

TORSİYONLARA BAĞH OLUŞAN OVER İSKEMİLERİNDE İSKEMİ ETKİLERİNİ ÖNLEMEK AMACIYLA KARNİTİN KULLANIMI

Rasim MOĞOLKOÇ, Hüsnü ÇELİK, İbrahim M. ÖZERCAN, Niyazi TUĞ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 20.06.2000

Use of Carnitine to Prevent Effects of Ischemia in Torsion-Induced Ovarian Ischaemia

SUMMARY

Purpose: This study was undertaken to investigate efficacy of prophylactic L-carnitin usage to overcome effects of ischemia on ovarian tissue in ovarian ischemia resulted from adnexial torsions.

Animals and Methods: For this purpose, 14 Wistar type rat were used. Rats were divided into two groups. In the torsion model, ovaries was subjected to ischemia for 2 hours. Intraperitoneal carnitine was started to be administered 24 hours before torsion in the first group (Group 1). No medication was used for the other group.

Results : Histopathological examination of removed ovarian tissue was carried out, using light microscopy, at the end of ischemia period. Obtained results were compared with those of control group. While degenerative findings, such as hydropic swelling, were not observed in granulosa cells covering follicular area in the group treated with L- carnitine, hydropic swelling was apparent in the second group. No change was observed in stromal cells in the both groups. Difference between groups was statistically significant.

Conclusion: Carnitine given intravenously may reduce the effects of ischemia in tissue caused by torsion, even although there is a torsion in ovary in delayed diagnosis.

Key words: L-Carnitine, Adnexial Torsion, Ischaemia, Rat

ÖZET

Amaç: Bu Çalışma, adneksiyal torsiyonlarda meydana gelen over iskemilerinde over dokusunda oluşacak iskemi etkilerini azaltmak amacıyla profilaktik L-Karnitin kullanılmasının etkinliğini araştırmak amacıyla yapıldı. **Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla toplam 14 wistar tipi rat kullanıldı. Ratlar iki gruba ayrıldı. Oluşturulan torsiyon modelinde overler iki saat süreyle iskemiyeye maruz bırakıldı. Gruplardan birisine (Grup 1) torsiyondan 24 saat önce intraperitoneal karnitin verilmeye başlandı. Diğer gruba ise herhangi bir ilaç verilmedi. iskemi süresi sonunda çıkarılan over dokularının ışık mikroskobunda histopatolojik incelemesi yapıldı. Elde edilen sonuçlar kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Karnitin verilen grupta (Grup 1) folikülleri döşeyen granuloza hücrelerinde hidropik şişme gibi dejeneratif bulgulara rastlanmaz iken Karnitin verilmeyen grupta (Grup II) ise hidropik şişme belirgindi Her iki grupta stromal hücrelerde herhangi bir değişiklik izlenmedi. Gruplar arası fark istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Torsiyondan şüphelenildiği durumlarda intravenöz verilen karnitin tanıda gecikilen durumlarda overlerde torsiyon olsa bile torsiyona bağh dokuda oluşun iskemi etkilerini azaltabilir

Anahtar kelimeler: L-Karnitin, Adneksiyal Torsiyon, iskemi, Rat

GİRİŞ

Adneksi oluşturan yapıların neoplastik ve neoplastik olmayan kitleleri, hiperstimüle over yada süperovulasyon gibi belirli bir amaca yönelik olarak yapılan uygulamalarda adneks torsiyonu karşılaşılabileceğimiz acil müdahale gerektiren durumlardan birisidir. Adneksiyal torsiyonun tedavisinin cerrahi olduğu ve enfarkt varsa ooforektomi uygulanmasının gerekli olduğu ifade edilmiştir (1). Şimdiye kadar adnexal torsiyon ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle cerrahi tedavisine yönelik olup detorsiyon, ooforektomi yelpazesi içinde değişmektedir. (2). Bununla ilgili olarak son zamanlarda torsiyon sonrası oluşan overyal iskeminin daha önceden yapıldığı oranda ooforektomi gerektirmediği ve tedavinin öncelikli olarak detorsiyon olması gerektiğini bildiren Çalışmalar vardır (3). Ancak, torsiyondan detorsiyon ile kurtarılan overlerin reproduktif ve hormonal fonksiyonu üzerine olan uzun dönem etkisi, mevcut iskeminin etkileri ve bu durumların medikal tedavisi konusunda yapılan Çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Bu bağlamda iskemi etkilerini önleyebilen bir ajanın kullanılması halinde overde oluşan iskemi etkilerinin azaltılabileceği akla gelmektedir. Son yıllarda özellikle kalp ve beyinde iskemi hasarını azaltıcı etkisi gösterilmiş olan karnitininin, daha önceki Çalışmalarda gebe kısrak gonadotropini ile stimüle edilen immatür rat overlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmuş olması (4,5) ve buna paralel olarak bazı Çalışmalarda ovaryum hormonları ve glutatyon peroksidaz aktivitesi arasında bir pozitif ilişkinin bulunması (6) bu ajanın overde oluşturulan iskemi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada overlerde torsiyona bağ olarak meydana gelebilecek iskemik hasarın önlenmesinde L-karnitininin uygulamasının over iskemilerindeki etkinliğinin histopatolojik olarak araştırılması amaçlandı.

MATERAL METOT

Deney

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen, deney öncesi aynı ortamlarda tutularak yem ve suları ad libitum olarak verilen ve. günlük yapılan vaginal smearlarında düzenli siklus gösterdiği tespit edilen wistar tipi 14 adet rat üzerinde gerçekleştirildi. Aynı siklus döneminde olmasına dikkat edilen ratlar herbirinde 7 adet olmak üzere deney (Grup I) ve

kontrol (Grup II) grubu olarak ikiye ayrıldı. Grup I ratlara 100 mg/kg/gün total karnitin dozu (Carnitine Ampul) 24 saat önceden başlamak üzere 12 saat arayla ikiye bölünerek periton içi uygulandı. Eş zamanlı olarak Grup II ratlara periton içi serum fizyolojik uygulaması yapıldı. Operasyondan hemen önce bütün ratlar ketamin (60 mg/kg) ve rompun (5mg/kg) kombinasyonu ile anestezi edildikten sonra dorsal kümbet pozisyonunda insizyon bölgesinin tüyleri traşlanıp betadinle temizlendi. Daha sonra orta hattın sağından cilde yapılan kesi yardımıyla kas dokusu geçilerek sağ adnekslerine ulaşıldı. Sağ overler, tubayı ve overi besleyen damarları da içine alacak şekilde uterin hornların hemen üstünden, overin hemen altından olacak şekilde 2 saat süreyle klemplendi. Bu süre sonunda dekapite edilen hayvanların overleri çıkarılarak %10 formaldehit içerisinde bırakıldı.

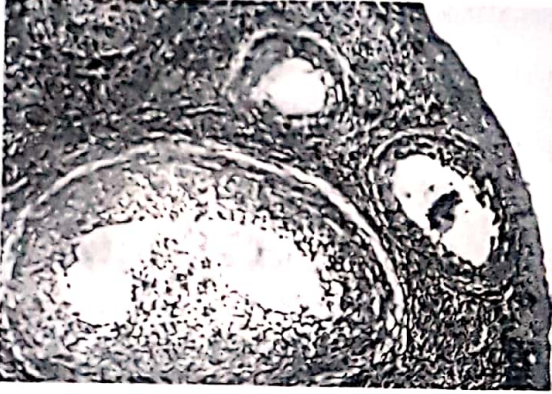
Histopatolojik değerlendirme ve skorlama:

Overin tüm alanlarını incelemek amacıyla değişik alanlardan olmak üzere her overden 5 adet kesit alınarak rutin takip işlemi uygulandı .Rutin takip işlemlerinden sonra parafine gömülen dokulardan 3 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler Hemotoxilen-Eozin (H-E) ile boyanarak preparatları elde edildi. Overe ait doku örnekleri tek patolog tarafından ve gruplar bilinmeden Olympus BX-50 marka ışık mikroskopunda değerlendirildi. İskemi bulguları, yaygınlığı veya yoğunluğuna göre 1+ ile 3+ arasında skorlandı. Normal granüloza hücreleri bulunduran foliküllerin yanısıra bazı foliküllerde yer yer granüloza hücrelerinde ödem ve dejeneratif bulguların olduğu değişiklik 1+, bütün foliküllerde granüloza hücrelerinin ödemi ve degeneratif değişiklikler içermesi 3+ puan, bunların arasındaki skorlar ise 2+ olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerler elde edildikten sonra ortaya çıkan puanlar toplanarak her over için ayrı ayrı hesaplandı. Sonuçlar Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çıkarılan overlerin tamamında makroskopik olarak hafif solukluk dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı Her iki gruptan hazırlanan preparatların histopatolojik incelemesinde stromal hücrelerde herhangi bir değişiklik izlenmezken folikülleri döşeyen granüloza hücrelerinde hafiften ağıra doğru değişik yoğunluk ve yaygınlığa sahip hidropik şişme gibi dejeneratif bulgular tespit edildi. iskemiye ait bu

değişikliklerin, incelenen kesit alanlarının her yerinde aynı düzeyde olmadığı bazı foliküllerde granuloza hücrelerinin tamamında yaygın bir ödem ve yer yer dökülmeler varken bazılarında follikülün bir kısmında olduğu görüldü (Resim 1). İlaveten aynı overin değişik alanlarından hazırlanan kesitlerdeki bulgularında farklılık gösterdiği izlendi.

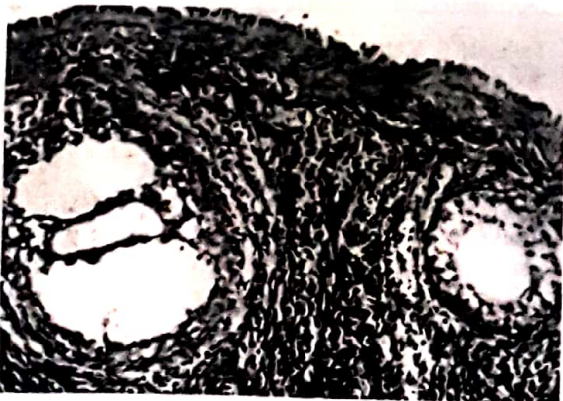


Şekil 1. Deney grubunda foliküllerde iskemi bulgularının yaygın olmayan görünümü (H-EX200).

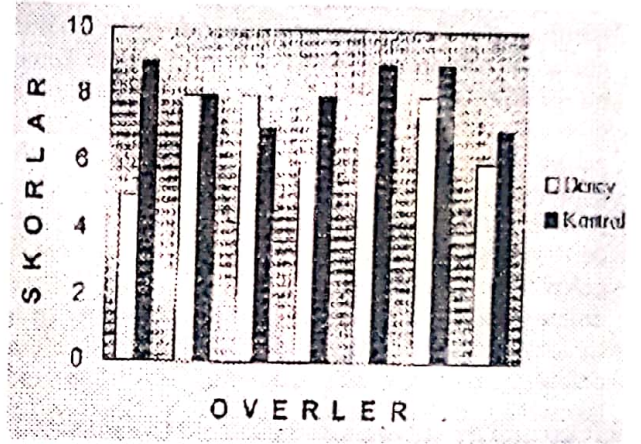
Karnitin uygulaması yapılmayan grupta (Grup II) belirgin hidropik şişme görüldü (Resim 2).

İskemiye ait histopatolojik bulguları gösteren preparatlardan elde edilen skorlar her bir over için ayrı ayrı hesaplandığında yüksek skora sahip preparatların grup I de grup II ye göre daha az sayıda olduğu görüldü (Grafik 1)

Aynı şekilde grup I deki skor ortalamasında grup II'ye göre daha düşüktü. Sonuçlar istatistik olarakda anlamlıydı $p < 0.05$ (0,0392).



Şekil 2. Kontrol grubunda foliküllerde yaygın iskemi hasarının görünümü (H-EX200).



Grafik 1. İskemiye ait değişikliklerin her overdeki toplam skorları

TARTIŞMA

Dokularda meydana gelen iskemi sonucu oılamda bulunan mevcut ATP'nin hızla tükenmektedir (7). Adnex torsiyonlarında torsiyone olan kısmın hızla büyümesinin torsiyon sırasında öncelikli olarak lenfatik ve venöz, daha sonra arteriyel drenajın engellenmesiyle oluştuğu bilinmektedir (1). Bu durumda normale göre azda olsa, mevcut arteriyel drenaj ile iskemiye maruz kalan dokularda A TP düzeyini arttıracak bir takım ajanlar dokuya ulaştırılabilir. Hüresel metabolizmada temel bir kofaktör olan ve uzun zincirli yağ asitlerini beta oksidasyona girmesi için mitokondrial , membrandanı geçişini sağlayan karnitinin daha önceki Çalışmalarda ikelet kası, kalp ve beyin iskemilerinde oılama ilave edilmesiyle iskemi hasarını azaltıcı etki yaptığı gösterilmiştir (8-13.). Burada gerçekleşen mevcut mekanizmanın eksojen karnitin uygulamasına bağ olarak kanı ve over dokusundaki karnitin düzeyinin artırılması ve buna bağ olarak yağların kullanımıyla A TP yapımında artış sağlanarak doku hasarını önlemesi şeklinde gerçekleştiği düşünülmektedir (14). Adneksial torsiyonlara bağ olarak öncelikle lenfatik ve venöz, daha sonra arteriyel akımının durması gözönüne alındığında, intravenöz kullanımı ile çok kısa sürelerde yüksek serum konsantrasyonu elde edilen L-karnitin, semitorsiyon yada torsiyonun erken safhalarında overe ulaşarak iskemiye bağli değişikliklerin ortaya çıkması geciktirilebilir. Çalışmamızda eksojen L-karnitin desteğiyle overde karnitin konsantrasyonunun artırılması planlanmış ve bu nedenle iskemiden 24 saat önce başlamak üzere iki doz halinde karnitin uygulaması yapılmıştır. Elde edilen, sonuçlar değerlendirildiğinde dışardan karnitin verilmesine bağli olarak ovaryumlarda

iskemiye ait histopatolojik değişikliklerin azaldığı görülmüştür, Çalışmamızın bir hayvan modeli olduğu gözönüne alınarak türler arası farkhhklar bir kenara bırakıldığında adnexal torsiyondan şüphelenilen durumlarda karnitin uygulamasının overlerde gelişecek iskemi hasarını azaltabileceği söylenebilir. Bunun yanı sıra bu değişimlerin hücresel düzeyde ne şekilde gerçekleştiğinin ayrıntılı olarak araştırılması ve dışarıdan karnitin takviyesi ile dokuda meydana gelen hasarın fonksiyonel düzeyde hangi düzeyde önlenebildiğinin söylenebilmesi için ovaryum fonksiyonlarındaki değişikliklerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir, Bu kapsamda iskemiye bağh olarak ortaya çıkan serbest radikallerin overlerde ne gibi etkilere sahip olduğunun, karnitin uygulamasını takiben hormonal statü ve antioksidan aktivitenin nasıl bir değişiklik

gösterdiğinin takip edilmesiyle konu daha açık bir şekilde ortaya konabilir.

Çalışmamızda kullandığımız karnitin dozuyla, 2 saatlik iskemi süresinin sonunda meydana gelen değişikliklerin kontrol grubuna göre daha az bulunması, farkh iskemi süreleri ve farklı dozlardaki etkisinin araştırılması gereğini de ortaya koymaktadır

Sonuç olarak, bu ön Çalışmaya ilaveten iskemi-serbest radikal-östrojen aksisinde olayın bir bütün olarak ele alınması ve meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin beraberce değerlendirilmesiyle, karnitin kullanımında iyileşmenin tam olarak hangi boyutta gerçekleştiğinin ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hibbart LT. Adnexal torsion. Am J Obstet Gynecol. 1985; 15; 152: 456-61
2. Shaler E. Recovery of ovarian function after laparoscopic detorsion. Hum.Reprod 1995; Nov; 10(11); 2965-2966.
3. Oelsner G, Bider D, Goldenberg NI, Admon D, Mashlach S. Long term follow up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion, Fertil-Steril 1993; Dec; 60(6); 976-979.
4. Costa ND. Carnitin and the development of steroidogenesis in rat ovary. Biochim J Biophys Acta Jun 1980; 23; 618(3)496-500
5. Costa ND, Changes in Coenzim A and carnitine concentrations in superovulated rats -Biochim Biophys Acta 1984; Feb 9; 792(2) 130-134,
6. Massafra C, De Felice C, Gicoia D, Buonocore G Variations in erythrocyte antioxidant glutathione peroxidase activity during the menstrual cycle, Clin Endocrinol (Oxt) 1998; Jul; 49(1)63-67.
7. Saris NE, Mitochondrial dysfunction in ischemia-reperfusion Acta Anaesthesiol- Scand-suppl.1995; 107: 171-176,
8. Antioine Keller V. Carnitin supplementation improves myocardial function in hearts from ischemic diabetic and euglycemic rats Ann Thorac Surg 1998; 66: 1600-1603
9. Atar D. Carnitine-film cellular mechanisms to potential clinical applications in heart disease Eur Journal of Clinical Invest 1997; 27: 973-976,
10. Shug A Protective effects of propionyl-L-carnitine during ischemia and reperfusion Cardiovasc Drugs Ther 1991; Feb; 5 Suppl: 77-83.
11. Arduini A. Effect of propionyl-L-carnitine on rat spinal cord ischaemia and post- ischaemic injury Free Radic Res Comm; in 1990; 10(6): 325-332.
12. Akisu M. The effect of L-carnitine on platelet activating factor concentration in the immature rat model of hypoxic-ischemic brain injury. Acta Med Okayama 1998; 52: 183-187.
13. Calvani M, Arrigolli-Marelli E Attenuation of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. Int J Tissue React 1999; 21(1): 1-6.
14. Tathcall O, Kalaycıoğlu S, Gokgoz L, Oktar L, Oz E, Soncul H, Sillci V, Turkozkan N, Yeller A, Ersoz A. The dose-dependent effects of L-carnitine in myocardial protection in normothermic ischemia. Cardiovasc Surg 1998; 145-148.
15. Tan CH. Activation and transport of fatty acids in ovarian mitochondria: effect of L-carnitine. Endocr Res Comm 1982; 9:1-8.