images. In laboratory tests C-reactive protein and sedimentation values were close to normal. He underwent stabilization surgery and histopathological exam of the tissue specimens revealed caseification necrosis. On follow-up, patient's neurological symptoms were delayed at fourth postoperative month and returned to normal daily life at the end of the third year.

Pott disease should also be considered in pathological vertebral fractures even without weight loss, night sweats, fever.

Keywords: Pott disease, spinal fusion, spinal tuberculosis



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Ulaş YÜKSEL

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon: +90 532 2304940

E-posta: ulasyksl@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12.01.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2017

GİRİŞ

Tüberkülozlu hastalarda yaklaşık %3-5 oranında kemik tutulumu, %1 oranında ise omurga tutulumu gözlenmektedir (1). Pott hastalığı, en sık torakolomber bölgede ve ilk 3 dekad içinde izlenir. Hastalığın predispozan faktörleri arasında diabetes mellitus (DM), kötü beslenme, madde veya alkol bağımlılığı, immünsüpressif bozukluklar (HIV enfeksiyonları, böbrek yetmezlikleri, kanser gibi), uzun süre steroid kullanımı ve sigara kullanımı yer almaktadır (1-4). Pott hastalığı yavaş seyirli olup tanı ve tedavisindeki gecikmeler spinal epidural abse ve/ veya patolojik kırıkların gelişmesine ve bunlara bağlı gelişen omurilik basısı sonrası kalıcı nörolojik kayıplara ve omurgada şekil bozukluklarına yol açabilmektedir (5, 6).

Bu olgu sunumunda T8 ve T9 omurlarında patolojik kırığı olup ameliyat sonrası tetkiklerinde tüberküloz düşünülen hastanın tanı ve tedavisi literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU

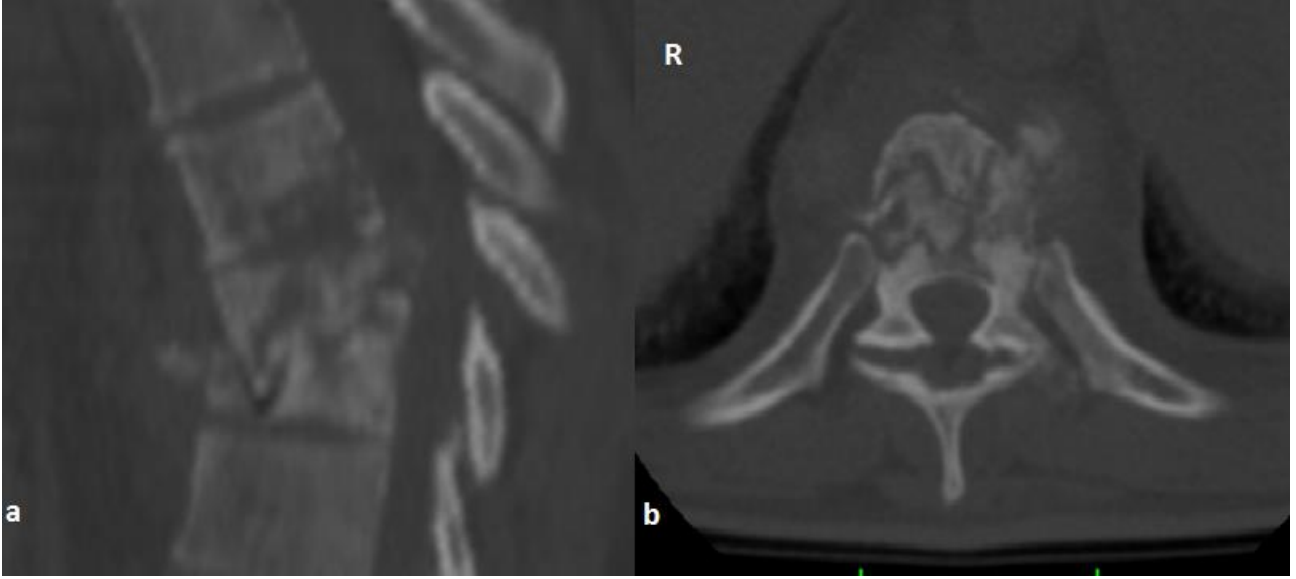
Elli iki yaşında erkek hasta polikliniğimize bir yıldır olan sırt ağrısı, bacaklarda ilerleyici güçsüzlük ve idrar kaçırma şikâyetleri nedeni ile tekerlekli sandalyede getirildi. Özgeçmişinde hastanın DM'u olduğu ve insülin replasmanı ile kan şekeri regülasyonunun sağlandığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde kas gruplarının 3/5 kuvvetinde olduğu (2/5 kuvvet kaybı) (paraparezi) ve iki taraflı T9 dermatomu altında anesteziye yakın hipoestezi olduğu saptandı. Gövde hiperfleksiyon ve ekstansiyonunda sırt ağrısı artmaktaydı. Hasta iştah azalması ile birlikte kilo kaybı (son 1 yılda 12 kilogram) tarif ediyordu. Torakolomber X-Ray (Resim 1), Bilgisayarlı Tomografi (BT) (Resim 2) ve intravenöz kontrast ilaç kullanılarak elde edilen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkiklerinde (Resim 3) T8 ve T9 omurlarında omurilik kanalı içine de uzanan çökme kırığı olduğu ve kırığın ve T8-9

intervertebral diskinin kontrast madde tuttuğu (patolojik kırık ve diskitis) saptandı. Hastanın C-reaktif protein (CRP) değeri 3.64 mg/L, sedimentasyon hızı değeri 34 mm/saat olarak ölçüldü. Brusella aglütinasyon testi negatif saptandı.



Resim 1: Pott hastalığına bağlı T8 ve T9 kırığı lateral X-Ray görüntüsü.

Bu bulgularla öncelikli omurga tümörü veya diğer tümörlerin omurgaya metastazı düşünülen hastaya sol anterolateral açılımla T8 ve T9 total korpektomi yapıldı. Operasyonda kemik yapının açık kahverengi, yumuşak kıvamda ve az kanamalı olduğu görüldü ve histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı. Bu bölgeye içine sentetik kemik greft yerleştirilmiş korpektomi kafesi konuldu ve T7 ve T10 vertebra cisimlerine lateralden plak yerleştirildi (Resim 4). Ameliyat sırasında alınan kemik dokusu örneklerinin histopatolojik incelemesinde nekrotizan granülomatöz inflamasyon (kazeifikasyon nekrozu) gözlemlendi (Resim 5).



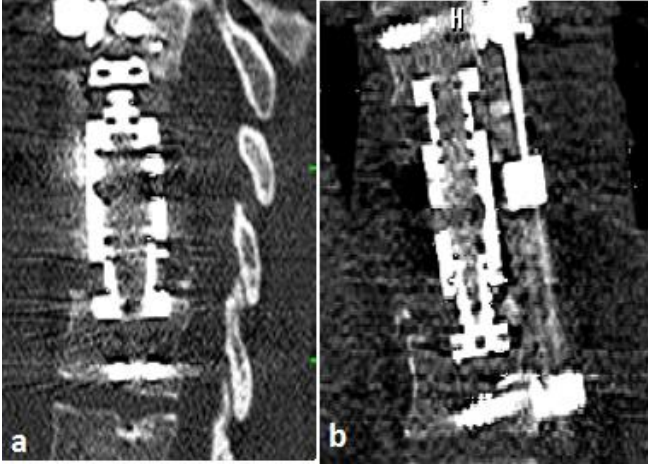
Resim 2: Pott hastalığına bağlı T8 ve T9 kırığı sagittal (a) ve axial (b) BT görüntüleri



Resim 3: Pott hastalığına bağlı T8 ve T9 kırığı sagittal (a) ve axial (b) kontrastlı MRG görüntüleri

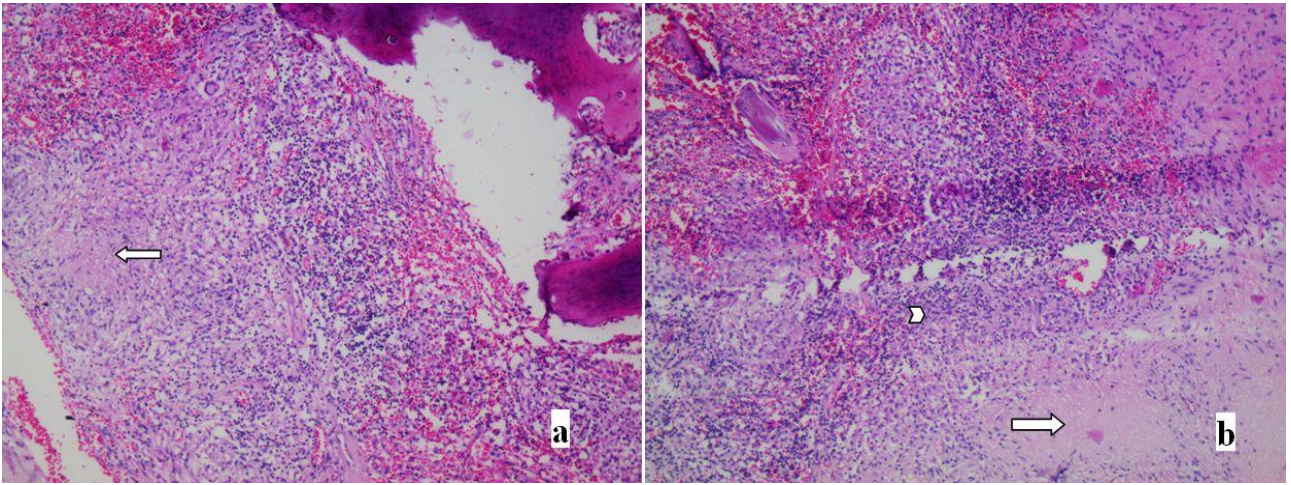
Tüberküloz şüphesi ile Verem Savaş Dispanseri yetkilileri tarafından yapılan tüberkülin cilt testi (PPD) pozitif (Eritem çapı>15 mm) saptandı. Bu bulgularla Enfeksiyon Hastalıkları Bölümüne danışılan hastaya bu bölüm tarafından anti-tüberküloz tedavi başlandı. Hastada DM olması nedeniyle operasyon yarasının tam

iyileşmesi beklenerek ameliyattan bir ay sonra T4-L1 posterior enstrümantasyon ile kırık bölgesi 360 derece stabilize edildi (Resim 6). Hasta üç ay süre ile klinikte takip edildikten sonra fizik tedavi almak üzere Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümüne devir edildi.

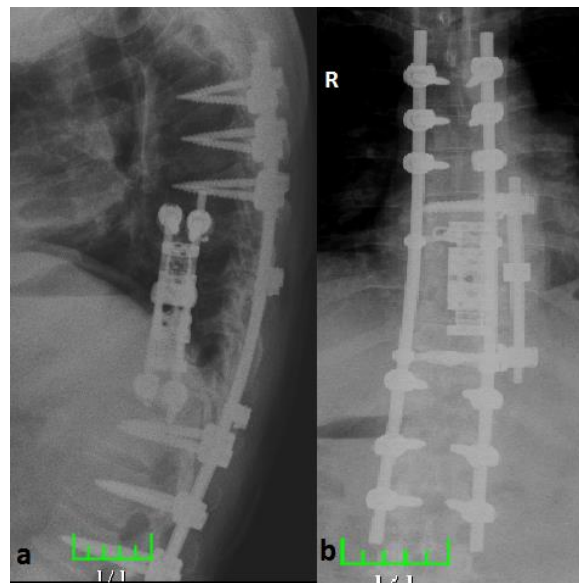


Resim 4: Anterolateral korpektomi, korpektomi kafesi uygulaması ve lateral plaklama sonrası sagittal (a) ve coronal (b) BT görüntüleri

Devredilirken hastanın nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde kas gruplarının bilateral 4/ 5 kuvvete ulaştığı ve T9 dermatomundaki hipoestezinin hafiflediği saptandı. Hastanın anti-tüberküloz tedavisi bir yılın sonunda kesildi. Takibinin üçüncü yılında hastanın T9 dermatomundaki hafif hipoestezi dışında nörolojik kaybının idrar kaçırması da dahil tamamen düzeldiği ve normal yaşamına döndüğü saptandı.



Resim 5: Histopatolojik incelemede (a) kemik trabekulası komşuluğunda santral kazeifikasyon nekrozu bulunduran granülom yapısı (ok ile) izlenmekte ve (b) resmin sağ alt kısmında kazeifikasyon nekrozu (ok ile) ve bunu çevreleyen histiositlerle (ok başı ile) karakterize granülom yapısı görülmektedir (H&E; X100)



Resim 6: Pott hastalığına bağlı T8 ve T9 kırığına, 360 derece füzyon sonrası lateral (a) ve ön-arka (b) X-Ray görüntüleri.

TARTIŞMA

Tüberkülozdan en sık etkilenen omurga bölgesi torakolomber bileşke olup en sık tutulan omurga L1 omurgasıdır (2). Spinal tüberkülozda en sık gözlenen klinik bulgular ise özellikle gece şiddetlenen batıcı tarzda bel ve/ veya sırt ağrısı, paraspinal kas spazmı ve ileri dönemde kemik deformasyonuna ikincil spinal kifozdur. Hastalarda kilo kaybı, iştah azalması, gece terlemesi olabilir. Hastalığın ileri evresinde ise hastaların %23-76'sında nörolojik kayıplar (paraparezi/parapleji) gelişir. Spinal tüberkülozun tanısında klinik ve radyolojik bulgular temel alınır (7,8). Bizim olgumuzda tanı öncesi ilk dönem ağrı olmamış ancak 1 yıldır giderek artan alt ekstremité güçsüzlüğü, iştah azalması ve kilo kaybı ile beraber predispozan faktörlerden biri olan DM saptanmıştı. Ancak hastanın geliş öyküsünde ateş ve gece terlemesi yoktu.

Son dönemde MRG ve BT gibi radyolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi, spinal tüberküloz olgularının erken tanı konularak prognozunda iyileşmeye neden olmuştur (9,10). MRG omurga enfeksiyonlarının tanısında en güvenilir görüntüleme yöntemlerinden birisi olup olguların %60'ında tanı koydurucudur. Eğer disk aralığı korunmuşsa ve omurga cismi homojen kontrast ilaç tutuyorsa bu genelde piyojenik olmayan omurga enfeksiyonu lehinedir. Buna karşın, piyojenik enfeksiyonlarda çoğunlukla disk aralığı da etkilenir ve omurga cismi heterojen biçimde kontrast ilaç tutar (6). Bu tarz görüntülerin ayırıcı tanısında primer ve metastatik neoplastik hastalıklar, sarkoidoz, aktinomiçes, nokardiya, tüberküloz ve brucella enfeksiyonları akla getirilmelidir (11). Kemik kırığının spinal kanala mekanik basısını, omurilik ödemi, myelomalazi gibi lezyonları bu radyolojik tekniklerle saptamak mümkün iken, en iyi tanı yöntemi histopatolojik inceleme ve/veya kültürde mikroorganizma üretmektir. Olgumuzda X-Ray, BT ve MRG görüntülerinde omurga kırığı ile birlikte disk tutulumunun saptanmış olmasına rağmen CRP' nin

normal değerinde olması, sedimantasyonun hafif yüksek olması oluşan bu kırığın tümöre bağlı patolojik kırık olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle de ameliyat sırasında hastadan doku histopatolojik incelemesine yönelik örnek alınmasına karşın doku kültürü için örnek alınmamıştır. Ancak histopatolojik incelemeler sonunda kazeifikasyon nekrozunun gözlenmiş olması bizi tümöral oluşumdan uzaklaştırmıştır. Sarkoidozda da benzer histopatolojik bulgular ortaya çıktığı için hastaya PPD yapılmış ve test sonucu pozitif gelmiştir. Bu nedenlerle de hastada öncelikli olarak tüberküloz ve buna ikincil Pott hastalığı düşünülmüş ve anti-tüberküloz tedavisi cerrahi sonrası başlanmıştır. Pott tedavisinde komplikasyonsuz olgularda en az 6 ay süreyle medikal tedavi uygulanması, istirahat ve uygun ortezlerle mobilizasyonu etkilidir. Komplikasyon gelişen Pott olgularında cerrahi tedavi kifoz, instabilite, birden fazla omur tutulumu, disk tutulumu olup olmamasına göre değişkenlik göstermektedir. Hastalarda gelişen patolojik kırıkların ve kemik fragmanlarının, gelişebilecek omurga instabilitesinin veya absenin omuriliğe basısı nedeniyle nöral semptomlar veya komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte; cerrahi tedavinin amacı ise tüberküloz spondilitli hastalarda enfeksiyon debridmanının yanı sıra omurga kolonunun stabilizasyonunun sağlanması (absenin drenajı, anteriordan, posteriordan ve postero-lateralden destrükte vertebranın debridmanı, anterior veya posterior greftleme ve kifozun düzeltilmesi, füzyon sahasının korunması ve geç kifozun önlenmesi) ve nörolojik bozuklukların düzeltilmesidir (12,13). Olgumuzda torakal kifoz artışı, iki vertebra tutulumu ve spinal kanala kemik fragmanların uzanımı saptanmış ve anterolateral debridman, dekompresyon, "360° füzyon" yapılmış; bir yıl süre ile anti-tüberküloz tedavi uygulanmış ve eş zamanlı fizik tedavi ve rehabilitasyon ile üç yılın sonunda hastada tam iyileşme elde edilmiştir.

Sonuç olarak, patolojik omurga kırığı saptanan hastalarda kilo kaybı, gece terlemesi, ateş gibi bulgular

gözlenmese bile bu kırığın oluşmasına etken olabilecek faktörler arasında Pott hastalığı da akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cormican L, Hammal R, Messenger J, Milburn HJ. Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2006; 82: 46-51.
2. Moore SL, Rafii M. Imaging of musculoskeletal and spinal tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 2001; 39: 329-42.
3. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. *N Eng J Med.* 2010; 362: 1022-9.
4. Govender S. Spinal Infections. *J Bone J Surg.* 2005; 87: 1454-8.
5. Jain AK. Treatment of tuberculosis of the spine with neurologic complications. *Clin Orthop.* 2002; 398: 75-84.
6. Chang MC, Wu HT, Lee CH, Liu CL, Chen TH. Tuberculous spondylitis and pyogenic spondylitis: comparative magnetic resonance imaging features. *Spine.* 2006; 31: 782-8.
7. Rice ASC, Hill RG. New treatment for neuropathic pain. *Annu Rev Med.* 2006; 7: 535-51.
8. Bakhsh A. Medical management of spinal tuberculosis: an experience from Pakistan. *Spine.* 2010; 35: 787-91.
9. Kotil K, Alan MS, Bilge T. Medical management of Pott disease in thoracic and lumbar spine: a prospective clinical study. *J Neurosurg Spine.* 2007; 6: 222-8.
10. Dunn R, Zondagh I, Candy S. Spinal tuberculosis: magnetic resonance imaging and neurological impairment. *Spine.* 2011; 36: 469- 73.
11. Slucky AV, Eismont FJ, Bridwell KH, DeWald R. Spinal Infections. In: *The Textbook of Spinal Surgery.* Lippincott Raven, Philadelphia. 1997, pp: 2141-83.
12. Luk KDK. Tuberculosis of the spine in the new millenium. *Eur Spine J.* 1999; 8: 338-45.
13. Moon MS. Spine update: Tuberculosis of the spine. Controversies and a new challenge. *Spine.* 1997; 22(15): 1791-7.