

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**SİVELESTAT VE EDARAVONE'NİN DETORSİYONE  
SIÇAN OVERİNDEKİ İSKEMİ-REPERFÜZYON  
HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA AKALIN**

**İZMİR-2014**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**SİVELESTAT VE EDARAVONE'NİN DETORSİYONE  
SIÇAN OVERİNDEKİ İSKEMİ-REPERFÜZYON  
HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA AKALIN**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. UĞUR SAYGILI**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	iii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
RESİM LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
SUMMARY .....	ix
<b><u>1.GİRİŞ VE AMAÇ</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>2. GENEL BİLGİLER</u></b> .....	<b>5</b>
2.1 OVER.....	5
2.1.1 Embriyolojisi .....	5
2.1.2 Anatomisi.....	5
2.1.3 Histolojisi.....	6
2.2 ADNEKSİYAL TORSİYON .....	6
2.2.1 Tanımı .....	6
2.2.2 Epidemiyolojisi.....	7
2.2.3 Adneksiyal Torsiyonun Risk Föktörleri.....	7
2.2.4 Adneksiyal Torsiyonda Belirti ve Bulgular .....	9
2.2.5 Adneksiyal Torsiyonda Tanı .....	9
2.2.5.1 Ultrason Bulguları .....	9
2.2.5.2 Bilgisayarlı Tomografi Bulguları .....	12
2.2.5.3 Manyetik Rezonans Bulguları .....	14
2.2.6 Adneksiyal Torsiyonda Tedavi .....	17
2.2.7 Gebelikte Adneksiyal Torsiyon.....	19
2.2.8 Prepubertal Dönemde Adneksiyal Torsiyon.....	20
2.3 İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI.....	20
2.3.1 Akut Hücre Zedelenmesi Nedenleri.....	20
2.3.1.1 Geri dönüşümlü zedelenme .....	21
2.3.1.2 Geri dönüşümsüz zedelenme.....	22
2.3.2 Reperfüzyon Hasarının Fizyopatolojisi .....	22
2.3.3 Serbest Oksijen Radikalleri.....	24
2.3.4 Lipid Peroksidasyonu.....	26

2.3.5 Antioksidanlar .....	27
<b><u>3.GEREÇ VE YÖNTEM</u></b> .....	29
3.1 Anestezi işlemi .....	29
3.2 Deney Grupları .....	29
3.3 Histolojik Gereç ve Yöntem.....	32
3.3.1 Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü .....	32
3.3.2 Hemotoksilen-Eozin Boyama Protokolü .....	32
3.4 Biyokimyasal Tetkikler .....	32
3.4.1 Malondialdehit Analizi .....	33
3.4.2 Nitrik Oksit Analizi .....	33
3.5 Dışlama Kriterleri .....	34
3.6 Veri Çözümleme Yöntemi .....	34
<b><u>4.BULGULAR</u></b> .....	35
4.1 Işık mikroskopik Bulgular .....	35
4.2 Biyokimyasal Bulgular.....	40
<b><u>5.TARTIŞMA</u></b> .....	43
<b><u>6.SONUÇ ve ÖNERİLER</u></b> .....	48
<b><u>7.KAYNAKLAR</u></b> .....	50

## ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Ata Önvural, Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Namık Demir, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Serkan Güçlü, Prof. Dr. Erbil Doğan, Yrd. Doç. Dr. Bahadır Saatli, Uzm. Dr. Emre Okyay, Uzm. Dr. Erkan Çağlıyan, Uzm. Dr. Turab Janbakhishov, Uzm. Dr. Nuri Yıldırım, Uzm. Dr. Semir Köse ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocalarım Prof. Dr. Uğur Saygılı, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Halil Resmi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Bekir Uğur Ergür, Dr. Serap Cilaker Mırıçlı, deney aşamasında yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Oytun Erbaş ve emeği geçen tüm arkadaşlarım ile tüm ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren ve her zaman bana destek olan çok değerli anneme, babama, kardeşlerime, eşime ve hayatımda dönüm noktası yaratan oğlum Toprak Tuna'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr . Fatma Akalın

## **KISALTMALAR**

**I/R:** İskemi- Reperfüzyon

**T/D:** Torsiyon- Detorsiyon

**SOR:** Serbset Oksijen Radikalleri

**SOD:** Superoksid Dismutaz

**KDH:** Ksantin Dehidrojenaz

**KO:** Ksantin Oksidaza

**MDA:** Malondialdehit

**NO:** Nitrik Oksit

**HE:** Hematoksilen Eozin

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo-1:** Serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen bileşikleri

**Tablo-2:** Başlıca antioksidanlar

**Tablo-3:** Gruplar arası histopatolojik skorlama ve p değerleri

**Tablo-4:** Deney gruplarındaki sıçanların ağırlık ortalamaları

**Tablo-5:** Deney gruplarındaki serum-doku MDA ve doku NO düzeylerinin ortalaması ve gruplar arası p değerleri

## **RESİM LİSTESİ**

**Resim 1:** İnsizyon bölgesi

**Resim 2:** Over ve unihorn uterus

**Resim 3:** Ovari propriumda kapatılmamış vasküler klips

**Resim 4:** İfundibulopelvik ligaman ve o. propriumda kapatılmış vasküler klips

**Resim 5:** Sham kontrol grubuna ait HE boyaması

**Resim 6:** Torsiyon grubuna ait HE boyaması

**Resim 7:** Torsiyon-detorsiyon grubuna ait HE boyaması

**Resim 8:** Torsiyon-detorsiyon-salin grubuna ait HE boyaması

**Resim 9:** Torsiyon-detorsiyon-sivelestat grubuna ait HE boyaması

**Resim 10:** Torsiyon-detorsiyon-edaravone grubuna ait HE boyaması



## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Uterus ve overlerin anatomik pozisyonu

**Şekil 2:** Büyümüş over dokusu ile perifere doğru itilmiş folliküller izlenmektedir

**Şekil 3:** Torsiyone overde doppler ile vasküler akımın olmadığı görülmektedir.

**Şekil 4:** (A) whirlpool sign (B) doppler ile pedikülde akımın olmadığı görülmektedir.

**Şekil 5:** Adneksiyel kitle ile beraber olan torsiyon vakaları. Hepsinde dopplerde akım kaybı bulunmuş. (a) basit kist (b) matür kistik teratom (c) komplike solid/kistik kitle

**Şekil 6:** Koronal kesit BT'de genişlemiş over ve periferik yerleşmiş follüküller görülmektedir.

**Şekil 7:** Akut abdominal ağrı ile gelen hastanın BT'sinde overyan kitle(M), orta hattın sağına doğru yer değiştirmiş uterus (eğri ok), kitlenin etrafını çevreyen yağ dokusu ve serbest sıvı( düz oklar).

**Şekil 8:** 28 yaşında akut ağrı ile gelen hastanın koronal kesit BT görüntüsünde spiral şeklinde dönmüş vasküler pedikül izlenmektedir.

**Şekil 9:** 54 yaşındaki torsiyon vakasında T1 sekansında büyümüş over, over duvarında subakut hemoraji (dolu ok), kitlenin içersindeki hemoraji alanı (boş ok)

**Şekil 10:** 14 yaşında torsiyon olgusunda T2 sekansında perifeik yerleşmiş folliküller

**Şekil 11:** 41 yaşında akut batınla gelen hastanın (a) T2 sekansında uterusun(U) önündeki büyük kistik kitle (M) ve torsiyone olmuş vasküler pedikül (ok) 'whirlpool sign' (b) TVUSG ile 'whirlpool sign' görülmektedir

**Şekil 12:** 45 yaşındaki matür kistik tertom torsiyon olgusu. T2 sekansında görülen kistik/solid kitle (M), ve kalınlaşmış fallop tüpü (ok)

**Şekil 13:** (A-C) uteroovaryen ligamanın kısaltılması, (D ve E) sol overin pelvik yan duvara fiksasyonu, (F) fiksasyon sonrası overin nötral pozisyonu

**Şekil 14:** Akut hücre zedelenmesi nedenleri

**Şekil 15:** İskemide nekrotik hasar

**Şekil-16:** Fenton reaksiyonu

**Şekil-17:** Lipid peroksidasyonu

## ÖZET

### **SİVELESTAT VE EDARAVONE'NİN DETORSİYONE SIÇAN OVERİNDEKİ İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİSİ**

**AMAÇ:** Bu çalışmada sıçan adneksiyel torsiyon-detorsiyon modelinde overde iskemi/reperfüzyonun neden olduğu hasarın biyokimyasal ve histolojik parametreler üzerinden değerlendirilmesi ve sivelestat ve edaravone verilmesinin bu parametrelerde oluşabilecek değişikliklere etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** Bu randomize kontrollü deneysel çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Kırkiki adet dişi Wistar cinsi sıçan (250-300 gr) 6 gruba ayrılarak çalışıldı. **Grup 1:** Sadece laparotomi uygulanan sham kontrol grubu (n=7), **Grup 2:** Torsiyon grubu (n=7), **Grup 3:** Torsiyon-detorsiyon grubu (n=7), **Grup 4:** Torsiyon-detorsiyon + salin verilen grup (n=7), **Grup 5:** Torsiyon-detorsiyon + sivelestat verilen grup (n=7), **Grup 6:** Torsiyon-detorsiyon + edaravone verilen grup (n=7). Over dokusu örnekleri ışık mikroskopunda histolojik olarak incelendi. Sıçanların deney sonunda elde edilen kan örneklerinde ve over dokularında malondialdehit (MDA) düzeyleri ve over dokularında nitrik oksit (NO) düzeyleri çalışıldı.

**BULGULAR:** Histolojik değerlendirmede; reperfüzyon hasarının, sadece iskemik hasara göre daha şiddetli olduğu izlendi. Sivelestat ve edaravone ile bu hasarın azaldığı saptandı. Torsiyon ve detorsiyon gruplarında doku ve serum MDA düzeyleri sham grubuna göre yüksek saptandı (p<0.05). Sivelestat ve edaravone uygulandıktan sonra her iki grupta da serum ve doku MDA düzeylerinde azalma saptandı (p<0.05). Doku NO düzeyleri, sivelestat ve edaravone verilen gruplarda iskemi grubuna göre yüksek saptandı (p<0.05).

**SONUÇ:** Sivelestat ve edaravonenin overin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Adneksiyal torsiyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, edaravone, sivelestat

## **SUMMARY**

### **THE PROTECTIVE EFFECT OF SIVELESTAT AND EDARAVONE ON ISCHEMIA- REPERFUSION INJURY IN RAT OVARY**

**OBJECTIVE:** In this study, we aimed to determine the ovarian protective effects of sivelastat and edaravone on ischemia-reperfusion injury in a rat ovarian torsion models and analyze histological-biochemical changes.

**METHODS:** The experimental protocol was approved by the Local Ethics Committee of Faculty of Medicine , Dokuz Eylül University. Surgical procedures were performed in Dokuz Eylül University's Experimental Animal Laboratory. 42 Wistar albino rats weighted 250-300gr divided to 6 groups. (1):sham group, (2):torsion group, (3):torsion-detorsion group, (4): torsion-detorsion /saline group, (5): torsion-detorsion /sivelastat group, (6): torsion-detorsion /edaravone group. The sections of the ovarian tissues were evaluated histologically. Malondialdehyde levels were detected from both plasma and the tissue samples. Nitric oxide levels were detected from the tissue samples.

**RESULTS:** Histological examination confirmed that reperfusion caused more detrimental effects than only ischemia, which could be et least partially prevented by sivelestat and edaravone. Malondialdehyde levels of plasma and ovary were higher in the torsion and detorsion groups than the sham group ( $p<0.05$ ). After application of sivelestat and edaravone, tissue and plasma MDA levels decreased in both groups ( $P<0.05$ ). Tissue levels of Nitric Oxide were higher in the sivelestat and edaravone groups than the torsion group. ( $p<0.05$ )

**CONCLUSION:** These results indicate that sivelestat and edaravone could be effective agents to prevent ovarian ischemia and reperfusion damage.

**Key words:** Adnexial torsion, ischemia-reperfusion injury, sivelastat, edaravone

## **1.GİRİŞ VE AMAÇ**

Adneksiyal torsiyon, nadir görülmesine rağmen, jinekolojik acillerden bir tanesidir ve akut alt abdominal ağrı varlığında akla gelmesi gereken tanılardan biri olmalıdır. Acil servise akut ağrıyla gelen hastaların %2,5 - %7,4'ünde adneksiyal torsiyon saptanmıştır (1,2). Adneksiyal torsiyon adolesanlar ve genç kadınların reproduktif geleceğini etkileyebilen önemli bir klinik antitedir (3). Adneksi oluşturan yapılar olan tüpler ve overler torsiyone olabilir (4).

Predispozan faktörler; kist ya da neoplazi nedeniyle overin büyümesi, adneksiyal mezoonun aşırı uzun olması nedeniyle mobilitesinin artması, adneksiyal venöz konjesyona yol açan durumlar ve tubal hastalıklardır (5,6,7,8). Sağ utero-ovaryen ligamanın sola göre daha uzun olması ve solda sigmoid kolonun yer kaplaması nedeniyle torsiyon sağ tarafta sola göre daha sık görülür (9,10). Torsiyonun klinik bulgularının nonspesifik olması tanı ve tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir (11). Klasik prezentasyon, peritonit ve adneksiyal kitle ile birlikte gözlenen akut başlangıçlı abdominal ağrıdır (12). Fakat ne yazık ki, hastaların çoğundaki mevcut bulgular tanı koyduracak kadar spesifik değildir. Fizik muayenede adneksiyel kitle saptanabilir (13). Lökositoz görülebilirken, doku nekrozuyla ilişkisi gösterilememiştir (14). Klinik şüphe varlığında USG'de tek taraflı, >4cm kitle adneksiyel torsiyonu düşündürür (15,16). Doppler USG'nin pozitif prediktif değeri %100 iken, %60 vaka doppler USG ile atlanabilmektedir (9).

Sonuç olarak laparaskopi adneksiyal torsiyonda tek kesin tanı yöntemidir (17,18). Özellikle genç hastalarda overyan fonksiyonun korunması gerektiğinden organ koruyucu cerrahi yapılması gerekmektedir. Adneksiyal torsiyondan şüphelenildiği zaman acil cerrahi girişim yapılmalıdır ve laparaskopi ilk seçenek olmalıdır (19). Laparaskopi ile konservatif tedavi olarak adneks detorsiyone edilebilir ya da radikal bir tedavi seçeneği olarak adneks çıkarılabilir (20,21). Adneks detorsiyone edildiği zaman overlerin reperfüzyonuna bağlı bazı lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkar (22). Overin torsiyon-detorsiyonu overlerde iskemi-reperfüzyon hasarı yaratır.

İskemik dönemde hücrede metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücresel oksidatif fosforilasyon azalır ve adenosin 5'-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır (23). Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP az

pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içinde  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{2+}$  iyon konsantrasyonları artar (24). Hücre içinde  $\text{Ca}^{2+}$  iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir (25). Yine bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflamatuvar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar. İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde kullanımı devam ettiği için ATP'den AMP ve adenozin oluşur. Adenozin, hızla hücre dışına difüze olur ve inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Normal şartlarda hipoksantin ürik asite metabolize olur ve bu reaksiyonda elektron alıcı  $\text{NAD}^+$  (nikotinamid adenin dinükleotid) in okside formudur. Ancak hipoksi ya da iskemi nedeniyle  $\text{KDH} \rightarrow \text{KO}$ 'a dönüştüğünden hipoksantin ürik asite dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır (26).

İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücresel ve humoral olaylar serisidir. Özellikle; serbest oksijen radikalleri, polimorf nüveli lökositler (PMNL), kompleman sistemi, endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır (27,28).

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )'e indirgenir. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir (29).

İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapillerlerde lökosit tıkaçlarının oluşmasına ve sıvı filtrasyonunun artmasına, post-kapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur. Reperfüzyonun başlangıç döneminde, mikrosirkülasyonun tüm segmentlerinde aktive edilmiş endotel hücrelerinden fazla miktarda  $\text{O}_2$  oluşurken NO oluşumu ise azalır. Süperoksit radikali

ile NO arasındaki dengenin bozulması, endotel hücrelerinden PAF (platelet aktive edici faktör), TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına ve lökosit-endotel hücre adhezyonuna aracılık eden adhezyon moleküllerinin biyosentezinin artmasına neden olur (30,31).

Serbest radikallerin oluşumunda ve İ/R hasarında önemli bir kaynak olan nötrofiller azurofilik granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz ezimlerini içerirler. Bu enzimler oksidan doku hasarında önemli roller üstlenir; aktive nötrofillerde ksantin-oksidadz'ın artması ile serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin salınması "solunum patlaması" olayını meydana getirir. İskemi sonrası reperfüzyonun başlaması ile birlikte, dokuya sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH-bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Süperoksit iyonu, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen peroksida dönüşür. Hidrojen peroksit ise klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik molekülle kolayca reaksiyona girebilir. Nötrofillerin aktivasyonu ile nötrofil sekonder granüllerden salıverilen apolaktoferrin, plazminojen aktivatörü, komplemanı aktive eden enzim ve elastaz, kolajenaz, ve jelatinaz gibi proteolitik enzimler damar endotelinde hasara neden olmaktadır. Proteinazların etkisi ile damar duvarında yapının değişimi ve duvar yapısının gevşemesi ile nötrofillerin dokuya göçü kolaylaşır (32).

Vitamin E (33), vitamin C (34), melatonin (35), N-asetil sistein (36) gibi antioksidan tedaviler iskemi-reperfüzyon hasarını önlemek için kullanılmışlardır.

Sivelestat; sentetik, düşük moleküler ağırlıklı, spesifik bir nötrofil elastaz inhibitörüdür (37). İntravenöz olarak aktif olan bu ilaç insanlarda, hamsterlarda, köpeklerde nötrofil elastazın etkisini yarışmalı olarak inhibe etmektedir. Birçok çalışmada sivelestatın akciğer, karaciğer, böbrek ve transplantasyon yapılmış organları iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (38-41).

Serbest radikal temizleyicisi olan edaravone Japonya'da serebral iskeminin klinik tedavisinde kullanılmaktadır. Edaravone iskemiye, serbest radikalleri, bir elektronu ile nötralize ederek düzeltir (42). Birçok çalışma, edaravonenin beyinde, kalpte, karaciğerde ve ince barsakta iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (43-47).

Bu çalışmada sıçan adneksiyel torsiyon-detorsiyon modelinde overde iskemi/reperfüzyonun neden olduğu hasarın biyokimyasal ve histolojik parametreler

zerinden değerlendirilmesi ve sivelestat ve edaravone verilmesinin bu parametrelerde oluşabilecek değişikliklere etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 OVER**

#### **2.1.1 Embriyolojisi**

Embriyonik hayatın 7. haftasına kadar dişi ve erkek embriyodaki gonadlar morfolojik olarak aynıdır. Primordiyal germ hücreleri 4. haftada yolk sak duvarında belirir ve 5-6. haftalarda ürogenital kıvrıma göç ederler. Ürogenital kıvrımın mezodermal (çöломik) epiteli gonadın epitelini ve stromasını oluşturmak üzere proliferer olur ve bölünen endodermal kökenli germ hücreleri bu proliferer epitel hücreleri içine overi oluşturmak üzere inkorpore olurlar (48).

7. haftadan sonra primordiyal germ hücrelerinde mayoz bölünmeler gerçekleşir ve etraflarını çöломik epitelyal hücreler ile mezonefrik hücre artıkları sarar (49).

#### **2.1.2 Anatomisi**

Overler çift pelvik organlardır. Erişkinde overler ovoid şekilli olup yaklaşık olarak 3-5 x 1,5-3 x 0,6-1,5 cm ölçüde ve 5-8 gr ağırlıktadır (50). Uterusun her iki yanında lateral pelvik duvara yakın, broad ligamanının arkasında, rektumun önünde yer alırlar. Her iki over anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezoovaryum) broad ligamanının arka yüzüne asılıdır. Aynı zamanda medial polden aynı taraf uterus kornusuna uteroovaryan ligaman ile, lateral polden lateral pelvik duvara infundibulopelvik ligaman ile bağlıdır (50).

Aortun bir dalı olan ovaryan arter infundibulopelvik ligaman üzerinden overin mezoovaryal sınırında uterin arterin ovaryan dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arterial dal ile over hilusundan medullaya girer (50,52).

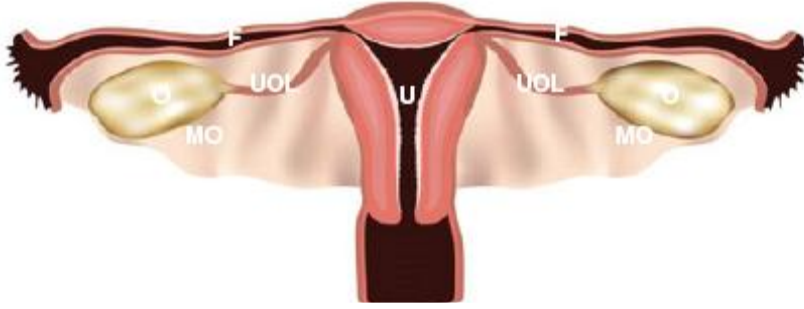
Overin venleri arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluşturarak ovaryan venlere drene olurlar. Sağ ovaryan ven inferior kaval vene, sol ovaryan ven renal vene drene olur (50).

Overin lenfatikleri esas olarak folliküllerin teka tabakalarından köken alır. Olgun follikülün granuloza tabakası lenfatiklerden yoksunken korpus luteumda zengin bir lenfatik ağ mevcuttur. Overin lenfatikleri damarlardan bağımsız olarak stromada ilerleyip hilusta pleksus yaparak kan damarlarına yakın seyreder.



Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterustan gelen dallarla subovaryan pleksusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf nodlarına drene olurlar (50,51,52).

Şekil 1: Uterus ve overlerin anatomik pozisyonu; U:uterus, O:over, F:fallop tüpü, MO:mezoovaryum, UOL:uterooveryan ligament



### 2.1.3 Histolojisi

Over morfolojik olarak korteks ve medulla olmak üzere iki kısma ayrılır. Korteks, follikülleri de içeren dış kısmı asellüler kollajenöz bağ dokudan, iç kısmı fibroblastları andıran sıkı yerleşimli iç hücrelerden oluşmuş bir tabakadır. Medulla ise daha gevşek formda mezenkimal dokudan oluşan kan damarları, sinirleri ve bunları çevreleyen epitelyum benzeri hücreleri içeren tabakadır (53,54). Overin yüzey epiteli tüm overi çevreleyen kısmen psödostratifiye modifiye peritoneal hücrelerden oluşan bir tabakadır.

## 2.2 ADNEKSİYAL TORSİYON

### 2.2.1 Tanımı

Adneksiyal torsiyon, adneksin, overin ya da nadir olarak fallop tüpünün tek başına, infundibulopelvik ve tuboovaryen ligamanın eksenini etrafında en az tam bir tur dönmesi olarak tanımlanır.

Adneksin torsiyone olması ile over dokusunda iskemi meydana gelir. İfundibulopelvik ligamanın içersindeki ovaryen damarların torsiyonu ile oluşan venöz ve lenfatik blokaj, ovaryen parankimin masif konjesyonu ve hemorajik infarktı

ile sonuçlanır. Ardından oluşan arteriyel blok ise gangren ve hemorajik nekroza neden olur (55).

Tedavi edilmezse iskemi overin, fallop tüpünün ve tüm adneksin nekrozuna sebep olabilir. Nekroz oluŐmasını adneksin kaybı takip eder. Bu da fertilitenin etkilenmesine neden olur. Daha nadir olarak adneksiyal torsiyon, pelvik tromboflebit veya ciddi peritonit gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilir. (1,3,56,57)

### **2.2.2 Epidemiyoloji**

Adneksiyal torsiyon, acil jinekolojik operasyonların 5. sıradaki nedenidir. Sıklıkla  reme çağındaki kadınlarda görülse de; prepubertal, postmenapozal dönemde de gözlenebilir (1).

Acil servise akut pelvik ağrı ile başvuran hastalardaki adneksiyal torsiyon insidansı %2.5-7.4 arasındadır. Ancak bu insidansın torsiyon vakalarının atlanması nedeniyle daha düşük olarak tahmin edildiği düşünülmektedir (1).

Bouguizane ve ark. adneksiyal kitle nedeniyle opere edilen hastalardaki adneksiyal torsiyon insidansını %14.8 olarak bulmuşlardır (58).

### **2.2.3 Adneksiyal Torsiyonun Risk F kt rleri**

Adneksiyal torsiyon vakalarının çoğunda sağ taraf sola göre daha fazla etkilenir. Lester % 67, Warner ve Pena % 74 oranında sağ tarafın etkilendiğini saptamışlardır (9,10). Sağ uteroovaryen ligamanın sola göre daha uzun olması ve solda sigmoid kolonun torsiyon için gerekli olan alanı doldurması, sağ tarafta daha sık görülmesinin sebepleri olarak gösterilebilir (9).

Adnekteki herhangi bir ağırlık artışı torsiyon riskini arttırır. Buna bağlı olarak over kistleri özellikle dermoid kist adneksiyal torsiyonun ana sebebi olarak gösterilebilir (1). Comerci ve ark. benign kistik teratomu olan 517 hastada torsiyon insidansını %3.5 olarak belirtmişlerdir (59). Benign over kistleri, over kanserlerine göre daha çok torsiyone olurlar. Bunun sebebi olarak; malign over tümörlerinin evre dokuya invaze olması, adezyonlar oluŐturması gösterilebilir (60,61). Adneksin normal olduğu durumlarda torsiyonun sebebi, uteroovaryen ligamanın normalden uzun olması olabilir.

Paratubal kist varlığı, tüpün tek başına ya da tüm adneksle birlikte torsiyone olmasına sebep olabilir (62,63). Benzer olarak hematosalpinks, hidrosalpinks, tubal ektopik gebelik izole t p torsiyonu yapabilir (3,64-66).

Tüp ligasyonu da torsiyon riskini artırır (56,67-70). Mezosalpinkse elektro koagulasyon ile zarar verilmesi túbün gevşekliğini artırır. Ya da túbün kapanmasıyla tubal sekresyonların uterusu drene olamamasına bağılı olarak hidrosalpinkse gelişimi torsiyona neden olabilir (71).

Gebelik özellikle 1. trimesterde torsiyon riskini artıran başka bir faktördür (1,67,72-75). Houry ve Abbott 87 gebe hastayı içeren çalışmasında torsiyon insidansını %13,7 olarak bulmuşlardır (76). En sık etyoloji corpus luteum kistinin varlığıdır (72). Ayrıca gebelikte artan progesteron ligamanların gevşekliğini artırarak torsiyon sebebi olabilir (77).

Ovaryen stimülasyon adneksin volüm ve ağırlığında artış yaparak adneksiyal torsiyona neden olabilir (72-74). Kemman ve ark. ovaryen stimülasyon yapılan 648 gebede torsiyon insidansını %0.6 bulurken, Maschiach ve ark. ovaryen hiperstimülasyonu olan 201 hastada bu insidansı %7.5 olarak saptamıştır (78,79).

Torsiyone olan olguların patoloji raporlarına bakıldığında; boyutlarının 4-27 cm arasında, %60'ının sağda lokalize olduğu belirtilmiştir. En sık patoloji tanısı; foliküler ya da korpus luteum içeren fonksiyonel kistler olup, %40 oranında gözlenmiştir. Malignansi olgularının birlikte gözlenme oranı ise %2-9 bildirilmiştir (80).

Over torsiyonlarında patoloji (81):

1. Fonksiyonel ve gelişimsel kistler %40

- \* Foliküler %23
- \* Korpus Luteum %12
- \* Paratubal %3
- \* Paraovarian %2

2. Neoplazmlar ( benign) %33

- \* Teratom %17
- \* Kistadenom %9
- \* Kistadenofibrom %3
- \* Adenofibrom %2
- \* Brenner tümörü %2

3. Tubal Hastalıklar %3

- \* Fibroma %1
- \* Hidrosalpinkse %1
- \* Tuba infarktı %1

4. Malignansi %2

## **2.2.4 Adneksiyal Torsiyonda Belirti ve Bulgular**

Adneksiyal torsiyonda hastalar genelde akut başlangıçlı alt abdominal ağrı ile başvururlar (82). Ancak hastaların yarısında ani başlangıçlı ağrı şikayeti olmadan adneksiyal torsiyon olabilir. Ağrı, genelde kısa sürelidir. 1-2 saat, en fazla 2 gün sürer (11). 10 saatten fazla süren ağrıda nekroz olasılığı artar (83). Ağrı genelde şiddetlidir (84).

Ağrı genelde torsiyon olan tarafta hissedilir. Overin duysal innervasyonun lumbal bölgeye yayılması ağrının ürolojik patolojilerle karışmasına neden olur (11).

Ağrıya %70 olguda bulantı-kusma eşik eder. Bulantı-kusmanın ağrıya ya da peritoneal irritasyona bağlı vagal reflekse sekonder geliştiği düşünülmektedir (11,76,85).

Fizik muayenede, tek taraflı ağrı, hassasiyet saptanır. Peritoneal irritasyon bulguları her zaman olmayabilir (86). Tek taraflı adneksiyal kitle vakaların %41-70'inde görülür (13). Vajinal muayenede tek taraflı adneksiyal ağrı ve kitle saptanması durumunda adneksiyal torsiyondan şüphelenmelidir. Lomana ve ark. %26 hastada çift taraflı ağrı saptamışlardır. Nadir vakalarda ateş görülebilir (11).

Adneksiyal torsiyona spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tam kan sayımında lökositoz görülebilir (13,87). Ancak lökositoz ile doku nekrozu arasında bir ilişki yoktur (86).

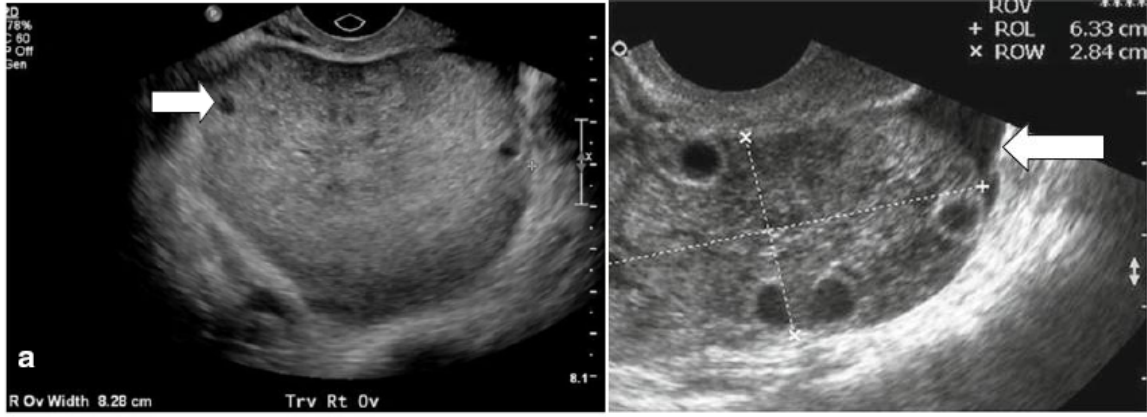
## **2.2.5 Adneksiyal Torsiyonda Tanı**

### **2.2.5.1 Ultrason Bulguları**

Ultrason (USG) bazı jinekologlar tarafından muayenenin bir parçası olarak görülmektedir. USG'de en sık bulgu asimetric genelde 5 cm üzerinde olan ovaryen büyümedir (13,16,76,88-92). Venöz akımın tıkanması stromal ödem yaparak overin büyümesine ve heterojen bir görüntü oluşturmaya neden olur (15).

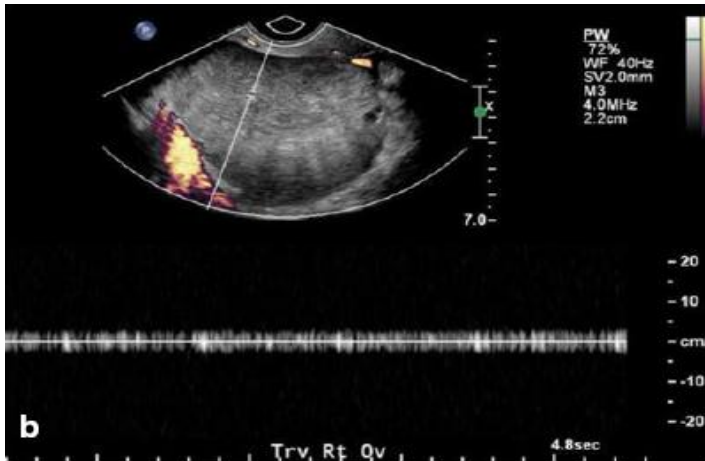
Stromal ödeme bağlı olarak foliküller periferde doğru yer değiştirir.

Şekil 2 : Perifere doğru itilmiş follüküller ile büyümüş over dokusu izlenmektedir



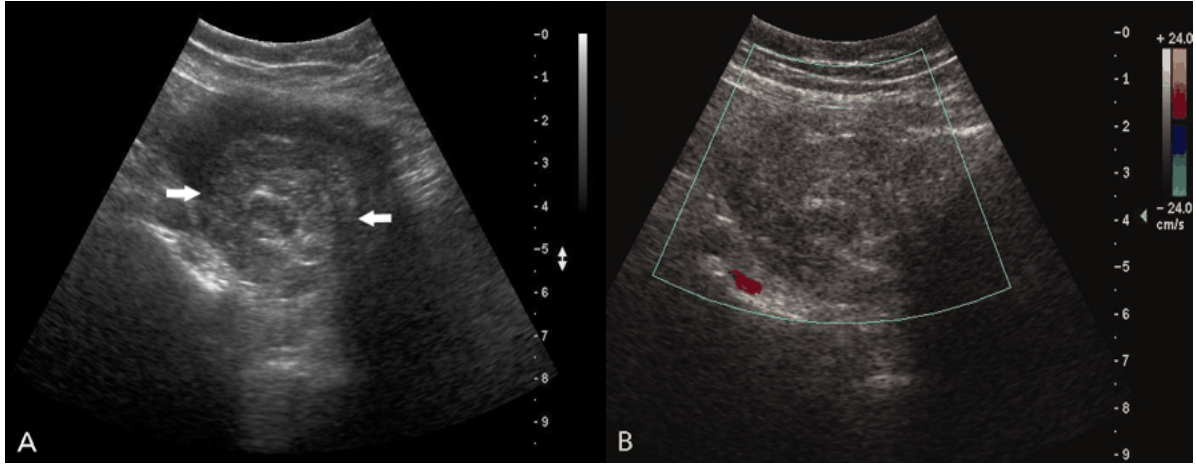
Doppler USG ile vasküler akımın yokluğunun gösterilmesi diğer USG bulguları ile beraber torsiyon tanısını koydurur. Ancak torsiyon olgularının tamamında akım kaybı görülmez. Yapılan çalışmalarda torsiyon olgularının %45-61'inde normal doppler bulguları olduğu görülmüştür (9,13,88,93). Bu durum özellikle venöz akımın bozulduğu ama arteryel akımın bozulmadığı durumlarda klinisyenin karşısına çıkar. İnternal ovaryen akımın olmaması torsiyona spesifik değildir, bu durum kistik lezyonlarda da görülebilir, fakat kist varlığında periferik akım tipik olarak gözlenir (90).

Şekil 3: Torsiyone overde doppler ile vasküler akımın olmadığı görülmektedir.



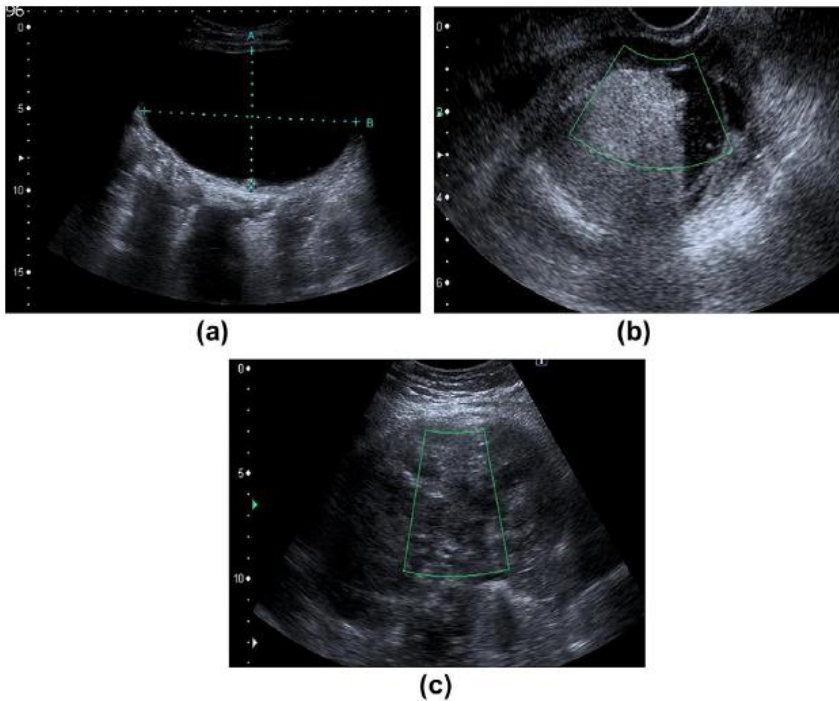
Doppler ve gri-skala USG 'de vasküler pedikülün spiral dönmesi ile ' whirlpool sign ' görülebilir. Bu görüntü; santralde hipoekoik alan ve etrafında onu çevreleyen hiperekoik alanların görülmesiyle oluşur (90,92,94).

Şekil 4: (A) whirlpool sign (B) doppler ile pedinkülde akımın olmadığı görülmektedir.



Torsiyone overe %70 oranında başka bir adneksiyal kitle eşlik eder. Bu kitle basit bir kist, matür kistik teratom gibi yoğun içerikli bir kist ya da komplike görünümlü solid bir kitle olabilir. Bu durumda hastanın klinik öyküsü tanıda anahtar rol oynamalıdır (16).

Şekil 5: Adneksiyal kitle ile beraber olan torsiyon vakaları. Hepsinde dopplerde akım kaybı bulunmuş. (a) basit kist (b) matür kistik teratom (c) komplike solid/kistik kitle



Torsiyonun ilerlemesi durumunda adnekte hemorajik infarkt meydana gelir ve batında serbest sıvı görülebilir. Ancak serbest sıvı birçok benign ve patolojik durumda da mevcut olduğundan oldukça nonspesifik bir bulgudur.

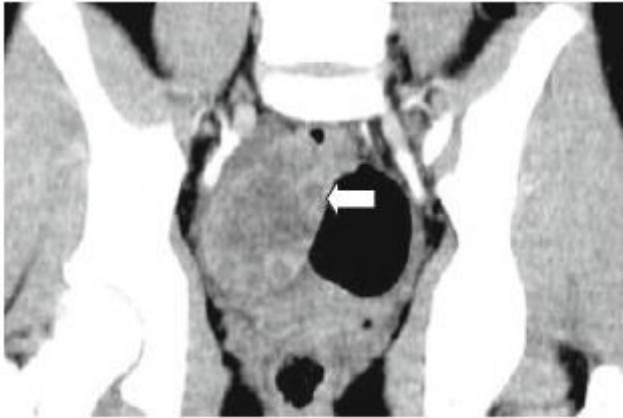
### 2.2.5.2 Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Adneksiyal torsiyonda genelde USG ilk basamak görüntüleme yöntemi olsa da, hastaların çoğu nonspesifik semptom ve bulgularla başvurduklarından acil servislerde hastalara bilgisayarlı tomografi bazen ilk olarak yapılmaktadır. Bu nedenle BT'de torsiyon bulgularının tanınması önemlidir.

USG'de olduğu gibi asimetric ovaryen büyüme BT'deki en sık bulgudur (95). Ancak, hemorajik kist, endometriozis, tuboovaryen abse, malignite de görülebildiğinden duyarlılığı düşüktür.

Diğer BT bulguları; büyümüş overde periferik yerleşmiş follüküller, iv kontrast maddenin torsiyon olan tarafta az tutulması, vasküler pedikülün kendi etrafında dönmesi, torsiyone adneks etrafında yağ dokusunun bulunması, torsiyon olan tarafa uterusun deviasyonu ve pelvik serbest sıvıdır. Adneks etrafını yağ dokusunun sarması tuboovaryen abse ve piyosalpinkste de görülebilir (13,88,89).

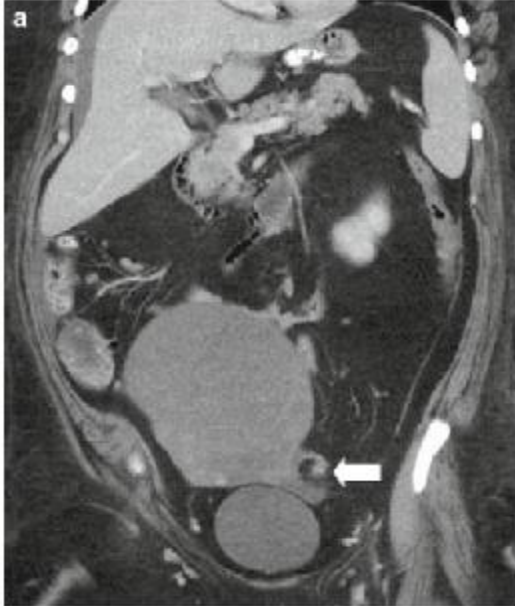
Şekil 6: Koronal kesit BT'de genişlemiş over ve periferik yerleşmiş follüküller görülmektedir.



Şekil 7: Akut abdominal ağrı ile gelen hastanın BT'sinde overyan kitle (M), orta hattın sağına doğru yer değiştirmiş uterus (eğri ok), kitlenin etrafını çevreyen yağ dokusu ve serbest sıvı ( düz oklar) izlenmekte.



Şekil 8: 28 yaşında akut ağrı ile gelen hastanın koronal kesit BT görüntüsünde spiral şeklinde dönmüş vasküler pedikül izlenmektedir.





### 2.2.5.3 Manyetik Rezonans Bulguları

MR bazı merkezlerde USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda ilk seçenek olarak kullanılabilirken, akut batın ile gelen gebelerde de tercih edilir.

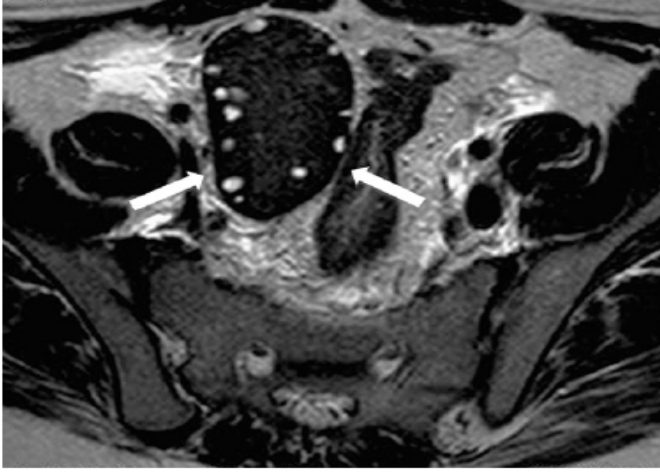
Bulgular, USG ve BT'de saptananlara benzerdir. Ancak MR'ın yumuşak doku çözünürlüğü daha iyidir. Bu da ovaryen kitlelerin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Ayrıca BT'ye başka bir üstünlüğü de kan ürünlerini dolayısıyla hemorajiyi daha iyi göstermesidir. Kan ve kan ürünleri T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür. Torsiyonun erken döneminde oluşan stromal ödem T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür.

Şekil 9: 54 yaşındaki torsiyon vakasında T1 sekansında büyümüş over, over duvarında subakut hemoraji (dolu ok), kitlenin içersindeki hemoraji alanı (boş ok)



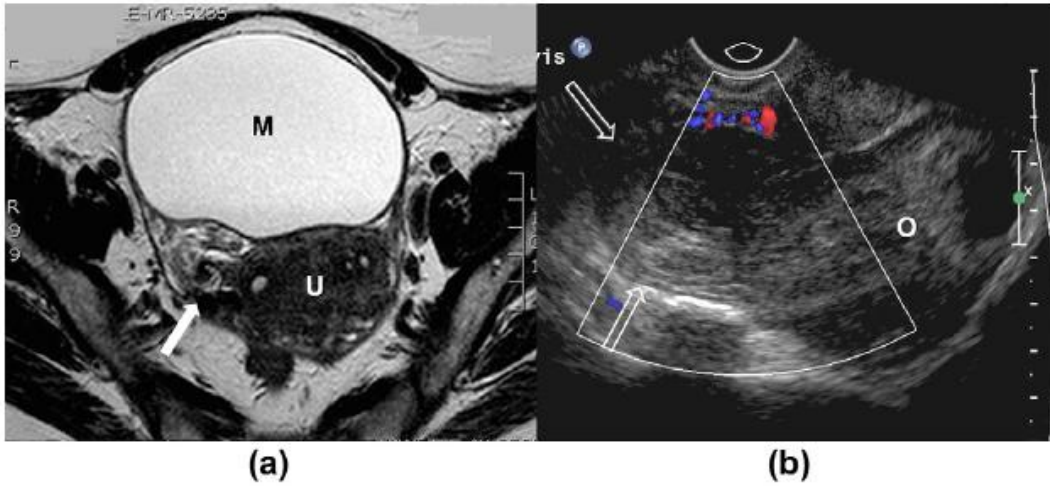
USG'de saptanan periferik yerleşmiş foliküller MR'da T2 ağırlıklı sekanslarda daha net olarak izlenir.

Şekil 10: 14 yaşında torsiyon olgusunda T2 sekansında perifeik yerleşmiş folliküller



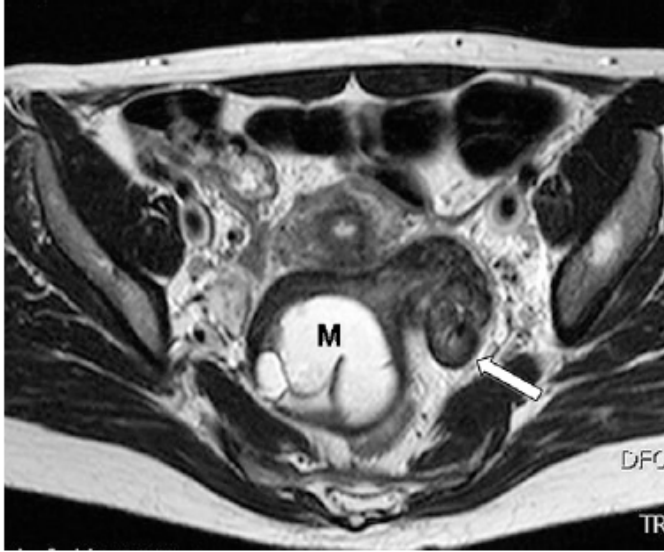
MR vasküler pedikülün ve fallop tüpünü ayrıntılı ve net olarak gösterebildiğinden, vasküler pedikülün torsiyonu MR ile kesin olarak gösterilebilir.

Şekil 11: 41 yaşında akut batınla gelen hastanın (a) T2 sekansında uterusun(U) önündeki büyük kistik kitle (M) ve torsiyone olmuş vasküler pedikül (ok) 'whirlpool sign' (b) TVUSG ile 'whirlpool sign' görülmektedir



Normal fallop tüpünün kalınlığı en kalın yerinde 10mm'nin altındadır (96). 10mm üzerindeki kalınlık torsiyona bağlı konjesyon ve ödemi gösterebildiğinden bu bulgunun MR ile saptanması tanıda yardımcı olur (89,97).

Resim 12: 45 yaşındaki matür kistik teratom torsiyon olgusu. T2 sekansında görülen kistik/solid kitle (M), ve kalınlaşmış fallop tüpü (ok)



### 2.2.6. Adneksiyal Torsiyonda Ayırıcı Tanı

Klinik ve laboratuvar bulguları nonspesifik olduğu için birçok akut batın nedeniyle karışabilir (72).

#### Jinekolojik nedenler

1. Adneksiyal kitle
2. Rüptüre fonksiyonel kist
3. Ektopik gebelik
4. Pelvik abse
5. Pelvik inflamatuvar hastalık
6. Hemorajik kist
7. Ovaryen hiperstimulasyon sendromu

#### Non- jinekolojik nedenler

1. Apandisit
2. Renal kolik
3. Divertikülit
4. Kolesistit
5. Gastroenterit

### 2.2.7 Adneksiyel Torsiyonda Tedavi

Prepubertal dönemden postmenapozal döneme kadar hangi yaşta olursa olsun ovaryen torsiyondan şüphelenildiğinde tedavi cerrahidir. Geçmiş çalışmalarda ovaryen torsiyonun ooferektomi gerektirdiğini ve ovaryen pedikülün detorsiyonunun emboliye neden olacağı savunulmaktaydı. Son yapılan çalışmalar primer tedavi yaklaşımının ovaryen kistektomi ile birlikte detorsiyon olduğunu göstermiştir (98,99). Kist varlığında önceden canlılığını kaybetmiş görünen overlerde bile, detorsiyon ve kistektomi sonrası normal ovaryen fonksiyonun sıklıkla düzeldiği gözlenmiştir. Ayrıca yayınlarda detorsiyon sonrası herhangi bir tromboembolik komplikasyon rapor edilmemiştir (98-100). Adneks detorsiyone edildiği zaman overlerin reperfüzyonuna bağlı bazı lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkar (22). Overin torsiyon-detorsiyonu overlerde iskemi-reperfüzyon hasarı yaratır. Bu iskemi-reperfüzyon hasarını engellemek için birçok antiinflamatuvar ve antioksidan tedaviler denenmiştir (101-103).

Konservatif tedavi yaklaşımları, overin endokrin ve germinal fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Bu nedenle günümüzde konservatif tedavi yöntemleri ve dolayısıyla laparoskopik yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır.

Hem tanı hem de tedavi aşamasında yararlı olduğu için adneksiyel torsiyon tanısı alan kadınlarda, laparoskopik yaklaşım son yıllarda daha çok tercih edilmektedir.

Laparoskopik yaklaşımlar;

1.Tanısal ( erken tanı ve gerekirse tedavi sonrası second-look laparaskopi )

2.Operatif laparaskopi

\*Kist aspirasyonu, detorsiyon, kistektomi

\*Unilateral salpenjektomi

\*Unilateral ooferektomi

\*Ovaryen fiksasyon teknikleri

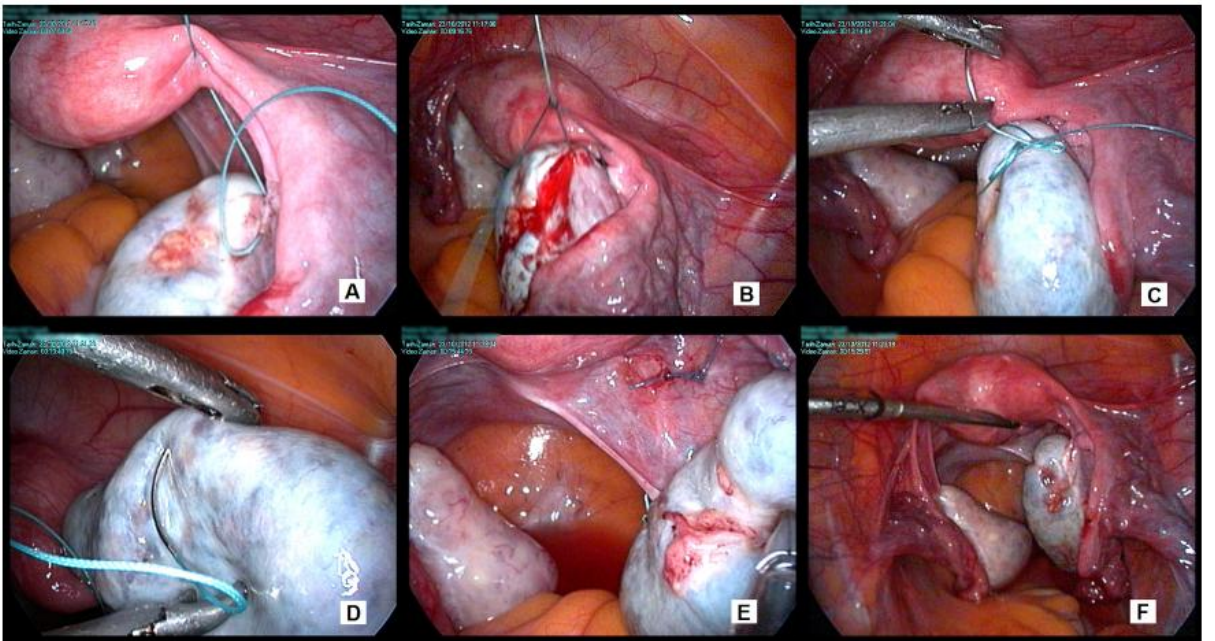
Benign patolojilere sekonder gelişen adneksiyel torsiyon olgularına 'operatif laparaskopi' uygulanırken, malign olgularda ise 'laparotomi' tercih edilmelidir. Benign durumlarda ooferektomi yalnızca adneksler nekroze olmuşsa ve detorsiyon sonrası reperfüzyon göstermiyorsa düşünülebilir. Bu durumda bile bazı yazarlar siyah görünümün nekrozu göstermediğini, dolayısıyla iskemi derecesine bakmaksızın adneksin detorsiyone edilmesini ve adneksin korunmasını önermektedirler (73,100).

Etkilenen organ başlangıçta siyah ve nekrotik gözükse de, özellikle fertilitenin korunmasının istendiği olgularda tedavi yaklaşımı olabildiğince konservatif olmalıdır ve detorsiyon işlemi seçilmelidir. Konservatif tedavilerin sonucunda %94.2 olguda normal foliküler gelişim gözlenmiştir (73).

Ooferopeksi veya overyan fiksasyon, tekrarlayan veya tekrarlama olasılığı olan olgularda önerilirken, cerrahın operasyon sırasında normalden uzun bir uteroovaryen ligaman saptaması durumunda da önerilebilir (104,105). Fiksasyon torsiyon riskini tamamen elimine etmez. Kesin rakam bilinmemekle birlikte Tsafir ve ark. fiksasyon sonrası %9.5 gibi retorsiyon oranı bildirmişlerdir (105). Ooferopeksi için literatürde birçok yöntem tarif edilmiştir: (i)overin ince monofilaman sütürlerle arka broad ligamana, pelvik yan duvara, sakrouterin ligamana dikilmesi, (ii)uteroovaryen ligamanın kısaltılması, (iii)uteroovaryen ligamanın uterusun arkasına dikilmesi (107,108).

Ooferopeksi sonrası fertilitenin etkilenmesi önemli kaygılardan bir tanesidir. Teorik olarak, overin yerinin değiştirilmesiyle tubooveryan etkileşimin bozulması, sütün tubaya veya overe zarar verme olasılığı nedeniyle fertilitenin etkilenme riski vardır (102,110). Bununla ilgili yapılmış çalışma sayısı yeterli değildir ve ileri araştırma gerekmektedir.

Şekil 13: (A-C) uteroovaryen ligamanın kısaltılması, (D ve E) sol overin pelvik yan duvara fiksasyonu, (F) fiksasyon sonrası overin nötral pozisyonu



### **2.2.8 Gebelikte Adneksiya Torsiyon**

Gebelik ile birlikte olan torsiyonlar en sık 6. ile 17. gebelik haftaları arasında gözlenir. Adneksiya torsiyon nedeniyle tedavi gören kadınlar arasında %18 ile % 28 arasında bir sıklıkta gebelik birlikteliği gözlenmektedir (74).

Gebelikte büyüyen uterus, adneksleri pelvis dışına doğru iterek torsiyon oluşmasına zemin hazırlar. Özellikle ovaryen hiperstimulasyon veya uzun infundibulopelvik ligaman ya da ovaryen kitle gibi hazırlayıcı faktörlerin varlığında, gebelikte torsiyon daha sık gözlenmektedir.

Eğer gebelikte adneksiya torsiyon şüphesi varsa adneksiya iskemiyi önleme ve gebeliği olumsuz durumlardan koruma amacıyla cerrahi tedavi vakit kaybedilmeden yapılmalıdır. Cerrahi yaklaşımda ilk işlem adneksin detorsiyonudur. Malign lezyon ya da kesin nekroz durumlarında adneksotomi yapılmalıdır. İskemi derecesi ne olursa olsun konservatif davranılmasını öneren yazarlar varsa da; gebelikte nekroze adneksi karın içinde bırakma, yüksek oranda erken doğum eylemi veya gebelik kayıplarına neden olabilir (111).

Hiperstimule overlerde görülen gebelik ve torsiyon olgularında tekrarlamayı önlemek için detorsiyonu takiben büyük foliküllerin aspire edilmesi gerekir. Benign kist olgularında, kist fenestrasyonu veya kistektomi yöntemlerinden uygun olan seçilmelidir. Bir kısım yazarlar tekrarlamayı önleme amacıyla overyan fiksasyon önermektedir. Literatürde gebelik sırasında tekrarlayan adneksiya torsiyonda ooforopeksi ile tedavi edilmiş olgular da yer almaktadır (112).

Gebelik ve torsiyon olgularında laparoskopik yaklaşımda kısıtlayıcı faktör, uterus boyutunun büyük olması nedeniyle uterus hasarına bağlı kanama riskidir. Bu nedenle, 16.haftaya kadar dönemde laparaskopi emniyetle kullanılır. İkinci trimester sonundaki uygulamalarda ise açık laparaskopi, sol subkostal giriş, umbilikus seviyesi üzerinde trokar girişi gibi alternatif yöntemler uygulanabilir (113).

Gebelik ve operatif laparaskopi uygulamalarında gebelik fizyolojisinde varolan hiperkoagülabilité, uterus basısına ve CO2 insuflasyonu ile oluşan karın içi basınç artışına bağlı venöz staz nedeniyle preoperatif ve intraoperatif profilaktik heparin uygulaması önerilmektedir (114).

### **2.2.9 Prepubertal Dönemde Adneksiyal Torsiyon**

Prepubertal dönemde adneksiyal torsiyon nadir görülmekle birlikte, erken tanının önem taşıdığı, akılda tutulması gereken bir durumdur. Bu dönemde adneksiyal torsiyonun %30 olguda normal adneksler ile birlikte olması da önemlidir (5,112). Klinik prezentasyon sıklıkla akut batın ağrısı, bulantı-kusma gibi bulguları içerir. Laboratuvar testleri hafif yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı ve hafif lökositöz gösterir. Bu bulgular nonspesifik olup, bu dönemde görülebilen birçok patoloji ile birlikte olabilir (116,117).

Geçmişte tedavi yaklaşımı patolojik adneksin laparotomi ile çıkarılmasıyken günümüzde laparoskopik adneksiyal detorsiyonun, olguların büyük kısmında normal overyan fonksiyonun korunması için yeterli olduğu gösterilmiştir (118).

Ayrıca bu olguların postoperatif USG takiplerinde %95 oranında normal büyüklükte ve normal foliküler gelişim gösteren overler tespit edilmiştir (119). Emonts ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, yaşları 6-13 arasında değişen, akut abdominal ağrı ile başvuran 39 kız hastadan 7'sinde adneksiyal torsiyon tanısı konulmuş ve hepsine laparoskopik detorsiyon yapılarak başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (120).

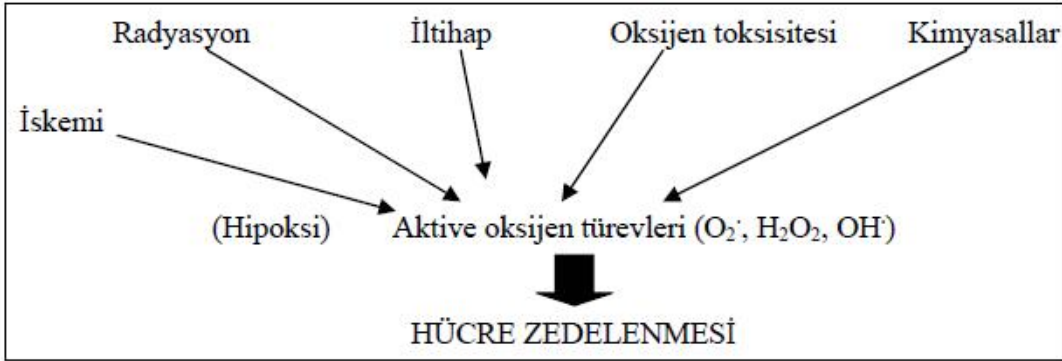
## **2.3 İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI**

İskemi, dokunun oksijen ve yaşam için gerekli diğer maddelere olan ihtiyacı ile sunumu arasındaki dengesizlik halidir. Ayrıca iskemi sürecinde, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılmasında da sorun meydana gelir (121).

### **2.3.1 Akut Hücre Zedelenmesinin Nedenleri**

Akut hücre zedelenmesi, uyarana karşı oluşur ve hücre morfolojisinde değişimler meydana getirir. İskemide aktive olan SOR (serbest oksijen radikali), lipid peroksidasyonuna ve hücre hasarlanmasına neden olur (122).

Şekil 14: Akut hücre zedelenmesi nedenleri.



### 2.3.1.1 Geri Dönüşümlü Zedelenme

a) Hipoksi hücre hasarı ve ölümünün en sık nedenlerinden biridir. Hipoksida, hücre içi oksijen azlığı nedeniyle aerobik solunum aksar ve mitokondrideki oksidatif fosforilasyon engellenir. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalır ya da tamamen sona erer. ATP kaybı sonucu ATPaz aktivitesi de azalır. Bu, hücre zarında bulunan aktif sodyum pompası yetersizliği ve beraberinde hücre içinde sodyum birikimi sonucunu doğurur. Hücre içi potasyum dışarı atılır. Ardından su hücre içine girer ve hücre sel şişme meydana gelir. Hücre sel şişmenin bir diğer nedeni ise katabolitlerin birikimidir (121,122).

b) Hücre enerji metabolizması bu süreç içerisinde glikoza bağımlı hale gelir. Glikojen depoları hızla azalır. Glikoliz, laktik asit ve fosfat türevlerinin hidrolizi ile inorganik fosfatların birikimine, bu ise hücre içi pH'yı düşürerek asidoza neden olur.

c) Sonrasında granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılır ve polizomlar monozomlara parçalanarak protein sentezi azalır. Hipoksi devam ederse membran geçirgenliği artar ve mitokondri fonksiyonları yavaşlar. Bu sırada mitokondriler normal, hafif yoğunlaşmış ya da şişmiş, endoplazmik retikulum ise genişlemiş olarak görülür. Sonuçta hücre belirgin biçimde şişer. Buraya kadar olan olaylar geri dönebilir değişikliklerdir. İskemi bu andan sonra da devam ederse, geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi başlar.

Hücre hasarının yapısal değişiklikleri, bazı kritik biyokimyasal sistemlerin bozulmasından sonra görünür hale gelir. Hücre şişmesi geri dönüşümlü bir hasardır ve dakikalar içinde görülebilir (122).



### **2.3.1.2 Geri Dönüşümsüz Zedelenme**

Geri dönüşümsüz hücre zedelenmesinde mitokondri ve kristalarda aşırı vakuolizasyon ile plazma zarında aşırı zedelenme vardır. Hasarlanmış ve ileri derecede geçirgenleşmiş zarlardan hücre için gerekli yaşamsal elemanların kaybolduğu görülür. Hücre içi pH'nın düşmesi, lizozom zarlarının zedelenmesi ve beraberinde enzimlerin sitoplazmaya geçerek asit hidrolazları aktiflemesi sonucu, çekirdek ve sitoplazma yapıları sindirilir.

Hücre zedelenmesinde en önemli basamak kuşkusuz membran zedelenmesidir. Hücre membran zedelenmesinde altı neden suçlanmaktadır.

1. Mitokondri fonksiyon bozukluğu,
2. Membran fosfolipidlerinin giderek artan kaybı,
3. Hücre iskeletindeki değişimler,
4. SOR,
5. Lipid yıkım ürünleri,
6. Hücre içi aminoasitlerin kaybı.

Membran zedelenmesi, hücreler arası mesafeden hücre içine doğru kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) tutulumuna neden olur. Reoksijenasyondan sonra mitokondri tarafından tutulan  $Ca^{+2}$  hücresel enzimleri inhibe ve proteinleri denature eder. Sonuçta koagülasyon nekrozuna özgü hücresel değişimler meydana gelir.

İskemi sonrasında dokuda dolaşımın yeniden başlaması, reperfüzyon olarak adlandırılmaktadır. İskemi sonucunda artan SOR kan akımı düzeldikten sonra reperfüzyon zedelenmesine yol açar. Reperfüzyon oluşmazsa, öldürücü iskemik zedelenme gelişir fakat toksik SOR oluşmaz. Reperfüzyon sırasında iskemik alanda toplanan nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu, hücre içi  $Ca^{+2}$  birikimi ile mikrovasküler hasarın dokudaki zedelenmenin nedeni olduğu bilinmektedir. Toksik oksijen türevlerinin büyük ölçüde iskemik alanda toplanan polimorf nüveli lökositler tarafından yapıldığı düşünülmektedir (121-123).

### **2.3.2 Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi**

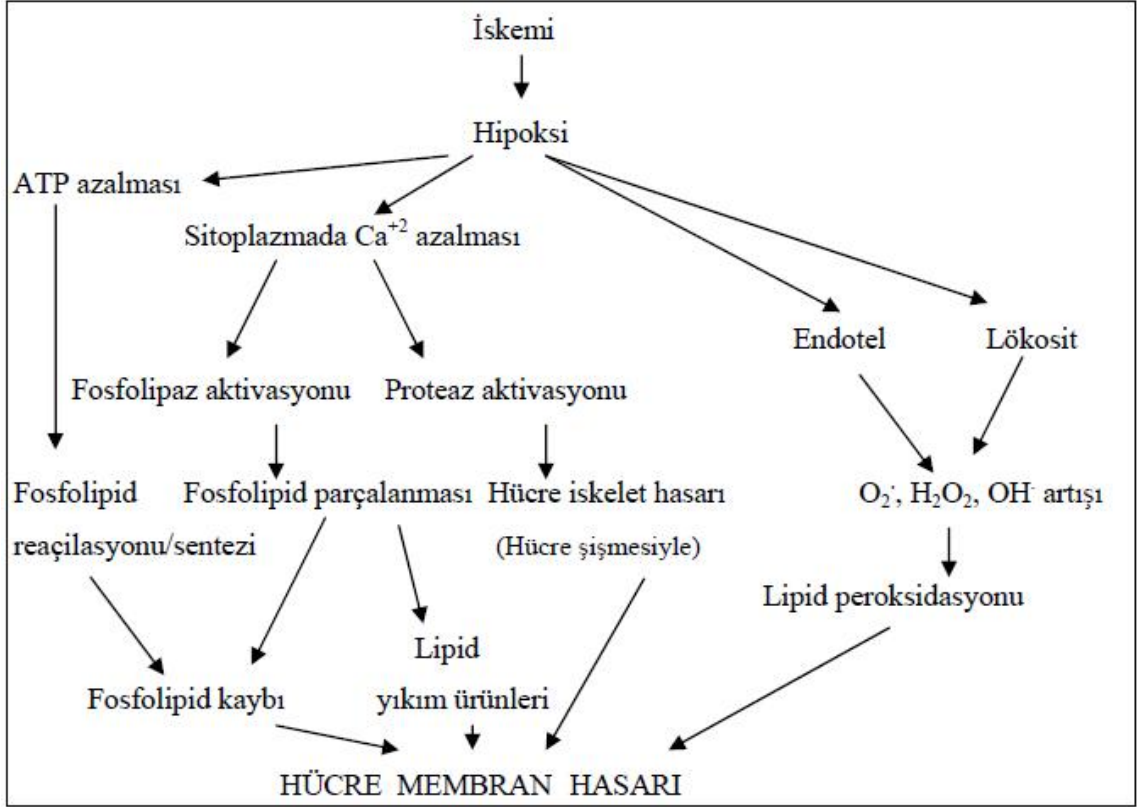
1. Serbest oksijen radikalleri.
2. Nötrofiller: İskemi sonrasında damar endotelinin hasar görmesi ile nötrofil ve trombosit aktivasyonu meydana gelmektedir. Bunun yanısıra, iskemik alanda ortaya çıkan kemotaktik faktörlerden kompleman 3a ve kompleman 5a nötrofillerin bölgeye göç etmesine neden olur. İskemi-reperfüzyon alanına gelen nötrofiller, bu bölgede

SOR üretir. Ortaya çıkan SOR antiproteazları inaktive eder. Sonuçta, lizozomlardan proteolitik enzimler salınarak hasar oluşur. Ayrıca nötrofiller de uyarılmaları sonucunda esnek yapılarını kaybederek mikrosirkülasyonda kalır ve embolizasyona neden olurlar (121,123).

3. Kalsiyum: Reperfüzyon sırasında hücre ve organelleri içinde aşırı  $Ca^{+2}$  birikimi ciddi doku hasarı gelişiminin en önemli nedenidir. İskemide ortaya çıkan hücre membran hasarı ve gradient farkı nedeniyle  $Ca^{+2}$ , hücre içine girer. Aynı zamanda iskemi-reperfüzyon sırasında, özellikle SOR tarafından sodyum-potasyum pompasının bozulmasıyla artan hücre içi sodyum  $Ca^{+2}$ 'yi daha da artırır. Dışarıdan  $Ca^{+2}$  girişinin yanısıra, endoplazmik retikulum da iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı membran zedelenmesi sonucu içerdiği  $Ca^{+2}$ 'yi sitoplazmaya bırakır.

Normal koşullarda hücre için yararlı olan  $Ca^{+2}$ 'nin reperfüzyon sonrasında hücre içinde aşırı miktarda birikmesi sonucu ortaya çıkan hasara kalsiyum paradoksu denilmektedir. Artan hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu ATPaz enziminin inaktivasyonuna neden olur. Böylelikle iskemide zaten azalmış olan ATP depoları daha da boşalır. Hücrede litik ödevi olan birçok enzimin  $Ca^{+2}$  tarafından aktive edilmesiyle hücre yıkımı başlar. Membran fosfolipidlerinin, aktive olan fosfolipaz tarafından parçalanması sonucu ise hücre bütünlüğü bozulur (Şekil 15 ).

Şekil 15: İskemide membran hasarı



İskemi sonrasında endotel ve hücre zarı fonksiyonlarının bozulmasıyla hem hücre içinde, hem de hücre dışında ödem görülür. Endotel hücrelerinde şişme ile damar dışı boşluğa sızan sıvının neden olduğu bası sonucu kapiler damar lümeni daralır ve sonuçta reperfüzyon olsa da mikrosirkülasyonda ciddi yetersizlikler ortaya çıkar. Reperfüzyon ile iskemide bozulmuş mikrosirkülasyonun tam olarak düzeltilememesine “no-reflow olayı” denir. Dokuda ortaya çıkan ödemin yanısıra aktive olan nötrofil ve trombositlerin kapiler dolaşımında kalmaları bu tabloya katkıda bulunmaktadır (124).

### 2.3.3 Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngesinde tek, paylaşılmamış elektron taşıyan kimyasal ürünlerdir. Bu dengesiz durumun yarattığı enerji, organizmanın temel yapı taşları olan proteinler, karbohidratlar, lipidler ile inorganik kimyasallar gibi komşu moleküllerle olan tepkimeler sonucu açığa çıkar.

Serbest radikaller, hücre membranları ve nükleik asidlerin yapısında yer alan anahtar moleküllerdir (Tablo 1).

Tablo 1. Serbest radikaller ve diğ er reaktif oksijen bileşikleri

Serbest radikaller	Radikal olmayan reaktif O <sub>2</sub> bileşikleri	SOR etkisi sonucu oluşan radikaller
Süperoksid (O <sub>2</sub> <sup>·-</sup> )	Hidrojen peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Karbon merkezli radikaller (R <sup>·</sup> )
Hidroksil (OH <sup>·</sup> )	Singlet oksijen ( <sup>1</sup> O <sub>2</sub> )	Peroksil/Karboksil (ROO <sup>·</sup> )
Hidroperoksil (HO <sub>2</sub> <sup>·</sup> )	Hipokloröz asit (HOCl)	Alkoksil (RO <sup>·</sup> )
Nitrik oksid (NO <sup>·</sup> )	Peroksinitrit (ONOO <sup>·</sup> )	Thiyl radikaller (RS <sup>·</sup> )
Azot dioksid (NO <sub>2</sub> <sup>·</sup> )	Ozon (O <sub>3</sub> )	
	Lipid hidroperoksit (LOOH)	

### Serbest Radikal Kaynakları

#### 1. Biyolojik kaynaklar:

- a. Aktive olmuş fagositler
- b. Antineoplastikler (Nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin, adriamisin) ve ekzojen kimyasalların enzimatik yıkımı
- c. Radyant enerjinin Emilimi (Ultraviyole, X ışını)
- d. Alkol ve uyuşturucular
- e. Çevresel etkenler (Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, pestisid, sigara dumanı, solventler, anestezipler ve aromatik hidrokarbonlar)
- f. Stres (Stresle katekolaminler artar. Artan katekolaminlerin oksidasyonu sonucu serbest radikaller meydana gelir) (125)

#### 2. Hücresel kaynaklar:

- a. Normal metabolik olaylarda görülen oksidasyon-redüksiyon (redoks) reaksiyonları sırasında (Askorbat, tioller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavin, tetrahidropterin ve antibiotikler)
- b. Enzim ve proteinler (Ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz ve hemoglobin gibi)
- c. Mitokondrial elektron transport zinciri
- d. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron taşıma sistemleri (sitokrom p450, sitokrom b5 redüktaz)
- e. Peroksizomlar (Oksidazlar ve flavoproteinler)
- f. Plazma membranı (Lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz, fagositlerde dihidro nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz ve lipid peroksidasyonu)
- g. Oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma ve intoksikasyon)

Ayrıca değerlilikleri değiştiği için geçiş metalleri denilen bazı metaller, hücre içi reaksiyonlar ya da Fenton reaksiyonu sırasında yeri geldiğinde serbest elektronları alarak veya vererek serbest radikal oluşumunu katalizler (şekil 16 ).

şekil 16: Fenton reaksiyonu.



Reaksiyonun sonucunda demir, çok reaktif ve biyolojik sistemlerde hasara yol açan hidroksil radikali oluşumuna yol açar. Redoks tepkimelerinde de az miktarda toksik ara ürün (süperoksid, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) oluşmaktadır.

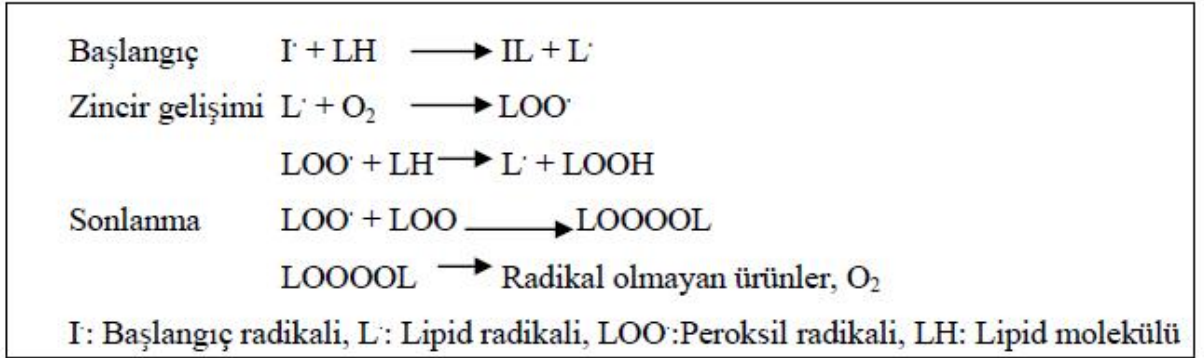
Birçok kimyasal biyolojik olarak aktif değildir ve reaktif toksik metabolitlere çevrilmelidir.

Örneğin karbon merkezli radikallerden karbontetraklorür (CCl4) toksik etkisini, serbest radikal olan CCl3'e dönüşümü sonrasında gösterir (122-127).

### 2.3.4 Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal olaya denir. Böylelikle membran lipid yapısı değişir, hücre yapı ve fonksiyonları bozulur. Lipid peroksidasyonu üç aşamada gerçekleşir: Başlangıç, zincir gelişimi ve sonlanma. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksitleyici bir radikalin, zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki  $\alpha$ -metilen gruplarından hidrojen atomunu uzaklaştırmasıyla başlar. Burada asıl etkili radikalin hidroksil radikali olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşik olup bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Lipid radikalinin moleküler oksijenle reaksiyona girmesiyle lipid peroksid radikalleri meydana gelmektedir. Lipid peroksid radikalleri de zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşmektedir (128-131). (şekil 17)

Şekil 17: Lipid peroksidasyonu



Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehid (MDA) miktarı, tiyobarbitürik asid testiyle ölçülmekte ve yöntem lipid peroksid düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. MDA proteinlerin aminogruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asidlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (128-131).

### 2.3.5 Antioksidanlar

Hücrede serbest radikalleri uzaklaştırmak için çok sayıda antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Serbest radikaller durağan değildirler. Genellikle kendiliğinden güçlerini kaybederler.

Ayrıca birçok enzimatik ve nonenzimatik sistem serbest radikallerin inaktivasyonuna neden olur.

Çoğu hücrede bulunan süperoksid dismutazların (SOD) katalitik etkisiyle radikallerin kaybı belirgin olarak hızlanır. Glutasyon peroksidaz gibi enzimler serbest radikallere karşı koruyucudur.

Peroksizomlarda bulunan katalaz hidrojen peroksidi enzimatik olarak parçalar. Ayrıca sistein, glutasyon, seruloplazmin gibi sülfidriller ile A, C ve E vitaminleri serbest radikallerin oluşumunu engelleyen ya da onları inaktive eden endojen ve eksojen antioksidanlardandır (121,124,129). (Tablo 2)

Tablo 2: Başlıca antioksidanlar. (123,124,129)

ENZİMLER	YAĞDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR
Süperoksid dismutaz	E vitamini
Katalaz	$\beta$ -karoten
Glutasyon peroksidaz	Bilirubin
Glutasyon redüktaz	Ubiquinol
Glutasyon transferaz	Flavonoidler
Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz	Melatonin
Sitokrom oksidaz	
SUDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR	METAL İYONLARI BAĞLAYAN PROTEİNLER
İndirgenmiş glutasyon	Ferritin
C vitamini (Askorbik asid)	Transferrin
Ürik asit	Haptoglobin
Glukoz	Hemopeksin
Sistein	Seruloplazmin
Mukus	Albumin
Taurin	Laktoferrin
Sisteamin	

Memeli hücrelerde oksidanlara karşı savunmada beş mekanizma önemlidir:

1. Metal iyonlarının bağlanması ile toksik radikal oluşumunun önlenmesi,
2. Oluşan radikallerin toplanması ve bastırılması,
3. Radikal zincir reaksiyonlarının kırılması,
4. Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri, tamir edilemeyecek moleküllerin uzaklaştırılması,
5. Antioksidan kapasitenin artırılması.

Antioksidan bileşiklerin bir kısmı birkaç mekanizmayı birden kullanarak etkilerini göstermektedir. Toksik oksidanların oluşumunun önlenmesi için; organizmada oksidatif stres yapıcı nedenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi, bunlardan uzak durulması ve etkileriyle mücadele edilmesi ilk yapılması gerekenler olarak sıralanabilir (124,127,129).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu randomize kontrollü deneysel çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 05/06/2013 tarihli, 43/2013 protokol numaralı karar doğrultusunda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından planlandı ve uygulandı. Çalışmanın deney aşaması Aralık 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde gerçekleştirildi.

Bu birimde üretilen 250-300 gr ağırlığında Wistar-Albino cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Denekler 22±1 oC ısıda, 12 saat karartılıp 12 saat aydınlatılan ve %50-60 oranında nemlendirilen bir ortamda tutuldular. Deney gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ile şehir içme suyu kullanıldı.

Giderler için Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında destek sağlandı. Deney sonunda çıkartılan dokuların histopatolojisi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, MDA ve NO değerleri ise Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından çalışıldı.

#### **3.1 Anestezi işlemi**

Hayvanlarda Ksilazin ( Alfazyne %2, Alfasan International, Holland ) 10 mg/ kg ve Ketamin ( Ketalar flakon 50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul ) 50 mg/kg intraperitoneal dozunda, aynı enjektör içerisinde kombine kullanıldı ve sıçanlara uygulandı. Gerektiğinde deneklerin anestezi derinliğini sabit tutmak için ketamin idamesi yarı doz oranında, refleks yanıtlara bakılarak tekrarlandı.

#### **3.2 Deney Grupları**

Kırkiki adet dişi Wistar cinsi sıçan ( 250-300 gr) 6 gruba ayrılarak çalışıldı. Vücut sıcaklığının izlenmesi amacıyla rektal ısı probu yerleştirildi, çalışma boyunca sıçanların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu.

Örnekler alındıktan sonra sıçanların ekstanguinasyon ile sakrifiye edilmesi sağlandı.



**Grup 1:** Sadece laparotomi uygulanan sham kontrol grubu (n=7), median hatta insizyon yapıldıktan sonra adneksler torsiyone edilmeden insizyon kapatıldı. 3 saat sonra relaparotomi ile adneksler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

**Grup 2:** Torsiyon grubu (n=7), median hatta insizyon yapıldıktan sonra, torsiyon modeli için overin 1 cm altına ve üstüne vasküler pedinküle atravmatik vasküler klips yerleştirildi, insizyon kapatıldı. 3 saat sonra relaparotomi ile adneks çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

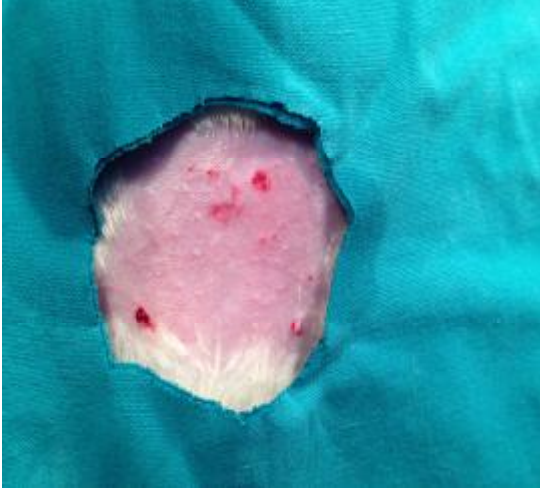
**Grup 3:** Torsiyon-detorsiyon grubu (n=7), median hatta insizyon yapıldıktan sonra, torsiyon modeli için overin 1 cm altına ve üstüne vasküler pedinküle atravmatik vasküler klips yerleştirildi, insizyon kapatıldı. 3 saat sonra relaparotomi yapılarak adneksler detorsiyone edildi; insizyon kapatıldıktan sonra 3 saat reperfüzyona izin verildi. 3 saat sonra detorsiyone overler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

**Grup 4:** Torsiyon-detorsiyon + salin verilen grup (n=7), median hatta insizyon yapıldıktan sonra, torsiyon modeli için overin 1 cm altına ve üstüne vasküler pedinküle atravmatik vasküler klips yerleştirildi, insizyon kapatıldı. Detorsiyondan 30 dakika önce salin intraperitoneal olarak enjekte edildi. 3 saat sonra relaparotomi yapılarak adneksler detorsiyone edildi; insizyon kapatıldıktan sonra 3 saat reperfüzyona izin verildi. 3 saat sonra detorsiyone overler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

**Grup 5:** Torsiyon-detorsiyon + sivelestat verilen grup (n=7), median hatta insizyon yapıldıktan sonra median hatta insizyon yapıldıktan sonra, torsiyon modeli için overin 1 cm altına ve üstüne vasküler pedinküle atravmatik vasküler klips yerleştirildi, insizyon kapatıldı. Detorsiyondan 30 dakika önce 15mg/kg sivelestat intraperitoneal olarak enjekte edildi (48). 3 saat sonra relaparotomi yapılarak adneksler detorsiyone edildi; insizyon kapatıldıktan sonra 3 saat reperfüzyona izin verildi. 3 saat sonra detorsiyone overler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

**Grup 6:** Torsiyon-detorsiyon + edaravone verilen grup (n=7), median hatta insizyon yapıldıktan sonra , median hatta insizyon yapıldıktan sonra, torsiyon modeli için overin 1 cm altına ve üstüne vasküler pedinküle atravmatik vasküler klips yerleştirildi, insizyon kapatıldı. Detorsiyondan 30 dakika önce 10mg/kg edaravone intraperitoneal olarak enjekte edildi (49). 3 saat sonra relaparotomi yapılarak

adneksler detorsiyone edildi; insizyon kapatıldıktan sonra 3 saat reperfüzyona izin verildi. 3 saat sonra detorsiyone overler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.



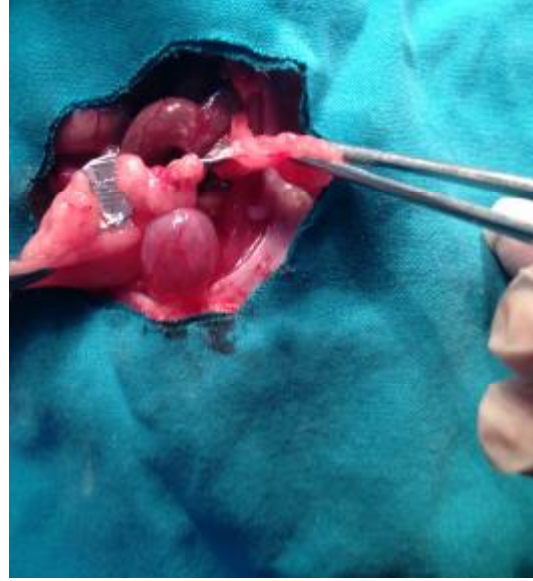
Resim 1: İnsizyon bölgesi



Resim 2: Over ve unihorn uterus



Resim 3: Ovari propriumda bulunan kapatılmamış vasküler klips



Resim 4: İfundibulopelvik ligaman ve o. propriumda bulunan kapatılmış vasküler klips

### **3.3 Histolojik Gereç ve Yöntemler**

#### **3.3.1 Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü**

%10'luk formaldehit ile tespit edilen doku örnekleri, fiksatifin uzaklaştırılmaları amacıyla 1 gece akarsu altında yıkandıktan sonra dehidratasyon amacıyla 20'şer dakika %70'den %95'e artan etil alkol serilerinden geçirildi. Ardından 20'şer dakika 4 değişim aseton solusyonlarından geçirildikten sonra 2 değişim 30'ar dakika ksilolde tutuldu. 60°C'lik etüv içerisinde 2 değişim parafin uygulanıp 1'er saat parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra dokular parafin bloklar içerisinde gömüldü. Parafin bloklardan inceleme yapmak amacıyla mikrotom aracılığı ile 5µm'lik kesitler alındı.

#### **3.3.2 Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü**

Mikrotom (Leica, RM 2255) aracılığı ile alınan 5µ'luk parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60°C'lik etüvde bırakıldıktan sonra, 20'ar dakika üç değişim ksilole tabi tutuldu. Ardından dehidratasyon işlemi için %95'den %70'e azalan alkol serilerinden geçirilen kesitler 10 dakika akarsu altında yıkandı. 10 dakika hematoksilen (Surgipath, 01562E, Bretton, Cambridgeshire) ile boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika eozin (Surgipath, 01602, Canada) boyası ile boyandı. Ardından sırasıyla %80 ve %95'lik alkol serilerinden geçirilip havada kurutulan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilolde tutulduktan sonra entellan (Merck 1.07961.0100, Darmstadt, Almanya) ile kapatıldı.

### **3.4 Biyokimyasal Tetkikler**

Sıçanların deney sonunda ötenazi esnasında intrakardiyak yöntemle elde edilen kan örnekleri düz tüplere alındı. Tüpler 3000 rpm hızında 10 dakika santrifüj edilerek serumları eppendorf tüplerine konarak ayrıldı. Örnekler çalışılincaya kadar -70 °C'de saklandı.

Over dokuları çıkartıldıktan sonra , hemen -70 °C'de saklandı.

### 3.4.1 Malondialdehit Analizi

Uygulama basamakları:

- 1) 40 µL, örnek (dilüe edilmiş plazma ve doku homojenatları) ve standartlar kapaklı cam tüplere koyuldu.
- 2) 100 µL saf su eklendi.
- 3) 20 µL, 2.8 mmol/L BHT (etanolda) eklendi.
- 4) 40 µL, %8.1 SDS, 600 µL, 8 g/L TBA+Asetik asit karışımı ilave edildi (TBA, 200mL/L asetik asit ile 1:1 dilue edildi, 2 M NaOH pH NaOH ile 3.5'a ayarlandı).
- 5) 95 °C'deki su banyosunda 1 saat bekletildi.
- 6) Su banyosundan çıkarıldıktan sonra buz üzerinde soğutuldu.
- 7) 200 µL saf su, 1000 µL, butanol:piridin (15:1) ilave edilir ve tam 1 dakika vortekslenerek karıştırıldı. 2-3 dakika tüpler bekletildi.
- 8) Organik fazın kendiliğinden ayrıldığı gözlemlendi.
- 9) Üst fazlar ependorf tüplerine alındı.
- 10) 10,000 rpm'de 5-10 dakika santrifüj edildi.
- 11) HPLC (high-performance liquid chromatography) kolonuna 10 µL enjekte edildi

Cihaz Koşulları; 250 x 4,6 mm 5 µM tanecik çapında C18 kolon, mobil faz akış hızı; 0,8 mL/dakika, akış özelliği ; izokratik, fırın sıcaklığı; 30 °C, deteksiyon; floresans (eksitasyon 515 nm, emisyon 553 nm). Sonuçlar, plazma örnekleri için µM, doku örnekleri için µmol/mg protein olarak ifade edildi.

Ölçüm, ARLAB'ta gerçekleştirildi.

### 3.4.2 Nitrik Oksit Analizi

Nitrik oksid üretiminin göstergesi olarak, stabil nitrik oksit metabolitleri olan nitrit (NO<sup>2</sup>) ve nitrat (NO<sup>3-</sup>) ölçümü Griess reaksiyonu temelinde spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm için ticari kit kullanıldı. Örnekler, olası anolitik girişimleri engellemek için 10 kDa'luk spin filtrelerden geçirildi. Örnek içindeki nitrat, nitrat redüktaz kullanılarak nitrite dönüştürüldü, ardından da Griess Reaktifi ile oluşan mor renk 540 nm'de ölçüldü. Sonuçlar, doku örnekleri için nmol/ mg protein olarak ifade edildi. Ölçüm, Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

### **3.5 Dışlama kriterleri**

Resüsitasyon gereksinimi olan ratlar çalışma dışı tutuldu.

### **3.6 Veri çözümleme yöntemi**

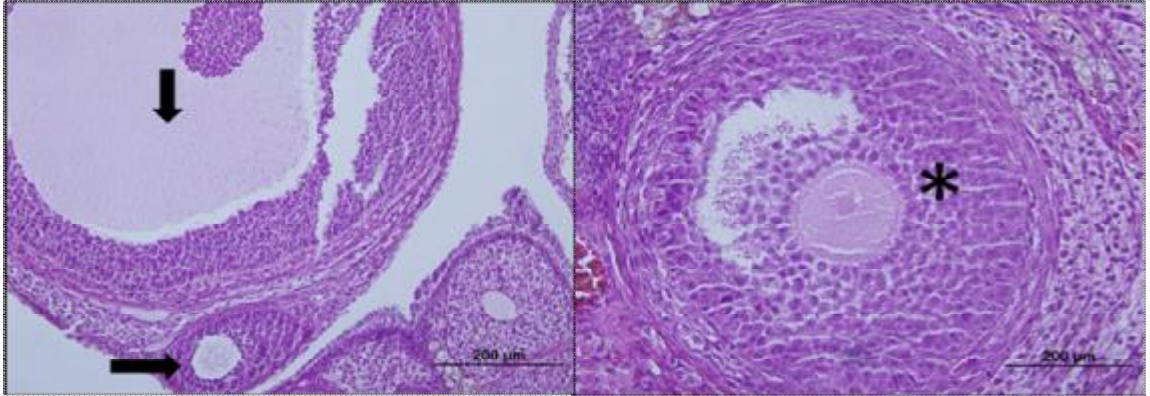
İstatistiksel analizler için SPSS sürüm 15.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ANOVA varyans analizi ile analiz edildi. Toplanan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Gruplar arasında karşılaştırma yapılırken p değeri hesaplamasında non parametrik testlerden Mann-Whitney U test kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 IŞIK MİKROSKOBİK BULGULAR

#### **Grup 1:** Sadece laparotomi uygulanan sham kontrol grubu

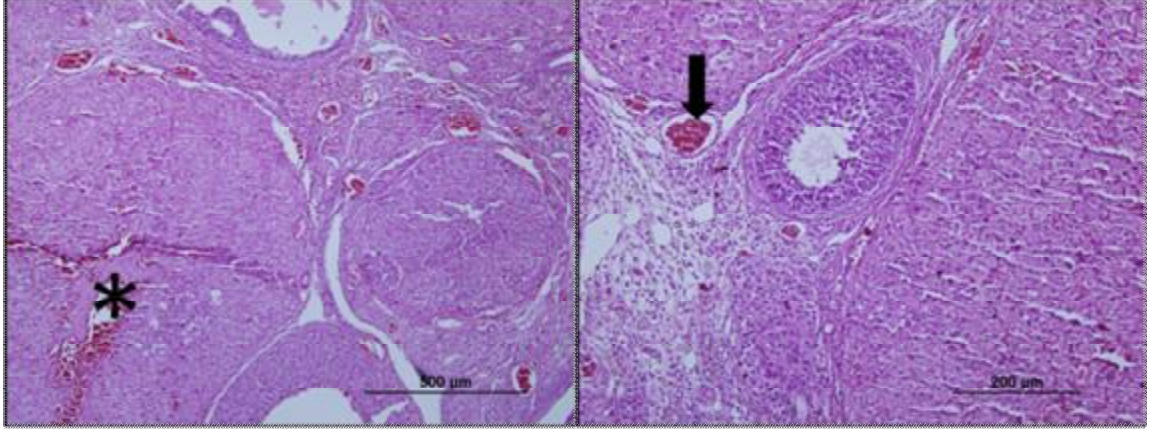
Kontrol grubunda ovaryum ince fibröz bağ dokudan oluşan bir kapsül ile çevrelenmişti. Üst kısmında germinal epitel kübik şekilli hücrelerden oluşmaktaydı. Bazal membran düzgün ve düzenli olarak gözlenmekteydi. Kapsülden parankima içine uzanan ince bağ dokusu bantları düzgün olarak izlenmekteydi. Kortekste ovaryum dokusu içerisinde primordiyal folliküller, çeşitli çaplarda primer sekonder ve tersiyer folliküller ile birlikte korpus luteum yer almaktaydı (Resim 5). Folliküllerde bulunan oosit ve ona ait zona pellusida düzenli ve normal görünümdeydi. Folliküllerin etrafında bulunan granüloza hücreleri poligonal, eozinofilik sitoplazmalı olup çekirdekleri kromatinden zengin ve yuvarlaktı. Stroma içinde folliküller arasında yerleşmiş interstisyel hücreler bulunmaktaydı. Vasküler yapılar normal olarak gözlemlendi.



**Resim 5:** Sham kontrol grubuna ait HE boyaması. ↓: Tersiyer follikül, →: Primer follikül, \*: Sekonder follikül. Scale bar: 200 µm.

### Grup 2: Torsiyon grubu

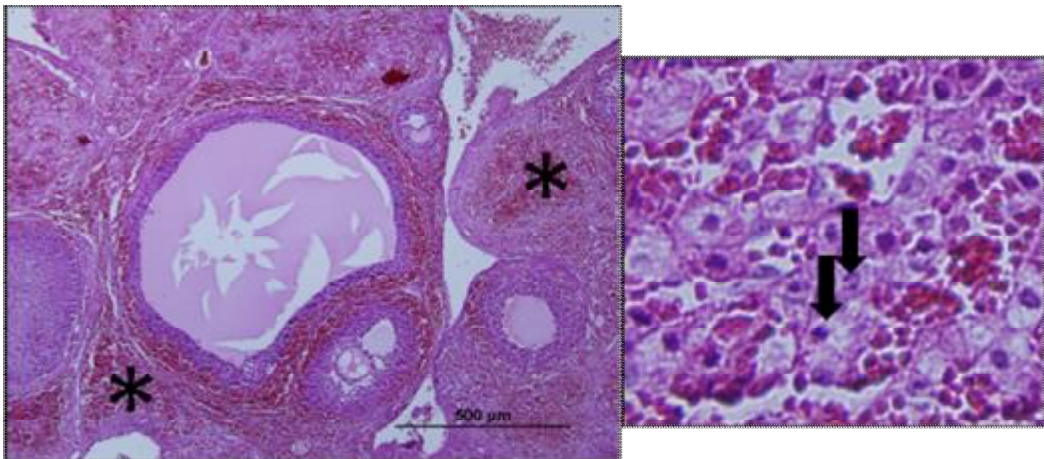
Torsiyon grubunda intersitisiyal hücreler ve folliküllerde orta derece hasar, intersitisiyal alanda ödem ve dilatasyon gözlemlendi. Aynı zamanda konjesyon ve hemoraji bulgularına rastlandı (Resim 6).



**Resim 6:** Torsiyon grubuna ait HE boyaması. \*: hemoraji, ↓: vasküler konjesyon, Scale bar: 500 µm, 200 µm.

### Grup 3: Torsiyon-detorsiyon grubu

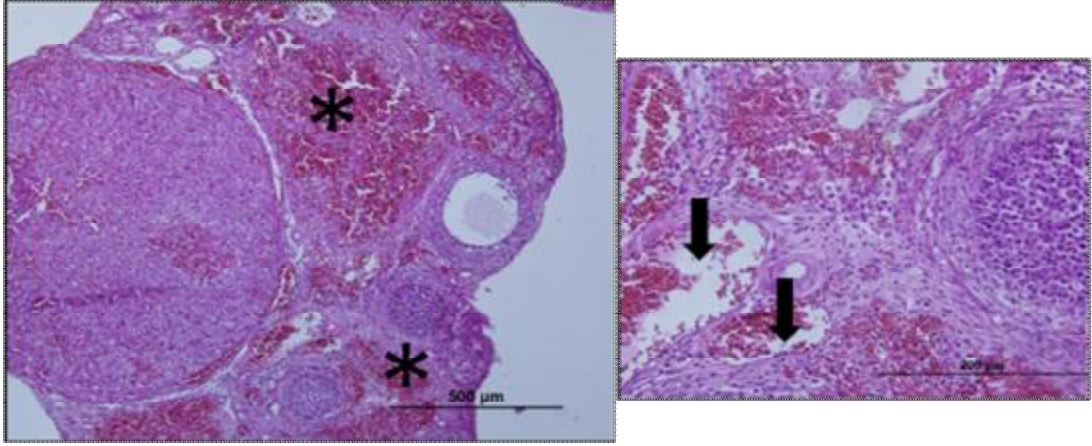
Torsiyon detorsiyon grubunda folliküllerde ve intersitisiyal alanda daha şiddetli bir hasar dikkati çektir. İntersitisiyal alanda ödem, diffuz hemaraji ve vasküler dilatasyon ve polimofronükleer hücrelere rastlandı (Resim 7).



**Resim 7.** Torsiyon-Detorsiyon grubuna ait HE boyaması. \*: Şiddetli hemoraji, ↓: PNL infiltrasyonu, Scale bar: 500 µm.

**Grup 4:** Torsiyon-detorsiyon + salin verilen grup

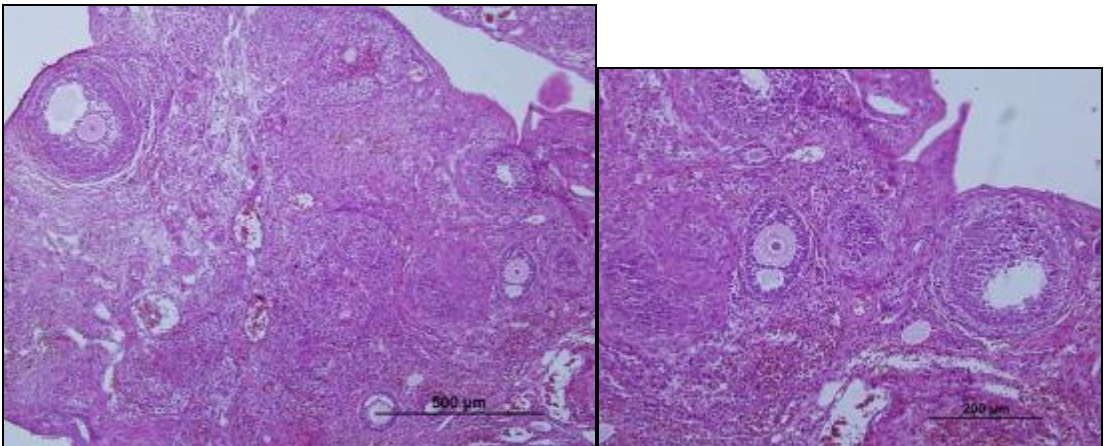
Torsiyon detorsiyon grubuna benzer özellikteydi (Resim 8).



**Resim 8:** Torsiyon-Detorsiyon+Salin grubuna ait HE boyaması. \*: Şiddetli hemoraji, ↓: Vasküler konjesyon, Scale bar: 500 µm.

**Grup 5:** Torsiyon-detorsiyon + sivelestat verilen grup

Torsiyon-detorsiyon + sivelestat verilen grupta folliküllerde ve intersitisiyel alanda daha az hasar dikkati çekti. İnterstisiyel alanda ödem, diffuz hemaraji ve vasküler dilatasyonda torsiyon detorsiyon grubuna göre azalma olduğu gözlemlendi (Resim 9).

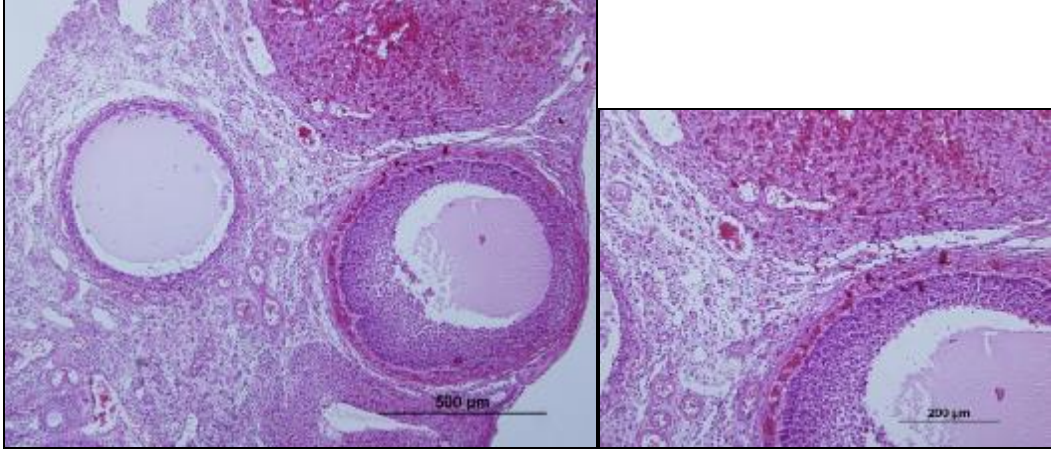


**Resim 9:** Torsiyon-Detorsiyon+ sivelestat grubuna ait HE boyaması. Scale bar: 500 µm, 200 µm.



**Grup 6:** Torsiyon-detorsiyon + edaravone verilen grup.

Torsiyon-detorsiyon + edaravone verilen grupta folliküllerde ve intersitisiyel alanda daha az hasar dikkati çekti. İntersitisiyel alanda ödem, diffuz hemaraji ve vasküler dilatasyonda torsiyon detorsiyon grubuna göre azalma olduğu gözlemlendi (Resim 10).



**Resim 10:** Torsiyon-Detorsiyon+ edaravone grubuna ait HE boyaması. Scale bar: 500 µm, 200 µm.

**Histolojik Hasar Skoruması:** Overyan hasarın histolojik olarak değerlendirilmesinde foliküler hücre hasarı, vasküler konjesyon, hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlendirildi. Semikantitatif skorlama 0-3 arasında değer verilerek yapıldı. 0: Hasar yok, 1: Az hasarlı, 2: Orta hasarlı, 3: Şiddetli Hasar (130).

**Tablo 3: Gruplar arasındaki histopatolojik skorlama ve p değerleri**

	<b>Histopatolojik skorlama</b>
<b>Grup 1</b>	<b>0,2± 0,1</b>
<b>Grup 2</b>	<b>1,5 ± 0,2</b>
<b>Grup 3</b>	<b>2,8 ± 0,1</b>
<b>Grup 4</b>	<b>2,8± 0,1</b>
<b>Grup 5</b>	<b>2.0± 0,2</b>
<b>Grup 6</b>	<b>1,5 ± 0,2</b>
<b>p değerleri</b>	
<b>Grup 1-2</b>	<b>0.004*</b>
<b>Grup 1-3</b>	<b>0.001*</b>
<b>Grup 2-5</b>	<b>0.25</b>
<b>Grup 2-6</b>	<b>1.0</b>
<b>Grup 3-5</b>	<b>0.01*</b>
<b>Grup 3-6</b>	<b>0.002*</b>
<b>Grup 4-5</b>	<b>0.01*</b>
<b>Grup 4-6</b>	<b>0.002*</b>

Grup 1: sham grubu, Grup 2: Torsiyon grubu, Grup 3: Torsiyon-detorsiyon(T/D) grubu, Grup 4: T/D + salin verilen grup, Grup 5: T/D+ sivelestat verilen grup, Grup 6: T/D+ edaravone verilen grup. Bulgular ortalama±SD olarak belirtildi. \*p< 0.05

Torsiyon (iskemi) ile torsiyon-detorsiyon (iskemi-reperfüzyon) gruplarının histopatolojik skorları, sham grubuna göre yüksek bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Torsiyon grubuyla edaravone ve sivelestat verilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Torsiyon-detorsiyon (T/D) ve T/D + salin verilen grupların histopatolojik skorları, T/D +

sivelestat ve edaravone verilen gruplara göre yüksek bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ).

## 4.2 BİYOKİMYASAL BULGULAR

Sıçanların ağırlıkları ölçülüp ortalamaları hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.59$ ). (Tablo 4 )

**Tablo 4: Deney gruplarındaki (n=7) sıçanların ağırlık ortalamaları**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Ağırlık(gr)	270 ± 13	273±14	270 ± 14	275 ± 15	270 ± 16	273 ± 15

Grup 1: sham grubu, Grup 2: Torsiyon grubu, Grup 3: Torsiyon-detorsiyon(T/D) grubu, Grup 4: T/D + salin verilen grup, Grup 5: T/D+ sivelestat verilen grup, Grup 6: T/D+ edaravone verilen grup. Bulgular ortalama±SD olarak belirtildi.

**Tablo 5: Deney gruplarındaki( n=7) serum-doku MDA ve doku NO düzeylerinin ortalamaları ve gruplar arası p değerleri**

	<b>Serum MDA (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	<b>Doku MDA (nmol/mg prot)</b>	<b>Doku NO (nmol/mg prot)</b>
<b>Grup 1</b>	<b>2,01 <math>\pm</math> 0,24</b>	<b>0,34 <math>\pm</math> 0,04</b>	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,36</b>
<b>Grup 2</b>	<b>3,01 <math>\pm</math> 0,32</b>	<b>0,37 <math>\pm</math> 0,05</b>	<b>0.64 <math>\pm</math> 0,11</b>
<b>Grup 3</b>	<b>3,58 <math>\pm</math> 0,16</b>	<b>0,47 <math>\pm</math> 0,09</b>	<b>0.74 <math>\pm</math> 0,14</b>
<b>Grup 4</b>	<b>2,85 <math>\pm</math> 0,22</b>	<b>0,29 <math>\pm</math> 0,02</b>	<b>0,84 <math>\pm</math> 0,11</b>
<b>Grup 5</b>	<b>1,96 <math>\pm</math> 0,42</b>	<b>0,13 <math>\pm</math> 0,01</b>	<b>1.11 <math>\pm</math> 0,42</b>
<b>Grup 6</b>	<b>2,16 <math>\pm</math> 0,46</b>	<b>0,14 <math>\pm</math> 0,01</b>	<b>1,76 <math>\pm</math> 0,96</b>
<b>P değerleri</b>			
<b>Grup 1-2</b>	<b>0.53</b>	<b>0.25</b>	<b>0.12</b>
<b>Grup 1-3</b>	<b>0.01*</b>	<b>0.31</b>	<b>0.38</b>
<b>Grup 2-5</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.01*</b>
<b>Grup 2-6</b>	<b>0.05</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.007*</b>
<b>Grup 3-5</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.07</b>
<b>Grup 3-6</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.01*</b>
<b>Grup 4-5</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.25</b>
<b>Grup 4-6</b>	<b>0.03*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.07</b>

Grup 1: sham grubu, Grup 2: Torsiyon grubu, Grup 3: Torsiyon-detorsiyon(T/D) grubu, Grup 4: T/D + salin verilen grup, Grup 5: T/D+ sivelestat verilen grup, Grup 6: T/D+ edaravone verilen grup. Bulgular ortalama $\pm$ SD olarak belirtildi. \*p< 0.05

Sham grubuyla torsiyon grubu arasında serum MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Serum MDA düzeyi, torsiyon – detorsiyon grubunda sham grubuna göre yüksek bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Torsiyon yapılan grupla karşılaştırıldığında sivelestat ve edaravone verilen gruplarda serum MDA düzeyleri daha düşük saptandı. Bu düşüklük sivelestat verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanırken( $p<0.05$ ), edaravone verilen grupta anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.05$ ). Torsiyon /detorsiyon + sivelestat ve edaravone verilen gruplarda, torsiyon/detorsiyon ve T/D + salin verilen gruplara göre serum MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ( $p< 0.05$ ).

Sham grubuyla, torsiyon ve T/D grupları arasında doku MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Torsiyon, T/D, T/D + salin verilen gruplar ile T/D + edaravone ve sivelestat verilen gruplar karşılaştırıldığında ilaç verilen gruplarda doku MDA düzeyleri düşük bulundu. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ).

Torsiyon, T/D, T/D + salin verilen gruplarda, sham ve ilaç verilen gruplara göre doku NO düzeyleri düşük bulundu. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Torsiyon yapılan grupta, T/D + sivelestat ve edaravone verilen gruba göre doku NO düzeyleri düşük bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Torsiyon/detorsiyon yapılan grupla sivelestat verilen grup arasında doku NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p=0.07$ ); edaravone verilen grupta doku NO düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

## **5.TARTIŞMA**

Adneksiyal torsiyon, adneksin, overin ya da nadir olarak fallop tüpünün tek başına, infundibulopelvik ve tuboovaryen ligamanın eksenini etrafında en az tam bir tur dönmesi olarak tanımlanır. Ovaryen torsiyon ile dokuda ve kanda SOR (serbest oksijen radikalleri), MDA (malondialdehit) ve birçok toksik madde ortaya çıkar.

Overdeki iskemi reperfüzyonun uzun dönem etkilerini araştıran ilk  alışma Taşkın ve ark. tarafından yapılmıştır. Erken tanı ve konservatif tedavinin adneksiyal torsiyondaki önemini belirtmişlerdir. Ayrıca 'siyah-nekrotik' görünümün iskemik dereceyi göstermediğini, venöz staza bağlı overiyen konjesyonun bu görüntüye neden olduğunu belirtmişlerdir. Çoğu vakada komplet arteriyal obstruksiyonun gelişmediği görülmüştür ( 22).

Nötrofil elastaz, nötrofillerin granüllerinde aktif formda depolanan 30 kD'luk bir serin proteazdır. Nötrofiller stimule olduklarında TNF- , IL-8, kompleman 5a, lipopolisakkarit gibi birçok sitokin ve kemoatraktanları ortaya çıkarmak için elastaz salgılar. İnsan nötrofil elastazı, ekstraselüler matriks komponentlerini bozar ve inflamatuvar basamakların çoğunda doku yıkımıyla ilişkilidir. Ekstraselüler boşlukta yüksek konsantrasyonlarda PMN proteazlarca oluşturulan, doku hasarını önleyen,  1-antiproteinaz inhibitör,  2 makroglobulin gibi proteinaz inhibitörleri bulunur. Nötrofil elastaz proteolitik doku hasarını iki yolla oluşturur: (i)dokudaki proteinaz inhibitör kapasitesini açan miktarda nötrofil elastaz salınımı olması- bu da PMN dokuyla teması halinde oluşabilir- ya da (ii) proteinaz inhibitörlerinin etkinliğinin bozulması (131). Nötrofil elastaz ayrıca serbest oksijen radikalleri gibi toksik mediatörleri salgılanmasına neden olarak I/R hasarında önemli rol oynar. SOR zincir reaksiyonları indükleyerek lipid peroksidasyonuyla hücre membran hasarına neden olur (132).

Sivelestat; sentetik, düşük moleküler ağırlıklı, spesifik nötrofil elastaz inhibitörüdür (37). Sivelestat I/R hasarını; endotel geçirgenliğini azaltıp, böylece dokunun  demini önleyerek ve nötrofillerin kapiller duvara adezyonu bloke ederek azaltır. İnterven z olarak aktif olan bu ilaç insanlarda, hamsterlarda, köpeklerde nötrofil elastazın etkisini yarışmalı olarak inhibe etmektedir. Birçok çalışmada sivelestatın akciğer, karaciğer, böbrek ve transplantasyon yapılmış organları iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (38-41). Literatürde over dokusu iskemi-reperfüzyon hasarında sivelestat kullanımı konusunda bilinen bir çalışma

bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız sivelestatın over dokusu I/R hasarı üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Serbest radikal temizleyicisi olan edaravone Japonya'da serebral iskeminin klinik tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok çalışma, edaravonenin beyinde, kalpte, karaciğerde ve ince barsakta iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (43-47). Edaravonenin bu etkisini açıklamak için, serbest radikalleri detoksifiye etmesi, hidroksil radikalleri temizlemesi, lipooksijenaz aktivitesini inhibe etmesi gibi birçok teori öne sürülmüştür. (44,47).

Halıcı ve ark. amlodipinin rat overindeki I/R hasarına etkisini araştırmışlardır. Amlodipinin I/R hasarıyla overde oluşan doku hasarını geri döndürmede etkili olduğu gösterilmiştir (102). Buna benzer şekilde tadalafil, melatonin, montelukast, growth hormonun da I/R hasarını üzerindeki etkileri araştırılmıştır (133-136).

İskemi-reperfüzyon (I/R) fenomeninin temelinde bir kısmı birbirini tetikleyen bir dizi mekanizma yatmaktadır. Bu mekanizmalar arasında başrolü serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği doku hasarı oynamaktadır. Serbest radikallerin dokudaki en önemli zarar verici etkisi lipid peroksidasyonudur ve hücre membranındaki yağ asitleri ile fosfolipidler üzerinde oluşmaktadır. Oksijen serbest radikalleri fonksiyonel ve yapısal hücre değişikliklerine neden olan lipid peroksidasyonu yoluyla hücre hasar oluşturmaktadırlar (137). Bir ara ürün olan malondialdehid (MDA) poliunsatüre yağ asitlerinin çift bağları üzerine etki göstermektedir ve lipid peroksidasyonunun göstergesidir (138). Doku lipid peroksid içeriği iskemi reperfüzyonun en önemli belirteçidir (139,140). Doku lipid peroksid içeriği çeşitli yöntemlerle ölçülmektedir. Çalışmamızda reperfüzyon hasarını lipid peroksidasyon ürünleri ile değerlendirmek amacıyla etkinliği birçok yayında ortaya konmuş önemli bir belirteç olan MDA düzeyleri araştırıldı (133,141-143). Arıkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada I/R grubunda MDA düzeylerinin anlamlı olarak arttığı tadalafil verildikten sonra ise MDA'nın anlamlı olarak azaldığı gösterilmiş (133). Hascalık ve ark.'nın yaptığı çalışmada doku MDA düzeylerinin I/R grubunda sham, iskemi ve resveratrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptamıştır (142). Aslan ve ark. sham ve torsiyon gruplarında MDA düzeylerinde fark bulmazken, ozon verilen grubun MDA düzeylerinin torsiyon ve sham grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. (143). Bizim çalışmamızda; doku ve serum MDA düzeylerinin, sivelestat ve edaravone verilen grupta torsiyon, T/D gruplarına göre anlamlı olarak düştüğü saptandı. Sivelestatın nötrofil elastazı inhibe ederek SOR üretimini azalttığı,

edaravonenin serbest oksijen radikallerini detoksifiye ederek lipid peroksidasyonunu önlediği, böylece MDA düzeylerinde azalmaya neden oldukları düşünülmektedir.

Nitrik oksit (NO), reperfüzyon süresince oluşan olaylarla ilgili birçok biyokimyasal aşamada etkin bir moleküldür. Normal koşullarda NO güçlü bir vazodilatördür (144). Makromoleküllerin postkapiller venüller boyunca transportunu kolaylaştırmakta ve endoteldeki lökosit adheransından koruyucu anti-adheziv bir madde olarak görev yapmaktadır (145,146). Nitrik oksit süperoksit anyonları ile tepkimeye girer ve nötralize eder ancak bunun sonucunda sitotoksik bir molekül olan peroksinitrit meydana gelir. Normal endotel NO salınımı yaparken reperfüzyon sonrası endotelyumda NO üretimi giderek azalır. Endotelial hasar akımın başlamasından kısa bir süre sonra gözlenir ve azalmış NO üretimine bağlı olabilir. Öte yandan reperfüzyonda NO dışarıdan verildiğinde hem vasküler endotel hasarında hem de nötrofil aktivasyonunda azalma gözlenmiştir (147,148). Bu nedenlerle, reperfüzyonda NO'nun iki yönlü rolü olduğu düşünülebilir. Soydan ve ark. sildenafilin rat barsak I/R hasarında koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (141). Bu çalışma sildenafilin NO üretimini ve NO'nun serbest radikalleri yakalama kapasitesini artırarak I/R hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda sivelestat ve edaravonenin I/R hasarındaki etkilerini göstermek için, I/R hasarının birçok basamağında etkili olan NO düzeylerini araştırdık. Ergün ve ark, Coşar ve ark, Şahin ve ark. yaptıkları çalışmalarda; NO düzeyini iskemi ve I/R gruplarında, sham grubuna göre yüksek saptamışlar. Tedaviyle bu yüksekliğin devam ettiğini, bunun da ilaçların I/R hasarına koruyucu etkisinin olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir (101,149,150). Aslan ve ark, Arıkan ve ark'nın yaptığı çalışmalarda ise doku NO düzeyleri; iskemi ve I/R gruplarında, sham grubuna göre daha düşük saptanırken, tedavi verilen grupta NO değerlerinin arttığı görülmüş. Bizim çalışmamızda da doku NO düzeyleri iskemi ve I/R gruplarında sham grubuna göre düşük bulundu. Literatürde NO düzeyindeki bu düşme reperfüzyon sonrası azalmış NO üretimine ve NO'nun SOR tarafından tüketilmesine bağlanmıştır (151). Bizim çalışmamızda sivelestat ve edaravone ile doku NO düzeyinin arttığı izlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık iskemi ve I/R grupları ile edaravone verilen grup arasında saptandı ( $p<0.05$ ). Bundan yola çıkarak edaravonenin overin iskemi/reperfüzyon hasarına karşı NO düzeyini artırarak koruyucu olduğu söylenebilir.

İskemi ya da hipoksiye maruz kalan doku ve hücreler bu duruma artmış damar geçirgenliğiyle birlikte hücre içi ve dışında ödem ile cevap verirler. Bizim



çalışmamızda histopatolojik değerlendirme Güven ve ark.'nın tarif ettiği sınıflamaya göre yapılmıştır (130). Bu sınıflamada vasküler konjesyon, hemoraji, folliküler hücre hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu derecelerine bakılarak 0'dan 3'e kadar skorlanmıştır. Semikantitatif skorlama 0-3 arasında değer verilerek yapılmıştır. 0: Hasar yok, 1: Az hasarlı, 2: Orta hasarlı, 3: Şiddetli hasarı göstermektedir. Çalışmamızda kontrol grubu deneklerin overlerinin tümü 0 ve 1 derecede iken torsiyone over dokularının histopatolojik değerlendirmesinde 2 ve 3 hasarların görülmesi deneyde torsiyon modelinin başarılı olduğu göstergesi olarak kabul edilebilir. Deney sonunda torsiyon uygulanan overlerin tamamının makroskopisinde hemorajiye bağlı renk değişimleri izlenmiştir. Torsiyon grubunda intersitisiyal hücreler ve folliküllerde orta derece hasar, intersitisiyal alanda ödem ve dilatasyon gözlemlendi. Aynı zamanda konjesyon ve hemoraji bulgularına rastlandı. Torsiyon detorsiyon grubunda folliküllerde ve intersitisiyal alanda daha şiddetli bir hasar dikkati çekti. İntersitisiyal alanda ödem, diffuz hemoraji ve vasküler dilatasyon ve polimofronükleer hücrelere rastlandı. Torsiyon-detorsiyon + salin verilen grup, torsiyon detorsiyon grubuna benzer özellikteydi. Torsiyon-detorsiyon + sivelestat verilen grupta folliküllerde ve intersitisiyal alanda daha az hasar dikkati çekti. İntersitisiyal alanda ödem, diffuz hemoraji ve vasküler dilatasyonda torsiyon detorsiyon grubuna göre azalma olduğu gözlemlendi. Torsiyon-detorsiyon + edaravone verilen grupta folliküllerde ve intersitisiyal alanda daha az hasar dikkati çekti. İntersitisiyal alanda ödem, diffuz hemoraji ve vasküler dilatasyonda torsiyon detorsiyon grubuna göre azalma olduğu gözlemlendi.

Biz bu randomize kontrollü deneysel çalışmada, edaravone ve sivelestatın overdeki iskemi-reperfüzyon hasarına etkisi araştırdık. Sham grubu kontrol grubu olarak diğer gruplarla karşılaştırılmak amacıyla oluşturuldu. İskemi, iskemi-reperfüzyon ve iskemi-reperfüzyon sonrası salin verilen gruplar histopatolojik değişikliklerin ilaç verilmeden önce görülmesi ve karşılaştırmaya olanak sağlanması amacıyla oluşturuldu. Ergün ve ark, Halıcı ve ark yaptıkları çalışmalarda da benzer gruplar oluşturmuş ve istatistiksel değerlendirmeyi bu gruplar arasında yapmışlardır (101,102).

Graif ve ark, Haskins ve ark. 3 saat iskemi ve 3 saat reperfüzyonun biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklerin oluşması için yeterli olduğunu göstermişlerdir (55,56). Biz de bu çalışmalarını göz önüne alarak 3 saat iskemi-reperfüzyon süresi uyguladık. İskemi ve iskemi-reperfüzyon gruplarında histopatolojik

ve biyokimyasal olarak anlamlı değişiklikler olması 3 saat iskemi reperfüzyon süresinin yeterli olduğunu göstermektedir.

## **6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

Adneksiyal torsiyon, nadir görülmesine rağmen, jinekolojik acillerden bir tanesidir ve akut alt abdominal ağrı varlığında akla gelmesi gereken tanılardan biri olmalıdır. Acil servise akut ağrıyla gelen hastaların %2,5 - %7,4'ünde adneksiyal torsiyon saptanmıştır (1,2). Adneksiyal torsiyon adolesanlar ve genç kadınların reproduktif geleceğini etkileyebilen önemli bir klinik antitedir (3). Adneksi oluşturan yapılar olan tüpler ve overler torsiyone olabilir (4).

Adneksin torsiyone olması ile over dokusunda iskemi meydana gelir. İnfundibulopelvik ligamanın içerisindeki ovaryen damarlar torsiyonu ile oluşan venöz ve lenfatik blokaj, ovaryen parankimin masif konjesyonu ve hemorajik infarktı ile sonuçlanır, ardından oluşan arteriyel blok ise gangren ve hemorajik nekroza neden olur (55). Dokuda ve kanda SOR (serbest oksijen radikalleri), MDA (malondialdehit) ve birçok toksik madde ortaya çıkar.

Prepubertal dönemden postmenapozal döneme kadar hangi yaşta olursa olsun ovaryen torsiyonundan şüphelenildiğinde tedavi cerrahidir. Daha önceki çalışmalarda ovaryen torsiyonun ooferektomi gerektirdiğini ve ovaryen pedikülün detorsiyonunun emboliye neden olacağı savunulmaktaydı. Son çalışmalar primer tedavi yaklaşımının ovaryen kistektomi ile birlikte detorsiyon olduğunu göstermiştir (98,99). Kist varlığında önceden canlılığını kaybetmiş görünen overlerde bile, detorsiyon ve kistektomi sonrası normal ovaryen fonksiyonun sıklıkla düzeldiği gözlenmiştir (100).

Adneks detorsiyone edildiği zaman overlerin reperfüzyonuna bağlı bazı lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkar (22). Overin torsiyon-detorsiyonu overlerde iskemi-reperfüzyon hasarı yaratır. Bu iskemi-reperfüzyon hasarını engellemek için birçok antiinflamatuvar ve antioksidan tedaviler denenmiştir (101-103).

Bu çalışmada sıçan adneksiyal torsiyon-detorsiyon modelinde sivelestat ve edaravonenin overde iskemi/reperfüzyonun neden olduğu hasarın biyokimyasal ve histopatolojik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir. Sivelestat, nötrofil elastazı inhibe ederek, aktive olmuş lökositlerden salınan serbest oksijen radikallerine ve sitokinlerin üretimine karşı koruyucu etki gösterir. Ancak, elastaz inhibitörlerinin iskemik over dokusu üzerindeki etkisinin kesin mekanizmasını açıklamak için daha ileri araştırmalar gerekmektedir. Edaravonenin ise, serbest radikalleri bağlayıp reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyerek ve NO üretimini arttırarak overin I/R hasarını azalttığı düşünülmektedir.

Adneksiyal torsiyonda sivelestat ve edaravone tedavisinin genç populyasyonda görülen adneksiyel torsiyon ve ardından gelişen iskemi reperfüzyon hasarının neden olduğu adneksin kaybının önlenmesi böylece fertilizasyonun korunmasının sağlanması açısından önemlidir. Sivelestat ve edaravonenin bu koruyucu etkisi sadece ovaryen torsiyonda değil, overin direkt ya da indirekt olarak oksidatif strese maruz kaldığı durumlarda da –radyoterapi veya kemoterapi öncesi- kullanılabilir. Sivelestat ve edaravonenin insan overindeki etkilerini göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **7.KAYNAKLAR**

1. Hibbard LT. Adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:456–61.
2. Anteby SO, Schenker JG, Polishuk WZ. The value of laparoscopy in acute pelvic pain. *Ann Surg* 1974;181:484–6
3. Bayer AI, Wiskind AK. Adnexal torsion: can the adnexa be saved. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1506–11.
4. Nichols DH, Julian PJ. Torsion of the adnexa. *Clin Obst Gynecol* 1985;28:375–80
5. Mordechai J, Mares AJ, Barki J, et al. Torsion of uterine adnexa in neonates and children: a report of 20 cases. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1195-1199.
6. Kurzbart E, Mares AJ, Cohen Z, et al. Isolated torsion of the fallopian tube in premenarchal girls. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1384-1385.
7. David A, Lloyd and Paul D Losty. Abdominal pain. In AS Garden (ed) *Pediatric and adolescent gynaecology*. Arnold, 1998; pp 217-241.
8. Ward WJA, Frazier TG. Torsion of normal uterine adnexa in childhood: Case report. *Pediatrics* 1978; 61: 573-574.
9. Pena JE, Ufberg D, Cooney N, Denis AL. Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertil Steril* 2000;73(5):1047–50.
10. Warner MA, Fleischer AC, Edell SL, et al. Uterine adnexal torsion: sonographic findings. *Radiology* 1985;154:773–5.
11. Lomano JM, Trelford JD, Ullery JC. Torsion of the uterine adnexa causing an acute abdomen. *Obstet Gynecol* 1970;35:221–5.
12. Nichols DH, Julian PJ. Torsion of the adnexa. *Clin Obst Gynecol* 1985;28:375–80.
13. Chiou SY, Lev-Toaff AS, Masuda E, et al. Adnexal torsion: new clinical and imaging observations by sonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2007;26:1289– 301.
14. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:459–63.
15. Chang HC, Bhatt S, Dogra VS. Pearls and pitfalls in diagnosis of ovarian torsion. *Radiographics* 2008;28:1355–68.
16. Graif M, Shalev J, Strauss S, et al. Torsion of the ovary: sonographic features. *AJR* 1984;143:1331–4.
17. Mage G, Canis M, Mahnes H, et al. Laparoscopic management of adnexal torsion. A review of 35 cases. *J Reprod Med* 1989;34:520–4.

18. Porpora MG, Gomel V. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1997;68:765–79.
19. Cohen SB, Wattiez A, Seidman DS, et al. Laparoscopy versus laparotomy for detorsion and sparing of twisted ischemic adnexa. *Jsls* 2003;7(October–December (4)):295–9.
20. Decadt B, Sussman L, Lewis MP, et al. Randomized clinical trial of early laparoscopy in the management of acute non-specific abdominal pain. *Br J Surg* 1999;86:1383–6.
21. Gocmen A, Karaca M, Sari A. Conservative laparoscopic approach to adnexaltorsion. *Arch Gynecol Obstet* 2007.
22. Taskin O, Birincioğlu M, Aydın A, et al. the effects of twisted ischaemic adnexa managed bt detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod* 1998;13:2823-7
23. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225-246.
24. Green CJ, Gower JD, Healing G, et al. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun* 1989;7: 255-64.
25. Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, et al. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 1992;33- 42.
26. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988 ;254:G768-74.
27. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997 ;14: 195-203.
28. Monsinjon T, Richard V, Fontaine M. Complement and its implications in cardiac ischemia/reperfusion: strategies to inhibit complement. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15: 293-306
29. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354.
30. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia--reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162-170.
31. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 376): 1-43.

32. Korthuis RJ, Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clin Cardiol*. 1993; 16(4 Suppl 1): 119-26.
33. González-Pérez O, Moy-López NA, Guzmán-Muñiz J. [Alpha-tocopherol and alpha-lipoic acid. An antioxidant synergy with potential for preventive medicine] *Rev Invest Clin*. 2008; 60: 58-67
34. Silalahi J. Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11: 79-84.
35. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533.
36. Sehirlı AO, Sener G, Satiroglu H, Ayanoglu-Dulger G. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Nephrol* 2003; 16(1): 75-80.
37. Nakao S, Matsumoto S, Yamada A. Studies on the in vitro, ex vivo and in vivo pharmacological profile of a neutrophil elastase inhibitor ONO-5046-Na. *Kiso To Rinsho* 1997; 31: 3347–56
38. Takayama M, Ishibashi M, Ishii H, et al. Effects of neutrophil elastase inhibitor (ONO- 5046) on lung injury after intestinal ischemia-reperfusion. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1800–7
39. Hayama T, Matsuyama M, Funao K et al. Beneficial effect of neutrophil elastase inhibitor on renal warm ischemiareperfusion injury in the rat. *Transplant Proc* 2006; 38: 2201–2
40. Soejima Y, Yanaga K, Nishizaki T, Yoshizumi, et al. Effect of specific neutrophil elastase inhibitor on ischemia/reperfusion injury in rat liver transplantation. *J Surg Res* 1999; 86: 150–4
41. Aoki T, Tsuchida M, Takekubo M, Saito et al. Neutrophil elastase inhibitor ameliorates reperfusion injury in a canine model of lung transplantation. *Eur Surg Res* 2005; 37: 274–80
42. Watanabe K, Mirinaka Y, Iseki K, et al. Structureactivity relationship of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (edaravone). *Redox Rep* 2003; 8: 151–5
43. Nakashima M, Niwa M, Iwai T, Uematsu T. Involvement of free radicals in cerebral vascular reperfusion injury evaluated in a transient focal cerebral ischemia model of rat. *Free Radic Bio Med* 1999; 26: 722–9
44. Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, et al. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. *Stroke* 2005; 36: 2220–5

45. Minhaz U, Tanaka M, Tsukamoto H et al. Effect of MCI-186 on postischemic reperfusion injury in isolated rat heart. *Free Radic Res* 1996; 24: 361–7
46. Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, Yoshizumi M. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov* 2006; 1: 85–93
47. Abe T, Unno M, Takeuchi H et al. A new free radical scavenger, edaravone, ameliorates oxidative liver damage due to ischemia-reperfusion in vitro and in vivo. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 604–15
48. Robboy SJ, et al: Embryology of the female genital tract. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 3-31.
49. Russel , P. Common Epithelial Tumours of the Ovary. In Fox H (ed): *Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Vol. I, 3rd ed. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne and New York. 1987, pp 542-620.
50. Clement PB. Anatomy and Histology of the Ovary. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 649-650.
51. Clement PB. Histology of the Ovary. In Sternberg SS (ed): *Histology for pathologists*, 2nd ed. Lippincott-Raven, New York, 1997, pp 929-959.5
52. Reeves G: Specific stroma in the cortex and medulla of the ovary. Cell types and vascular supply in relation to follicular apparatus and ovulation. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 832-844.
53. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Vol 2, 9th ed. Mosby. Edinburgh, London, New York, Oxford. 2004, pp 1649-1709.
54. Crum CP. The Female Genital Tract. In Cotran RS (ed): *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1999, pp 1036-1037.
55. Graif M, Itzehak Y. Sonographic evaluation of ovarian torsion in childhood and adolescence. *AJR* 1988; 150:647-9
56. Haskins T, Shull B. Adnexal torsion: a mind-twisting diagnosis. *Southern Med J* 1986;79:576–7.
57. Ozcan C, Celik A, Ozok G, Erdener A, Balik E. Adnexal torsion in children may have a catastrophic sequel: asynchronous bilateral torsion. *J Pediatr Surg* 2002;37(November (11)):1617–20.
58. Bouguizane S, Bibi H, Farhat Y, et al. Adnexal torsion: a report of 135 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32(October (6)):535–40.



59. Comerci Jr JT, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994;84(July (1)):22–8.
60. Bernardus RE, Van der Slikke JW, Roex AJ, Dijkhuizen GH, Stolk JG. Torsion of the fallopian tube: some considerations on its etiology. *Obstet Gynecol* 1984;64(November (5)):675–8.
61. Sommerville M, Grimes DA, Koonings PP, Campbell K. Ovarian neoplasms and the risk of adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(February (2)): 577–8.
62. Dietrich JE, Heard MJ, Edwards C. Uteroovarian ligament torsion of the due to a paratubal cyst. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18(April (2)):125–7.
63. Harmon JC, Binkovitz LA, Binkovitz LE. Isolated fallopian tube torsion: sonographic and CT features. *Pediatr Radiol* 2008;38(February (2)):175–9.
64. Antoniou N, Varras M, Akrivis C, Kitsiou E, Stefanaki S, Salamalekis E. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(3):235–8.
65. Ding DC, Hsu S, Kao SP. Isolated torsion of the hydrosalpinx in a postmenopausal woman. *Jsls* 2007;11(April–June (2)):252–4.
66. Krissi H, Shalev J, Bar-Hava I, Langer R, Herman A, Kaplan B. Fallopian tube torsion: laparoscopic evaluation and treatment of a rare gynecological entity. *J Am Board Fam Pract* 2001;14(July–August (4)):274–7.
67. Baker TE, Copas PR. Adnexal torsion. A clinical dilemma. *J Reprod Med* 1995;40(June (6)):447–9.
68. Sasso RA. Intermittent partial adnexal torsion after electrosurgical tubal ligation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3(May (3)):427–30.
69. Shapiro HI, Hughes WF, Adler DH. Torsion of the oviduct following laparoscopic sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126(November (6)):733–4.
70. Sozen I, Kadako R, Fleischman S, Arici A. Diagnosis and laparoscopic management of a fallopian tube torsion following Irving tubal sterilization: a case report. *Surg Endosc* 2002;16(January (1)):217.
71. Ottesen B, Shokouh-Amiri MH, Hoffmann J. Torsion of the fallopian tube following tubal sterilization by electrocoagulation via a laparoscope. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19(May (5)):297–300.
72. Bider D, Mashiah S, Mordechai D, Kokia E, Lipitz S, Ben-Rafael Z. Clinical, surgical and pathologic findings of adnexal torsion in pregnant and non pregnant women. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:363–5.

73. Oelsner G, Bider D, Goldenberg M et al. Long-term follow-up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. *Fertil Steril* 1993;60:976–9.
74. Shalev E, Peleg D. Laparoscopic treatment of adnexial torsion. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:448–50.
75. Kumari I, Kaur S, Mohan H, Huria A. Adnexal masses in pregnancy: a 5-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;52 4.
76. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med* 2001;38:156–9.
77. Gabbe S, et al. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*, 6th edn. Saunders, Philadelphia (2012)
78. Kemmann E, Ghazi DM, Corsan GH. Adnexal torsion in menotropin-induced pregnancies. *Obstet Gynecol* 1990;76:403–6.
79. Mashiach S, Bider D, Moran O, et al. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990;53:76–80.
80. Lee CH, Raman S, Sivanesaratnam V. Torsion of ovarian tumors; a clinicopathological study. *Int Gyneacol Obstet*. 1989;28:21-5.
81. Argenta PA, Yeasley Ti, Ott G, Sondheimer SI. Torsion of the uterine adnexa. Pathologic correlations and current management trends. *J Reprod Med* 2000;45:8314.
82. Goldstein DP. Acute and chronic pelvic pain. *Pediatr Clin N Am* 1989;36:573–80.
83. Mazouni C, Bretelle F, Menard JP, et al. Diagnosis of adnexal torsion and predictive factors of adnexal necrosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:102–6.
84. Abbott J. Pelvic pain: lesson from anatomy and physiology. *J Emerg Med* 1990;8:441–7.
85. McWilliams GD, Hill MJ, Dietrich 3rd CS. Gynecologic emergencies. *Surg Clin North Am* 2008;88.
86. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:459–63.
87. Descargues G, Tinlot-Mauger F, Gravier A, et al. Adnexal torsion: a report on forty-five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:91–6.
88. 6. Hiller N, Appelbaum L, Simanovsky N, et al. CT features of adnexal torsion. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:124–129

89. Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MR imaging features of adnexal torsion. *Radiographics* 2002;22: 283–294
90. Lee EJ, Kwon HC, Joo HJ, et al. Diagnosis of ovarian torsion with color Doppler sonography: depiction of twisted vascular pedicle. *J Ultrasound Med* 1998;17:83–89
91. Oltmann SC, Fischer A, Barber R, et al. Cannot exclude torsion—a 15-year review. *J Pediatr Surg* 2009;44: 1212–1216
92. Albayram F, Hamper UM. Ovarian and adnexal torsion: spectrum of sonographic findings with pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2001;20:1083–1089
93. Hasson J, Tsafrir Z, Azem F et al. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:536 e1–6
94. Vijayaraghavan SB Sonographic whirlpool sign in ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2004;23:1643–1649
95. Duigenan S, Oliva E, Lee SI. Ovarian torsion: diagnostic features on CT and MRI with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:W122–W131
96. Wheeler JE. Diseases of the fallopian tube. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag; 1987. pp. 409e13.
97. Ghossain MA, Buy JN, Bazot M, et al. CT in adnexal torsion with emphasis on tubal findings: correlation with US. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:619e25.
98. Chapron C. Capella-Allouc S. Dubuisson B. Treatment of adnexal torsion using operative laparoscopy. *Hum. Reprod* 1996;11:998-1003.
99. Quillin SP, Siegel MI. Transabdominal color doppler ultrasonography of the painful adolescent ovary. *J. Ultrasound Med* 1994;13:549-55.
100. Ben Rafael Z, Bider D, Mashiach S. Laparoscopic unwinding of twisted ischemic hemodutgic adnexum after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:569-71
101. Ergun Y, Koc A, Dolapcioglu K, et al. The protective effect of erythropoietin and dimethylsulfoxide on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Oct;152(2):186-90.
102. Halici Z, Karaca M, Keles ON, et al. Protective effects of amlodipine on ischemia-reperfusion injury of rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil Steril*. 2008;90:2408-15.
103. Osmanağaoğlu MA, Kesim M, Yuluğ E, et al. Ovarian-protective effects of clotrimazole on ovarian ischemia/reperfusion injury in a rat ovarian-torsion model. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74:125-30

104. Nagel TC, Sebastian J, Malo JW. Oophoropexy to prevent sequential or recurrent torsion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:495–8
105. Abes M, Sarihan H. Oophoropexy in children with ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:168–71
106. Tsafirir Z, Hasson J, Levin I, et al. Adnexal torsion: cystectomy and ovarian fixation are equally important in preventing recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162:203–5
107. Fuchs N, Smorgick N, Tovbin Y, et al. Oophoropexy to prevent adnexal torsion: how, when, and for whom? *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:205–8.
108. Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, Nulsen JC. Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril* 2008;90:2018.e1–8.e.
109. Thakore SS, Chun MJ, Fitzpatrick K. Recurrent ovarian torsion due to paratubal cysts in an adolescent female. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:85–7.
110. Beaunoyer M, Chapdelaine J, Bouchard S, et al. Asynchronous bilateral ovarian torsion. *J Pediatr Surg* 2004;39:746–9.
111. Mathevet P, Nessah K, Dargent D, Mellier G. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: A case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:217–22.
112. Djavadian D, Braendle W, Jaenicke F. Laparoscopic oophoropexy for the treatment of recurrent torsion of the adnexa in pregnancy: A case report and review. *Fertil Steril* 2004;82:9334.
113. Morice P, Louis-Sylvestre C, Chapron C, Dubuisson 1B. Laparoscopy for adnexal torsion in pregnant women. *J Reprod Med* 1997;42:435–9.
114. Coskun F, Salman AM. Anesthesia for operative endoscopy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:371–6.
115. Cohen Z, Shinbar O, Kopemik G, Mares AI. The laparoscopic approach to uterine adnexal torsion in childhood. *J Pediatr Surg* 1996;31:1557–9.
116. Spinland N, Ducharme IC, Yazbeck S. Adnexal torsion in children. *J Pediatr Surg* 1989;24:9744.
117. Huang EI, Chang SY, Lu Y1. Laparoscopic treatment of isolated tubal torsion in a premenarchal girl. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:209–11.
118. Sanfilippo 1S, Lobe TE. Laparoscopic surgery in girls and female adolescents. *Semin Pediatr Surg* 1998;7:62–72.

119. Cohen 513, Oclsner G. Seidman DS, et al. Laparoscopic detorsion allows sparing of the twisted ischcmic adnexa. .1 Am Assoc Gynecol Laparosc 1999;6:139-43.
120. Emonts M. Doomeamard H. Admiral 1F. Adnexal torsion in very young girls: Diagnostic pitfalls. Eur I Obstet Gynecol Repnxl Biol 2004;116:207-10.
121. Mitchell RN, Cotran RS (Çeviri: U. Çevikbaş). Hücre zedelenmesi, ölümü ve adaptasyonu. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.). Temel patoloji'de. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi (WB Saunders Co. izniyle); 2000. s.3-24.
122. <http://med.ege.edu.tr/~saitesen/ogrenci/hucre.html>
123. Türkyılmaz Z. Karaciğer İskemi-Reperfüzyon Zedelenmesinde Pentoksifilin, Dimetilsülfoksit ve Eksojen Melatoninin Koruyucu Etkilerinin Karşılaştırılması (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2003.
124. Taşkıran A. Koroner By-Pass Yapılan Olgularda Lipid Hidroperoksit, Antioksidan Kapasite ve Oksidan Strese Duyarlılık (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2002.
125. Akpolat M. Alkolün Oluşturduğu Serbest Radikaller Üzerine İbuprofen ve Erusik Asidin Etkileri (tez). Edirne: TÜ Sağlık Bilimleri Enst; 2000.
126. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmalogical action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. Eur J Pharmacol 2001; 426:1-10.
127. [http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest\\_radikaller.htm](http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm)
128. Söyük S. Anjiyografik Olarak Saptanan Arter Darlığının Derecesi ile Lipid-Lipoprotein, Lp(A), Apo A-I, Apo B ve MDA Düzeyleri Arasındaki İlişki (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak.; 2001.
129. <http://www.gata.edu.tr/temelbilimler/biyokimya/seminer>
130. Guven S, Muci E, Unsal MA, et al. The effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on ovarian blood flow, oxidative stress markers, and morphology during laparoscopy: a rabbit model. Fertil Steril 2010; 93: 1327–1332.
131. Campbell EJ, Senior RM, McDonald JA. Proteolysis by netrophils. Relative importance of cell substrate contact and oxidative inactivation of proteinaz inhibitörs in vitro. J Clin Invest 1982;70:845-852
132. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in protective tissue injury. N Eng J Med 1985;312:159-163
133. Arikan D, Bakan V, Kurutaş E, et al. Protective effect of tadalafil on ischaemia-reperfusion injury of rat ovary. J Pediatric Surgery 2010;45:2203-2209

134. Turkoz Y, Celik O, Hascalik S, et al. Melatonin reduces torsion-detorsion injury in rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *J Pineal Res* 2004; 37:137-141
135. Oral A, Odabaşoğlu F, Halici Z, et al. Protective effects of montelukast on ischaemia-reperfusion injury in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil and Steril* 2011;95:1360-1366
136. Yigiter M, Halici Z, Odabaşoğlu F, et al. Growth hormone reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:94-100,
137. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(4):381-9.
138. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95(2):351-8.
139. Kellog EW. Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine system. *J Biol Chem* 1975; 250:8812.
140. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222:
141. Soydan G, Sökmensüer C, Kilingç K, et al. The effects of\_sildenafil\_on the functional and structural changes of ileum induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Eur J Pharmacol.* 2009;21:87-92.
142. Hascalik S, Celik O, Turkoz Y, et al. Resveratrol, awinw constituent polyphenol, protects from ischemia-reperfusion damage of the ovaries. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57:218-223
143. Aslan M, Boybeyi Ö, Şenyücel M, et al. Protective effect of intraperitoneal ozone in experimental ovarian ischaemia-reperfusion injury. *J Pediatric Surgery* 2012;47:1730-1734
144. Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 1989;65:1.
145. Yuan Y, Granger HJ. Flow modulates coronary venular permeability by a nitric oxide-related mechanism. *Am J Physiol* 1992;263:H641.
146. Kubes P, Granger DN. Nitric oxide modulates microvascular permeability. *Am J Physiol* 1992;262:H611.
147. Johnson III G, Tsao PS, Lefer AM. Cardioprotective effects of authentic nitric oxide in myocardial ischemia with reperfusion. *Crit Carre Med* 1991;19:244-52.

148. Lefer DJ, Nakanishi K, Johnston WE, et al. Anti-neutrophil and myocardial protecting action of SPM-5185, a novel nitric oxide (NO) donor, following acute myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation* 1991;88:2337-50.
149. Cosar E, Şahin FK, Köken G, et al. The protective effect of alpha-lipoic acid in experimental ovarian ischemia-reperfusion injury. *J Obstet Gynecol* 2007;47:499-503
150. Sahin FK, Cosar E, Koken G et al. Protective effect of aprotinin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:794-800
151. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190:255-266