



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİMDALI

**DENEYSEL OVER TORSİYONU MODELİNDE OVER
İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA AŞAMALI
DETORSİYON VE HİPOTERMINİN OVERİ
KORUYUCU ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. ŞULE DOĞAN

DANIŞMAN
Prof.Dr. Sezen KARACA ÖZKISACIK

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-18053 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN - 2019

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Mesut Yazıcı başta olmak üzere Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Cerrahisi bölümünün kuruluşundan bugününe gelmesine emek vermiş tüm değerli hocalarıma,

Gerek uzmanlık eğitimim gerek özel yaşamımda hoşgörü ve sabırla bana yol gösteren, insani değerleri ile örnek aldığım, tez danışmanım olarak bu çalışmanın ortaya çıkmasında çok değerli katkılarda bulunan Prof. Dr. Sezen Karaca Özkıscık'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik deneyimleri ile beni yetiştiren Dr.Öğr. Üyesi Ali Onur Erdem'e,

Bilgi ve tecrübesiyle uzmanlık eğitimime ve meslek hayatıma yön veren Dr. Öğr.Üyesi Barlas Etensel'e

Patolojik değerlendirmeleri ile bu çalışmanın gerçekleşmesine katkıda bulunan Prof. Dr. Nil Çulhacı'a

İstatistiksel analizlerdeki yardımlarının yanı sıra desteğini hiç esirgemeyen Arş.Gör. Ferhat Şirinyıldız'a

Çalışmanın her aşamasında birer kardeş gibi desteklerini esirgemeyen Dr. Ayça Töre Başer ve Dr. Bayram Mersinli'e,

Çocuk cerrahisi eğitimim boyunca her daim güler yüzlerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan zevk aldığım, tüm hemşire, teknisyen, tekniker ve sağlık ekibine,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi, çalışmam sırasında da yoğun ilgilerini, özverilerini, her türlü desteklerini esirgemeyen aileme,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Şule Doğan
AYDIN, 2019

ÖZET

Doğan Ş. Deneysel over torsiyonu modelinde over iskemi-reperfüzyon hasarında aşamalı detorsiyon ve hipoterminin over koruyucu etkisinin karşılaştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Aydın, 2019.

Over torsiyonu kız çocuklarında ve adölesanlarda sık karşılaşılan jinekolojik acil durumdur. Günümüzde over torsiyonu tedavisinde overin detorsiyonu yapılmakta ve mümkün olduğunca over korunmaya çalışılmaktadır. Torsiyon sonrası geçen süre ve yönetim over kaybını önlemek için önemlidir. Fertiliteyi korumak için, erken tanı ve hızlı cerrahi düzeltme gereklidir. Torsiyone over enfarkt gelişmeden detorsiyone edilirse; normal kan akımı geri kazanılabilir. Bununla birlikte, detorsiyonu takiben, yüksek miktarda oksijen türevli serbest radikallerin neden olduğu reperfüzyon hasarı, ilk iskemiden daha fazla doku hasarına neden olur. Reperfüzyon hasarı, over torsiyonunda over hasarı oluşmasında büyük rol oynar. İskemi-reperfüzyon (İ/R) sırasında doku hasarını önlemek için çeşitli mekanizmalar tarif edilmiştir. Bu deneysel çalışmamızda; ovaryan torsiyon-detorsiyon uygulanan sıçan modelinde aşamalı detorsiyon ve hipoterminin İ/R hasarına yönelik etkisini göstermeyi amaçladık. Çalışmada 40 adet erişkin, Wistar cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar randomize olarak 5 gruba ayrılmış; Grup I (Sham grubu), Grup II (Kontrol grubu) ve Grup III (aşamalı detorsiyon), Grup IV(hipotermi), Grup V(aşamalı detorsiyon+hipotermi) olarak numaralandırılmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra anestezi intramusküler enjeksiyon ile uygulanan 50 mg/kg ketamin ve 3 mg/kg ksilazin karışımı ile sağlanmış. Grup I ‘ deki deneklere laparotomi yapıldıktan sonra sol over çıkarılıp başka işlem yapılmadan batın kapatılmıştır. 30 saat sonra sağ over çıkarılmıştır. Grup II –III-IV-V‘ deki deneklere laparotomi yapıldıktan sonra sol over çıkarılıp sağ over 1080 derece torsiyone edilerek iskemi sağlanıp, batın kapatılmıştır. Over dokusu 30 saat süre ile iskemik bırakıldıktan sonra laparotomi yapıp Grup II’ ye tam detorsiyon yapılmış ve reperfüzyon sağlanmış batın kapatılmıştır. Grup III ‘de sağ over 1 tam tur detorsiyone edilip 5 dakika beklenmiş ve bu işlem sağ over tam detorsiyone olana kadar 3 kez tekrarlanıp batın kapatılmıştır. Grup IV ‘deki deneklere sağ over detorsiyonuna başlarken ve detorsiyon sonrasında toplam 20 dakika kadar olacak şekilde soğuk uygulama yapılmıştır. Grup II-III-IV-V ‘de batın kapatılıp bir hafta beklenip tekrar laparotomi yapılarak sağ over çıkarılmıştır. Ooforektomi sonrası over dokuları histopatolojik olarak vasküler konjesyon, interstisyel ödem, hemoraji, lökosit infiltrasyonu açısından incelenmiştir. Doku örnekleri ve

serumlarda Süperoksit Dismutaz (SOD), Myeloperoksidaz (MPO), Malondialdehit (MDA), Katalaz (CAT), Glutasyon Peroksidaz (GPx) değerleri açısından incelenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar İ/R hasarına bağlı gelişen hem biyokimyasal hem de histopatolojik hasarın azaltılmasında aşamalı detorsiyon ve hipotermi'nin etkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler:Over, Torsiyon, İskemi-Reperfüzyon Hasarı, Hipotermi, Aşamalı Detorsiyon



ABSTRACT

Doğan Ş. Comparison of protective effect of gradual detorsion and hypothermia in ovarian ischemia-reperfusion injury. Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Aydın, 2019.

Ovarian torsion is the fifth most common gynecological emergency in girls and adolescents. Today, ovarian detorsion is the treatment of ovarian torsion and ovary is tried to be protected as much as possible. Duration passed after torsion is important to prevent ovarian loss. Early diagnosis and timely surgical intervention are necessary to maintain fertility. If the torsioned ovary is detorsed before any infarction develops, normal blood flow can be recovered. However, following detorsion, reperfusion injury caused by high amounts of oxygen-derived free radicals causes more tissue damage than initial ischemia. Reperfusion injury plays a major role in ovarian torsion for ovarian damage. Various mechanisms have been described to prevent tissue damage during ischemia-reperfusion. In this experimental study, we aimed to show the effect of gradual detorsion and hypothermia on ischemia reperfusion injury in a rat model of ovarian torsion-detorsion. In this study, 40 adult Wistar female rats were used. Groups were numbered as Group I (sham group), Group II (control group) and Group III (gradual detorsion), Group IV (hypothermia), Group V (gradual detorsion + hypothermia). After the approval of the ethics committee, by intramuscular injection, 50 mg / kg ketamine and 3 mg / kg xylazine were used for anesthesia. After laparotomy was performed on the rats in Group I, the left ovary was removed and the abdomen was closed without any other procedure. The right ovary was removed 30 hours later. The rats in Group II-III-IV-V were subjected to laparotomy after the left ovary was removed and the right ovary was torsioned by 1080 degrees. The right ovary was left ischemic for 30 hours. After laparotomy, full detorsion was performed in Group II and the reperfusion was achieved. In Group III, the right ovary was performed detorsion 360 degrees and waited for 5 minutes and this procedure was repeated 3 times until the right ovary was became completely detorsed and then the abdomen was closed. In Group IV, cold application was performed for a total of twenty minutes at the beginning and after the full detorsion of the right ovary. In Group II-III-IV-V, abdomens were closed for one week and the laparotomy was performed again in order to remove the right ovary. After oophorectomy, ovarian tissues were examined histopathologically for vascular occlusion, interstitial edema, bleeding,

leukocyte infiltration. Superoxide Dismutase (SOD), Myeloperoxidase (MPO), Malondialdehyde (MDA), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase (GPx) values were examined in tissue samples and serum.

The results of our study show that gradual detorsion and hypothermia may be effective in reducing both biochemical and histopathological damage due to I / R damage.

Key words: Ovary, Torsion, Ischemia-Reperfusion Injury, Hypothermia, Gradual detorsion



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ	X
GİRİŞ	1
ANATOMİ.....	2
Overler.....	2
Embriyoloji	2
Normal over gelişimi.....	2
Fizyopatoloji	4
Klinik.....	5
Tanı	6
Tedavi.....	8
İskemi - Reperfüzyonun Genel Özellikleri	9
İskemi-Reperfüzyonda Bimodal Doku Yanıtı.....	13
Serbest Oksijen Radikalleri.....	14
Serbest Oksijen Radikalinin Dokudaki Doğrudan Ve Dolaylı Etkileri (38)	16
GEREÇ VE YÖNTEM	18

Denekler	18
Anestezi.....	18
Cerrahi Yöntem.....	19
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	21
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	22
BULGULAR.....	23
Grupların antioksidan markerlar açısından değerlendirilmesi	23
Histopatolojik hasar açısından gruplar değerlendirildiğinde;.....	31
TARTIŞMA	33
KAYNAKÇA.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SOD : Süperoksit dismutaz

CAT : Katalaz

GPx : Glutasyon peroksidaz

FSH : Folikül uyarıcı hormon

LH : Lüteinize edici hormon

CA125 : Karsinoma antijen 125

AFP : Alfa Feta Protein

HCG : Human Koryonik Gonadotropin

LDH : Laktat Dehidrogenaz

ER : Endoplazmik Retikulum

MPT : Mitokondriyal Geçirgenlik Geçişi

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

H₂O₂ : Hidrojen Peroksit

PMNL : Polimorfonükleer Lökosit

MPO : Myeloperoksidaz

TBARS : Tiyoarbitürik Asit Reaktif Substans

MDA : Malonildialdehit

S : Sham

K : Kontrol

G+H : Gradual+Hipotermi

G : Gradual

H : Hipotermi

İ/R : İskemi Reperfüzyon

SOR : Serbest Oksijen Radikali

OH : Hidroksil

CA125 : Kanser antijeni 125

AFP : Alfa feta protein

HCG : Human koryonik gonadotropin

LDH : Laktat dehidrogenaz

LP : Lipid peroksidaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Oogenezis.....	4
Şekil 2. Nekrotik torsiyone over dokusu.....	5
Şekil 3. Torsiyone olmuş over pedikülü.....	8
Şekil 4. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları.....	11
Şekil 5. Hücresel düzeyde iskemi-reperfüzyon.....	11
Şekil 6. İskemi reperfüzyon kaskadı	12
Şekil 7. İ/R doku yanıtı	14
Şekil 8. İskemide pürin metabolizmasının gelişimi ve ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza çevrilmesi; reperfüzyonda oksijen radikalının oluşumu	15
Şekil 9.Oksijen radikalının hücreye etkisi.....	16
Şekil 10. Anestezi uygulanan sıçan.....	18
Şekil 11. Laparotomi insizyonu	20

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. İ/R ‘da zaman doku hasarı	12
Tablo II. Grupların patoloji skorları	21
Tablo III. Serum ve over dokularının biyokimyasal sonuçları	23
Tablo IV. Over SOD inhibisyon miktarı	24
Tablo V. Over SOD inhibisyon miktarı (%)	24
Tablo VI. Serum SOD inhibisyon miktarı	24
Tablo VII. Serum SOD inhibisyon miktarı(%)	24
Tablo VIII. SOD inhibisyon miktarı yüzdeleri (Over+Serum)	25
Tablo IX. Over MPO aktivitesi (mU/mL).....	25
Tablo X. Over MPO aktivitesi (mU/mL)	25
Tablo XI. Serum MPO aktivitesi (mU/ML).....	26
Tablo XII. Serum MPO aktivitesi (mU/mL).....	26
Tablo XIII. MPO aktiviteleri (Over+Serum) (mU/mL)	26
Tablo XIV. Over MDA miktarı (nmol/g doku)	27
Tablo XV. Over MDA miktarı (nmol/gdoku).....	27
Tablo XVI. Serum MDA miktarı (nmol/g doku)	27
Tablo XVII. Serum MDA miktarı (nmol/gdoku).....	27
Tablo XVIII. MDA miktarları (Over+Serum) (nmol/g doku)	28
Tablo XIX.Over CAT aktivitesi (mU/mL).....	28

Tablo XX.Over CAT aktivitesi (mU/mL).....	28
Tablo XXI. Serum CAT aktivitesi (mU/mL).....	29
Tablo XXII. Serum CAT aktivitesi (mU/mL).....	29
Tablo XXIII. CAT aktivitesi (Over+Serum) (mU/mL).....	29
Tablo XXIV. Over GPx aktivitesi (mU/mL).....	30
Tablo XXV. Over GPx aktivitesi (mU/mL).....	30
Tablo XXVI. Serum GPx aktivitesi (mU/mL).....	30
Tablo XXVII. Serum GPx aktivitesi (mU/mL).....	30
Tablo XXVIII. GPx aktivitesi (Over+Serum) (mU/mL).....	31
Tablo XXIX. Gruplar arası histopatolojik hasar	31
Tablo XXX. Histopatolojik açıdan anlamlı çıkan gruplar	32
Tablo XXXI. Grupların patolojik açıdan değerlendirilmesi.....	32

GİRİŞ

Over torsiyonu, acil servise akut karın ağrısı şikayeti ile başvuran çocuk ve adölesan hastaların %0,02'sini oluşturan, akut jinekolojik bir acildir. Torsiyon; premenarş, postmenarş kızlarda da görülebilir. Ameliyat olanların yaş ortalaması 10'dur (1). Over torsiyonu normal overlerde meydana gelebilir ancak sıklıkla torsiyon ihtimalini artırdığına inanılan ovaryan kitlelerle ilişkilidir (2). Torsiyonun derecesi ve geçen süre, yönetim ve prognoz için önemli faktörlerdir. Fertiliteyi korumak, over kaybını önlemek için erken tanı ve hızlı cerrahi düzeltme gereklidir (3).

Bir organ veya dokuya gelen kan akımında azalma olduğunda bu durum dokuda hipoksiye neden olur. Hipoksi; laktik asit, hipoksantin ve lipid peroksidaz düzeylerinin yükselmesi ile sonuçlanır. Lipid peroksidasyondan sonra kan akımındaki artış, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT), glutatyon peroksidaz(GPx) gibi enzimatik antioksidan savunma sistemleri ile ortadan kaldırılamayacak büyük miktarda oksijen kaynaklı serbest radikal oluşumuna yol açar. Bu nedenle reperfüzyon dokuya iskemiden daha fazla zarar verir ve bu durum reperfüzyon hasarı olarak bilinir (4).

Over torsiyonunun cerrahi tedavisi, dönmüş segmentin düzeltilmesini içerir. Eğer torsiyon enfarkttan önce düzeltilirse, normal kan akımı geri dönebilir (5). Detorsiyondan sonra büyük miktarlarda oksijen kaynaklı serbest radikallerden kaynaklanan reperfüzyon hasarı başta oluşan iskemiden daha fazla doku hasarına neden olur. Bu nedenle reperfüzyon hasarı over torsiyonunda, over hasarıyla ilgili major rol oynar (6; 7).

İ/R sırasında gelişen doku hasarında çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır (8). Bu çalışmada; over torsiyonunda aşamalı detorsiyonun ve eş zamanlı hipotermi uygulamasının reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi araştırılmıştır.

ANATOMİ

Overler

Adneksiyal yapılar; iki taraflı over ve fallop tüplerinden oluşur. Bu yapılar, periton katlarını içeren Broad ligamentler sayesinde nispeten hareketli yapılardır. Mezometrium, mezovaryum ve mezosalfinks birleşerek Broad ligamentini yapar.

Over 2 adet arter tarafından beslenir. Bunlardan biri ovaryan arterdir ve peritondan geçip overe lateralinden yapışıp, Suspensory ligament içerisinden geçer. Diğer arter ise Kardinal ligament içerisindeki uterusun ovaryan dalıdır. Bu iki arter uterusun lateral kenarlarında anastomoz yapar. Ovaryan ligaman, overin medialinden uterusu bağlanır (9). Overin arterleri aortanın dalları olup infundibulopelvik ligament ve mezoovaryal sınır boyunca seyreder ve uterin arterin ovaryan kolları ile anastomozlaşır. Yaklaşık 10 arteriyel dal over hilusuna penetre olur.

İntraovaryan venler arterlere eşlik eder. Overin içindeki venler hilustaki ağa drene olur, sonra mezoovaryumu çaprazlar ve infundibulopelvik ligament boyunca yol alır. Overin venleri, uterin venlerin kolları ile de anastomozlaşır. Sol ovaryan ven sol renal vene; sağ ovaryan ven ise vena kava inferiora drene olur. Overin major lenfatik drenajı paraaortik nodlara olur. Bununla birlikte aksesuar kanallar subovaryan pleksusu atlayıp, Broad ligamentini geçerek internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına veya bazı kadınlarda round ligament yolu ile iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olur (10).

Embriyoloji

Normal over gelişimi

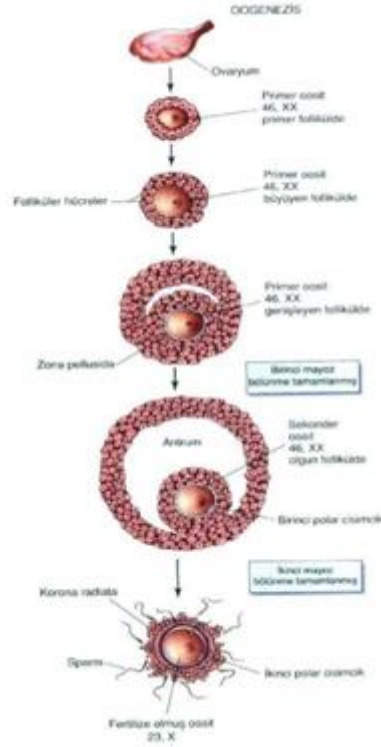
Over gelişiminde üç ana adım vardır: Germ hücre farklılaşması, sürekli foliküler büyüme ve sürekli foliküler atrezi.

İlk mayotik bölünme, embriyonun yaklaşık 15. haftasında başlar ve oogonia oosite dönüşür. Daha sonra ilk evredeki ilkel foliküller oluşana kadar bu mayotik bölünmenin sonundaki aşamada overler bekler. Gebeliğin 20. haftası civarında korteks yapılarının arasına

medüller yapılar invaze olmaya başlar ve her bir oosit tek bir primordiyal granülosa hücresi tabakası ile çevrelenir. Böylece primordiyal folikül oluşumu başlar. Fetusta folliküler büyüme, gonadotropinlerden bağımsız olarak, hem foliküllerin toplam kütlesi, hem de atretik foliküller tarafından salgılanan faktörlerle ilişkili olarak sürekli (11; 12). Daha fazla foliküler gelişim, granülosa hücrelerinin folikül uyarıcı hormon (FSH) ile uyarılması ve lüteinize edici hormon (LH) reseptörlerinin indüklenmesi, dolayısıyla LH'a karşı duyarlılık gelişmesi sayesinde olur.

Normal insan fetüslerinin, bebeklerin ve prepubertal çocukların overleri daha büyük antral foliküller içerir (13; 14). Bu foliküller muhtemelen çok hassas gonadotropin analizleri kullanan çalışmalara dayanarak, düşük seviyelerde pulsatil FSH ve LH salgılanmasına yanıt olarak oluşturulmuştur (15; 16). Fetusta primordiyal foliküller oluşur oluşmaz FSH'a tespit edilebilir bir foliküler yanıt verilebilir. Foliküler büyüme ve sonrasında atrezi başlar. Bu döngüler oosit sayısında doğumdan önce bile bir düşüşe neden olur.

Fetusta foliküler büyüme gonadotropinlerden bağımsızdır ve bir taraftan foliküllerin toplam kütlesi artarken, diğer taraftan da atretik foliküller tarafından salınan faktörler olayın sürekliliğini sağlamaktadır. Foliküler büyüme ve daha sonra oluşan foliküler atreziler, doğumdan önce başlar ve dişinin üretken çağı boyunca devam eder. Oosit canlılığı, üreme çağındaki yaşlı kadınlarda serum veya intrafoliküler hormon konsantrasyonlarında ölçülebilir bir azalma olmadan önce düşer (17).



Şekil 1. Oogenezis

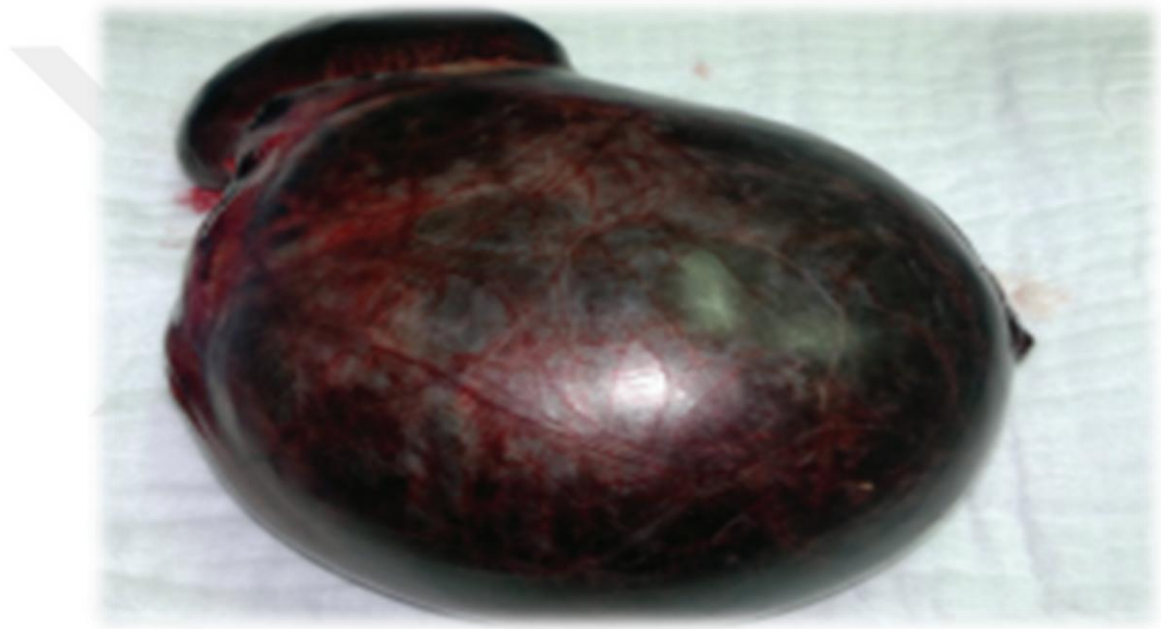
Fizyopatoloji

Over torsiyonu ile hastaneye başvuran pediatrik hastaların %25'inden fazlasında overler normaldir. Pediatrik hastaların küçük uterusu sahip olmaları ve nispeten utero-ovaryan ligamentin overe aşırı hareketlilik kazandırması, bu popülasyonda over torsiyonuna artan eğilimin nedenlerinden biridir (18; 19). Pediatrik over torsiyonlarının %51-84'ünde neden ovaryan patolojilerden kaynaklanıyor görünmektedir. Bu patolojiler; kistik teratomlar ya da dermoid kistler (%31), foliküler ya da hemorajik ovaryan kistler (%23-33), daha nadir olarak da, paraovaryan/paratubal kist, kistadenom ya da hidrosalpinkstir (19; 20). Over kitlesi 5 cm ve üzerinde ise torsiyon riski artar. Malignansilerde ise dokular fikse olduğundan, torsiyona neden olma olasılığı daha azdır. Polikistik over sendromunda da overler hacim olarak büyümekte ve torsiyon riski artmaktadır (17).

Konjenital anomaliler; agenezi, hipoplazi ya da diğer müllerien yapılarla ilgili anormal gelişmeler fizik muayene olarak torsiyona benzeyebilir. Bu yüzden USG ve/veya

diğer görüntüleme sonuçları ile fizik muayene bulguları beraber değerlendirilip tanı konmalıdır (17).

Torsiyone olan over pedikülünde önce venöz akım; ardından duvarı daha kalın ve basınca daha dirençli olduğundan arteriyel akım bozulur. Venöz kan akımındaki bozulma, overde ödem ve genişlemeye neden olur. Eğer torsiyon sebat ederse, over içinde artan basınç nedeniyle arteriyel kan akımı etkilenir, overin iskemisi ve nekrozuyla sonuçlanır. Daha sonra pelvik tromboflebit, hemoraji, enfeksiyon ve peritonit gibi komplikasyonlar oluşabilir. Ancak bunlar oldukça nadir ve teorik endişeler olabilir (21; 22; 23).



Şekil 2. Nekrotik torsiyone over dokusu

Klinik

Over torsiyonunda fizik muayene bulguları nonspesifik olabileceği gibi hafif ateş veya hafif taşikardi gibi bulgular da olabilir. Over torsiyonunda en sık görülen şikayet, akut başlangıçlı pelvik ağrı ve karın ağrısıdır. Ağrının karakteri değişiklik gösterebilir. Yaygın olmayan, sabit ya da aralıklı olabilir. Torsiyonun tam veya kısmi olmasına göre ağrının şekli değişir. Torsiyon süresine göre ise, hafif veya şiddetli olabilir. Ağrı lokalizasyonu sıklıkla tek bir yere olur. Hasta daha önce de benzer ağrıların olduğunu bahsedebilir ve bu durum daha önce olmuş geçici, kısmi torsiyon ataklarını düşündürmelidir (24). Diğer yaygın

semptomlar; kusma, mide bulantısı, peritoneal refleks nedeniyle yan ağrısı ve iştahsızlıktır. Vajinal şikayeti yoksa veya cinsel aktif değilse bu hasta grubunda genital muayene genellikle yapılmaz (25). Ayrıca genital muayene tanı koymak için şart değildir.

Yenidoğanlarda, abdominal kitle ve beslenme intoleransı gibi oldukça nonspesifik semptomların olması ve ağrının belli bir bölgeye sınırlanmaması nedeniyle klinik semptomları yorumlamak zordur.

Over torsiyonu tanısını belirlemede kanıtlanmış bir laboratuvar testi yoktur. Gebelik testi, tam kan sayımı ve elektrolit değerleri diğer tanıları ayırmada faydalı olabilir. Tam kan sayımında, beyaz küre sayısı inflamatuvar reaksiyonun ya da enfeksiyonun göstergesi olabilir. İdrarda gebelik testi de gebeliği ya da ektopik gebeliği dışlayabilir. Over torsiyonunda çoğu laboratuvar bulgusu normaldir. Sınırdaki lökositoz olabilir. Over torsiyonu tanısı apandisit, renal taş, gebelikten ve hemorajik kist rüptüründen ayırt edilmelidir.

Görüntüleme komplike ovaryan kitle varsa (septasyon ve/veya solid komponent) serumda tümör markerları kanser antijeni 125 (CA125), alfa feta protein (AFP), human koryonik gonadotropin (HCG), laktat dehidrogenaz (LDH) dahil edilerek malignite riski değerlendirilebilir (26).

Tanı

Over torsiyonu klinik bir tanıdır ancak özellikle pediatrik yaş grubunda klinik bulgu ve belirtilerin değişken ve nonspesifik olması nedeniyle zordur. Klinik öyküsü, bulguları ve/veya radyolojik görüntüleme over torsiyonundan şüphelenilirse, kesin tanı acil eksplorasyonla konur. 10 saatten fazla süren ağrı, artan doku nekrozu riski ile ilişkili olabileceğinden hızlı tanı ve cerrahi düzeltme yapılması, torsiyona uğramış adneksin geri dönüşümsüz nekroza gitmesinin önlenmesi ve over koruyucu cerrahinin başarısının artırılabilmesi için önemlidir (27).

Genellikle klinik ve fizik muayene bulgularının yanında, doğru görüntüleme yönteminin kullanılması tanıya yardımcı olur. Pelvik Doppler USG ile over kan akımı değerlendirilebilir. Pediatrik ve adolesanlarda pelvik USG abdominal yaklaşım, transvajinal yaklaşıma göre daha çok tercih edilir. Over torsiyonunda USG bulguları; tek taraflı büyümüş

over veya asimetrik büyümüş over, ödem nedeniyle heterojen görünüm, basit yada komplike ovaryan kitle varlığı, renkli Doppler USG’de azalmış ya da alınamayan arteriyel akım, iskemiye bağlı stromal ödem nedeniyle periferik yer değiştirmiş foliküller, uterusun orta hattan yer değiştirmesi, pelviste serbest sıvı ve girdap işareti, over pedikülünün dönmesiyle oluşan ovaryan damarların büzülmesi şeklinde görülebilir. Sıklıkla torsiyone overde görülen lezyonlar; ovaryan kistik teratom, foliküler ya da hemorajik kist, paraovaryan/paratubal kist, kistadenom ve hidrosalfinkstir. Over torsiyonu riski 5 cm üzerindeki over kitlelerinde artar. Ancak çocuklarda normal over boyutlarında da over torsiyonu görülebilir (10; 12; 15; 16; 28; 29).

Maalesef Doppler USG’deki kan akımının varlığına veya yokluğuna dayanarak torsiyonun kesin tanısı konulamaz. Yine de kan akımının olmaması torsiyon için son derece değerli bir bilgidir. Bazı torsiyon vakalarında Doppler USG’de tamamen tıkanmış vasküler akım görülmez. BT ya da MR'a sıklıkla gerek duyulmaz ancak anatomiye daha iyi tanımlamak gerekiyorsa, USG’ ye ulaşılamıyorsa, ayırıcı tanılar arasında apandisit gibi başka patolojiler de varsa kullanılabilir. MR tetkiki müllerien anomalilerin tanınmasında en iyi görüntüleme yöntemidir (12).

Tanıda laparoskopik yaklaşım da kullanılmaktadır. Laparoskopi ile over torsiyonu ile karışabilecek apandisit gibi başka akut cerrahi patolojilerin de ayırıcı tanısı mümkün olabilmekte ve aynı seansta tüm bu patolojik cerrahi durumların tedavisi mümkün olabilmektedir (30).



Şekil 3. Torsiyone olmuş over pedikülü

Tedavi

Cerrahlar daha önceli over torsiyonu olan çocuklarda ve ergenlerde tedavi yaklaşımı olarak ooforektomi yapmışlardır. Ayrıca, nekrotik overden kaynaklanan enflamatuar sürecin direkt etkisiyle ve over detorsiyone edildikten sonra artmış venöz tromboz riskinin dokular arası yapışıklık ve ileusa yol açabileceğine dair endişeler vardı. Daha sonraki veriler siyah-mavi renkte nekrotik görünümlü overlerin detorsiyon sonrası iyileştiğini göstermiştir (17). Ek olarak; operasyondan sadece 6 hafta sonra normal Doppler akımı ve foliküler gelişme olduğu gösterilmiştir (23; 24; 31; 32; 33). Malignite endişesi ooforektomi endikasyonunu artıran bir başka sebeptir. Neyse ki çocuklarda over malignitesi oldukça nadirdir; bu nedenle torsiyon ile prezentasyonu az görülür. Ancak malignite riskini akılda tutmak önemlidir.

Günümüzde over torsiyonu tedavisinde overin detorsiyonu yapılmakta ve mümkün olduğunca over korunmaya çalışılmaktadır (34). Overin detorsiyonu sonrası ooforopeksi over hareketliliğini sınırlamak ve retorsiyonu önlemek için kullanılabilecek tartışmalı bir cerrahi

tekniktir. Detorsiyon sonrası over; pelvik yan duvara, uterosakral ligamente veya round ligamente tespit edilebilir (lateral fiksasyon). Bir başka teknik ise utero-ovaryan ligamanın plikasyon ile kısaltılması (medial fiksasyon) ve overin uterusun arkasına dikilmesi şeklindedir (35; 36). Bu prosedür her ovaryan torsiyon vakası için rutin olarak yapılan bir işlem değildir. Bu konu üzerinde geniş çapta uzlaşmış bir fikir birliği yoktur ve torsiyona neden olan ovaryan kitlelerin çıkarılması genellikle retorsiyonu önlemektedir. Bu yöntemin kullanımı, etkilenen bir over varlığında, tekrarlayan torsiyonunun yönetiminde göz önüne alınması gereken bir sonraki retorsiyon olasılığını azaltmak için düşünülebilir veya daha önce yapılan ooforektomiye bağlı olarak sadece bir over kalırsa yapılabilir. Ooforopeksinin bildirilen tek dezavantajı over ve fallop tüpü arasında anatomik bozulma olasılığı ve retorsiyonu önlemek için bu anatomik stabilite değişikliği nedeniyle azalan fertilité olasılığıdır. Bununla birlikte bu tür bir fertilité azalması ooforopeksinin sadece lateralize tipinde tanımlanmıştır. Medial ooforopeksi (utero-ovarian ligament plikasyonu) belki daha iyi bir seçim olabilir (37; 38; 39). Genel olarak bu over fiksasyon prosedürünün etkinliği ve güvenliği iyi oluşturulmamıştır.

Özet olarak over torsiyonu cerrahi acil bir durumdur. Kız çocuklarında ve adölesanlarda değişken muayene ve radyolojik bulgularla sık rastlanan jinekolojik acil durumdur. Tanısal laparoskopi ile tanı, cerrahi girişim, over korunumu, konservatif tedavi ve over fonksiyonunun korunması ile gelecekteki fertilitenin korunmasında önemlidir (17).

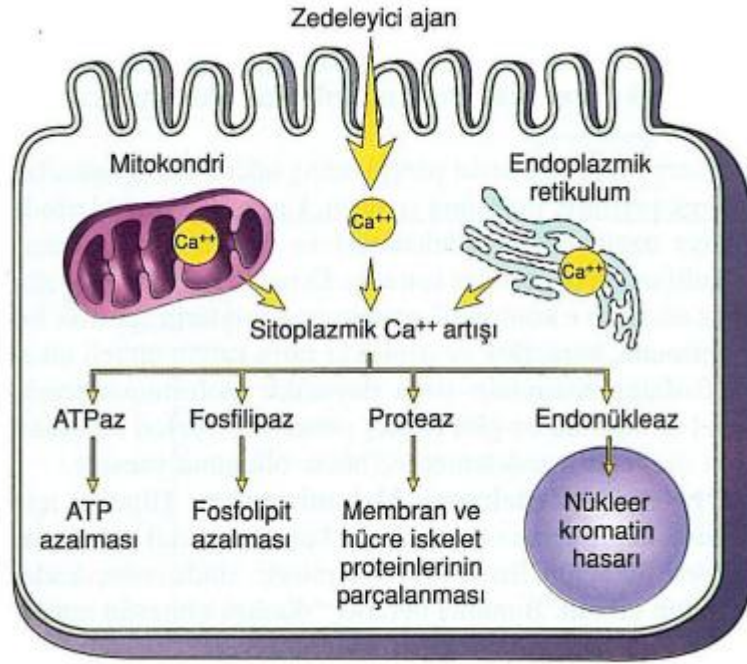
İskemi - Reperfüzyonun Genel Özellikleri

İskemi terimi; obstrüksiyon nedeniyle arteriyel kan akımının bozulması sonucu dokuya yetersiz kan akımı olduğunu göstermek amacıyla, ilk kez 19.yy başlarında kullanılmıştır. Birçok araştırmacı, iskekiye bağlı oluşan bu organ hasarlarının getirdiği yıkıcı sağlık ve ekonomik yükünü azaltabilmek için, iskekiye bağlı doku hasarının altında yatan mekanizmalarını daha iyi anlamaya çalışmışlardır. Son 30 yılda, çok fazla bilgi toparlanmış ve iskeми sırasında ortaya çıkan sistemik olayların yanı sıra moleküler ve hücreseл düzeyde de oluşan değişikliklerle ilgili birçok bilgi birikimi oluşturulmuştur. Reperfüzyonun paradoksik olarak daha fazla doku hasarını ve nekrozu indükleyebildiğini destekleyen birçok kanıt elde edilmiş ve doku hasarını azaltmaya yönelik birçok tedavi şeklinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (40).

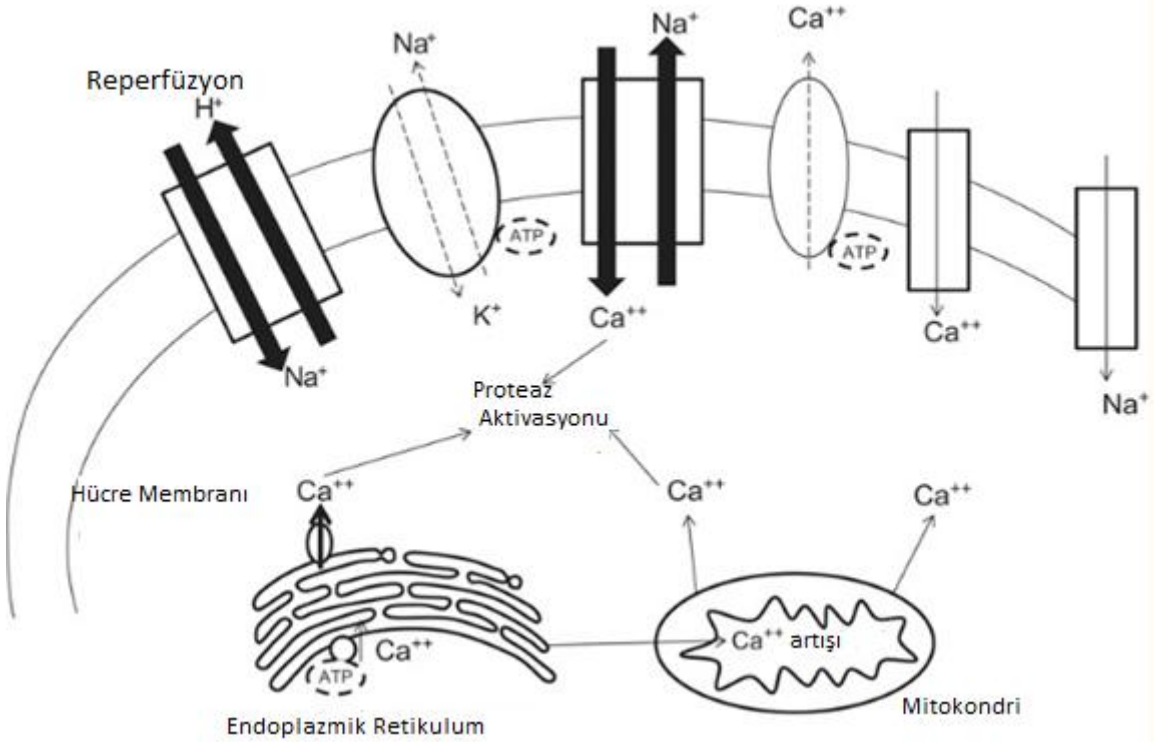
Bir organ veya dokuya gelen kan akımı azaldığında etkilenen dokuda hipoksi gelişir. Hipoksi ise dokuda laktik asit, hipoksantin ve LP düzeylerinin yükselmesine neden olur. Oluşan bu iskemi sonrası dokuya olan kan akımı tekrar sağlandığında dokuda SOD, CAT, GPx gibi enzimatik antioksidan savunma sistemleri ile ortadan kaldırılamayacak kadar büyük miktarlarda oksijen kaynaklı serbest radikaller oluşur. Tüm bunların sonucunda reperfüzyon sırasında dokuda, iskemide oluşandan daha fazla hasar oluşur ve bu durum “*reperfüzyon hasarı*” olarak bilinir (8).

Hücrede ve dokuda oluşan hasarın miktarı hem hipoksinin şiddetinden hem de süresinden etkilenir. Bu bilgi doğrultusunda, tüm güncel tedavi yaklaşımların temelini en kısa zamanda iskemik kalan dokuya olan kan akışının sağlanması oluşturmaktadır. Ancak tüm organlar iskemiye eşit duyarlılık göstermemektedir. Ayrıca reperfüzyon, hücre metabolizmasını desteklemek, hücresel metabolizmanın potansiyel yan etkilerini ortadan kaldırmak, oksijen ve besinlerin yeniden sağlanması için gerekli olsa da, iskemiye bağlı yaralanmayı sürdüren patojenik süreçleri ortaya çıkarabilir. Kan dolaşımıyla revaskülarize dokudan alınan kan, uzak organlara ulaşır ve mediyatör salınımının bir sonucu olarak uzak organlarda doku yaralanmasına neden olabilir (40).

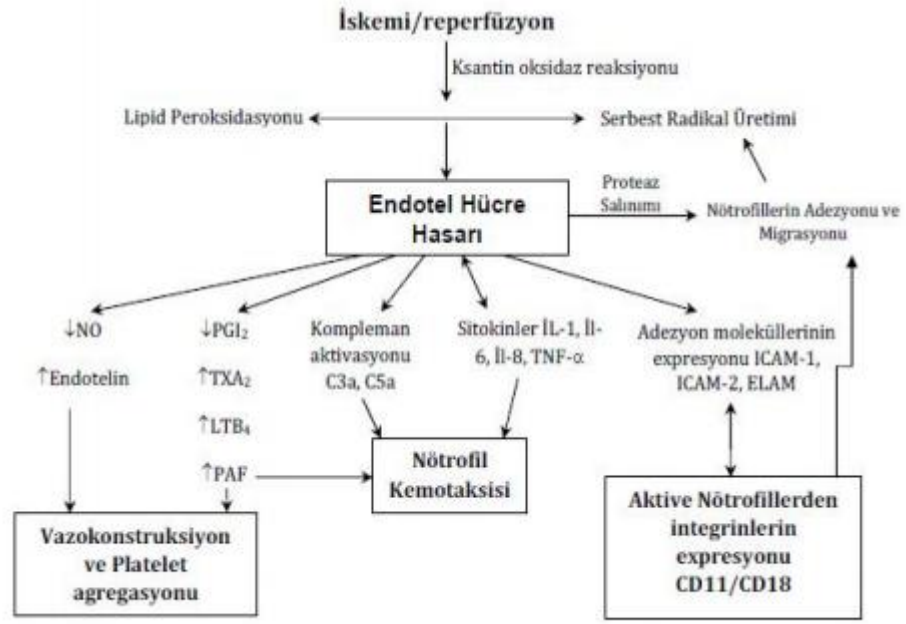
İskemi sırasında dokuda anaerobik organizma hakimdir ve hücre pH'sını düşürür. Hidrojen iyonlarını tamponlamak için Na^+/H^+ iyon kanalı büyük miktarda Na^+ iyonu üretir ve H^+ iyonu çıkarır. İskemi, ATPaz inaktive eden hücresel ATP'i tüketir; aktif Ca^{2+} akışını azaltır ve endoplazmik retikulum (ER) tarafından Ca geri alımını sınırlar ve böylece hücrede Ca aşırı yüklenmesine neden olur. Bu değişikliklere mitokondriyal membran potansiyelini dağıtan ve ATP üretimini daha da bozan mitokondriyal geçirgenlik geçişi (MPT) deliğinin açılması eşlik eder. Bu değişiklikler ve buna bağlı doku hasarının derecesi, kanlanmadaki azalmanın büyüklüğü ve iskemik periyodun süresi ile birlikte değişir. Diğer biyokimyasal olaylar iskemiye bağlı ancak iskemik yaralanma olmadan, tekrar kan akımı başladığında doku oksijen ve kanın şekilli elemanları ile beslendiğinde doku zedelenmesini alevlendiren olaylar dizisini tetikler (8).



Şekil 4. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları.

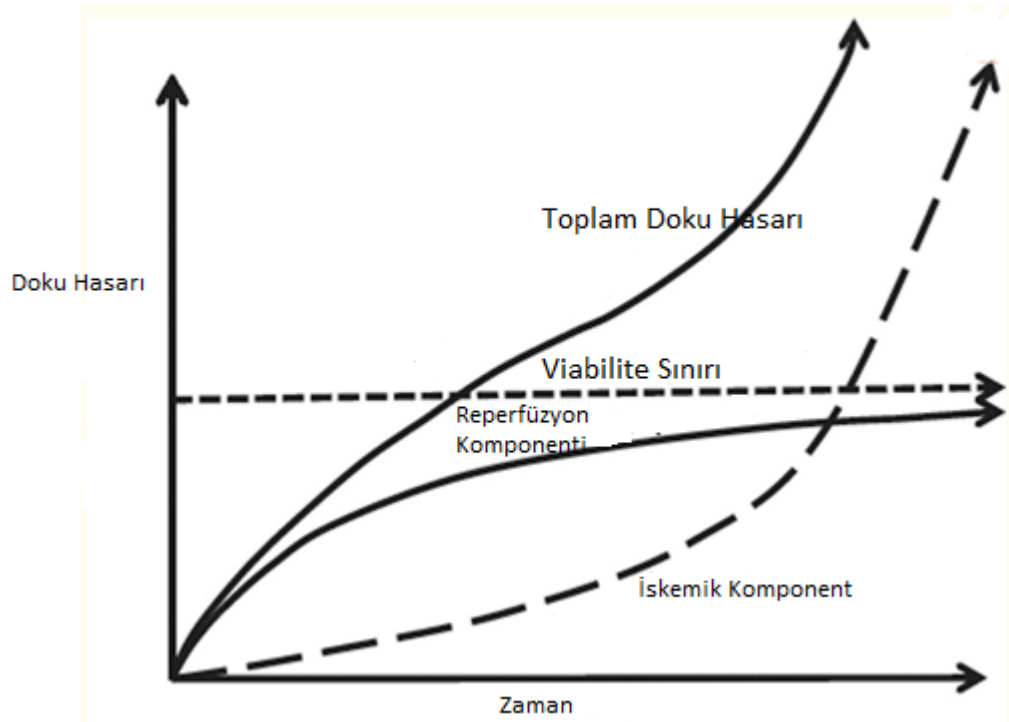


Şekil 5. Hücresel düzeyde iskemi-reperfüzyon



Şekil 6. İskemi reperfüzyon kaskadı

Tablo I. İ/R 'da zaman doku hasarı



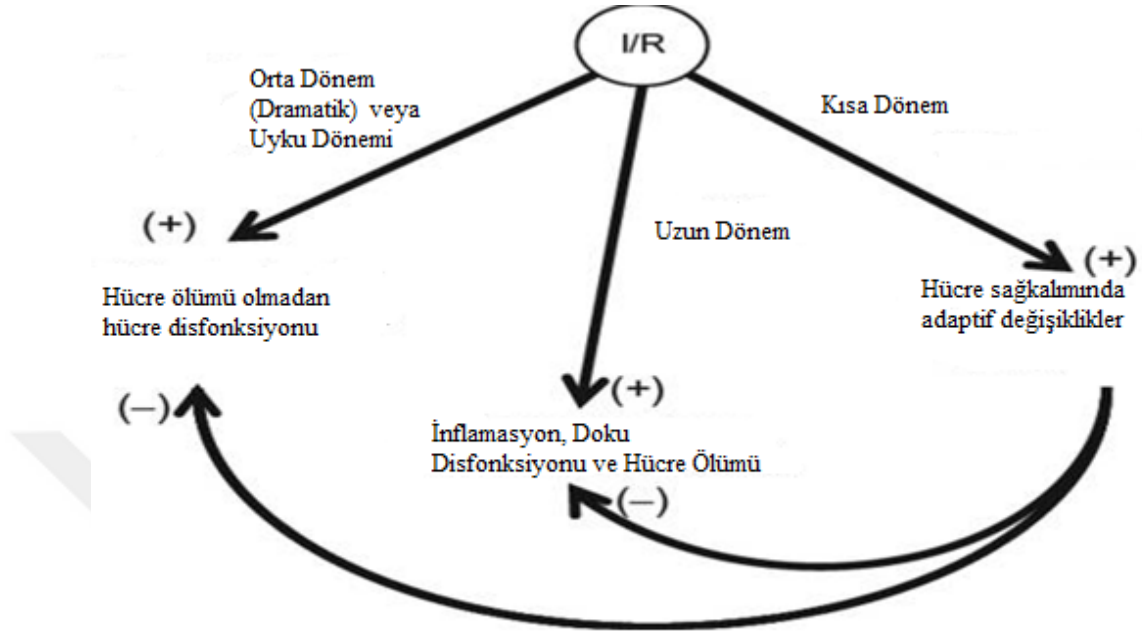
İskemi-reperfüzyon aerobik ATP üretimi için gerekli olan oksijen ve substratların geri kazanılmasını sağlar ve birikmiş H^+ 'i yıkarak hücre dışı pH'ı normalize eder. Reperfüzyonun kendisinin zararlı sonuçları vardır. İlk kez 50 yıl önce reperfüzyonun koroner ligasyon yapılan kalplerde nekroz gelişimini hızlandığı görülmüştür. Kan akımının yeniden sağlanmasıyla oluşan hasarın iskemi sırasında olan doku hasarından daha farklı olduğu saptanmış ve bu durumun reperfüzyon sırasındaki bazı müdahalelerle azaltılabileceği öne sürülmüştür. Reperfüzyon hasarının altında yatan mekanizmalar karmaşıktır, çok faktörlüdür ve şunları içerir: 1-Kan akışı yeniden oluşturulduğunda moleküler oksijenin yeniden başlatılmasıyla beslenen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi; 2-Kalsiyum aşırı yüklenmesi; 3-MPT'nin açılması; 4-Endotelial disfonksiyon; 5-Protrombogenik bir fenotipin görünümü; 6-Belirgin inflamatuvar yanıtlar.

İskemi-reperfüzyona bağlı gelişen toplam doku hasarı, iskemi nedeniyle oluşan doku hasarı ve reperfüzyon hasarının toplamından ibarettir. Ayrıca reperfüzyon fazı oldukça dinamik bir fazdır ve reperfüzyondan sonra 3 gün kadar devam edip hücre ölümüne neden olabilmektedir. Bu nedenle söz konusu mekanizmaları anlamak sadece İ/R tarafından neden olunan yaralanma derecesini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda bir dokunun geri dönüşümsüz yaralanma oluşmadan önce iskemiye dayanabileceği süreyi uzatabilecek yeni tedavi olanaklarının geliştirilmesinin yolunu açmaktadır (40).

İskemi-Reperfüzyonda Bimodal Doku Yanıtı

Tüm dokular, değişik derecelerde, kısa süreli iskemi sürelerine dayanabilir. Öte yandan hücre tipine ve organına göre değişen kritik bir iskemi süresi aşıldığında hücre hasarı ve/veya ölümü meydana gelir. Bu gözlemler sonucunda; iskemi nedeniyle doku hasarı olduğu, ancak iskemi sonrası reperfüzyonda doku hasarının şiddetinin daha fazla olduğu düşünülmüştür. Murry ve ark.(1986) yapmış oldukları çalışmada, koroner kan akışında (indeks iskemi) azalma olmadan önce kalbin kısa süreli iskemi ve reperfüzyon (iskemik ön koşullama) periyotlarına maruz bırakılmasının, dokuyu enfarktüse karşı koruduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu, iskemik kardiyovasküler olayların riskini ve/veya sonucunu azaltmada etkili olabilecek kanıtlanabilir terapötik stratejilerin belirlenmesiyle ilgili bir ilgi patlaması yaratmıştır. Ek olarak iskemik ön koşullanmanın keşfedilmesi, iskemiye verilen yanıtın uzun süreli iskemiye neden olan hücre disfonksiyonu ve/veya reperfüzyon ile

alevlenmekte olan ölüm; iskeminin kısa döngüleri koruyucuyken, iskemiye verilen yanıtın bimodal olduğunu gösterir (40).



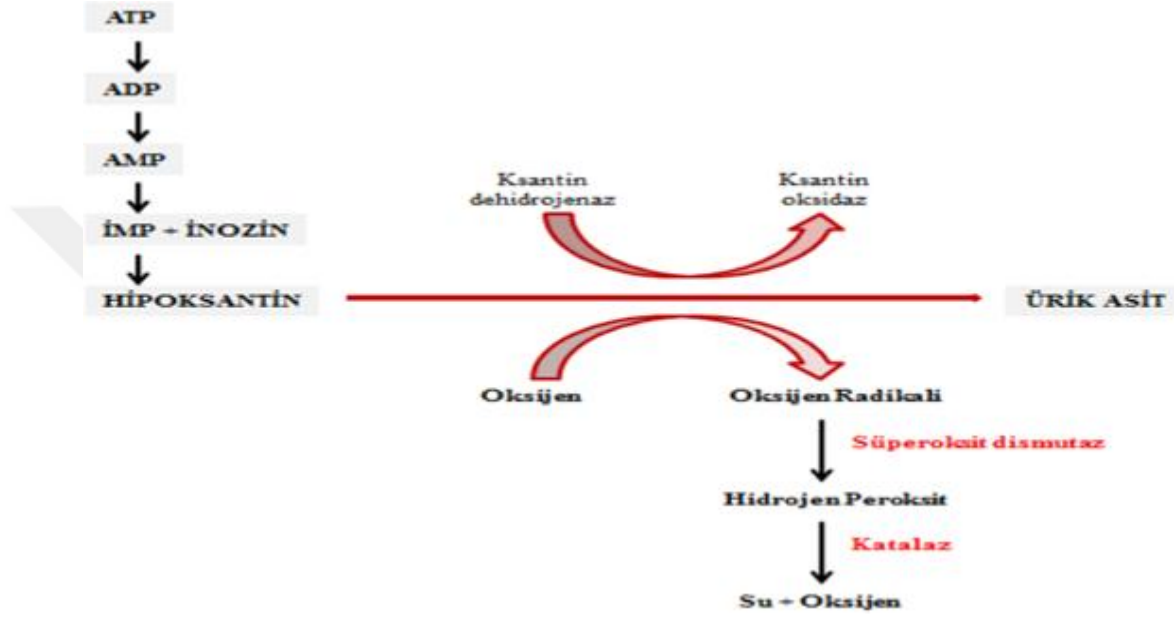
Şekil 7. İ/R doku yanıtı

İskemi-reperfüzyona verilen doku yanıtları ,iskemi süresine bağlı olarak bimodaldır. Uzun süreli ve şiddetli iskemi, enfarktüse ilerleyen hücre hasarına neden olur. Reperfüzyon, enflamatuar yanıtları tetikleyerek paradoksal olarak doku hasarını artırır (40).

Serbest Oksijen Radikalleri

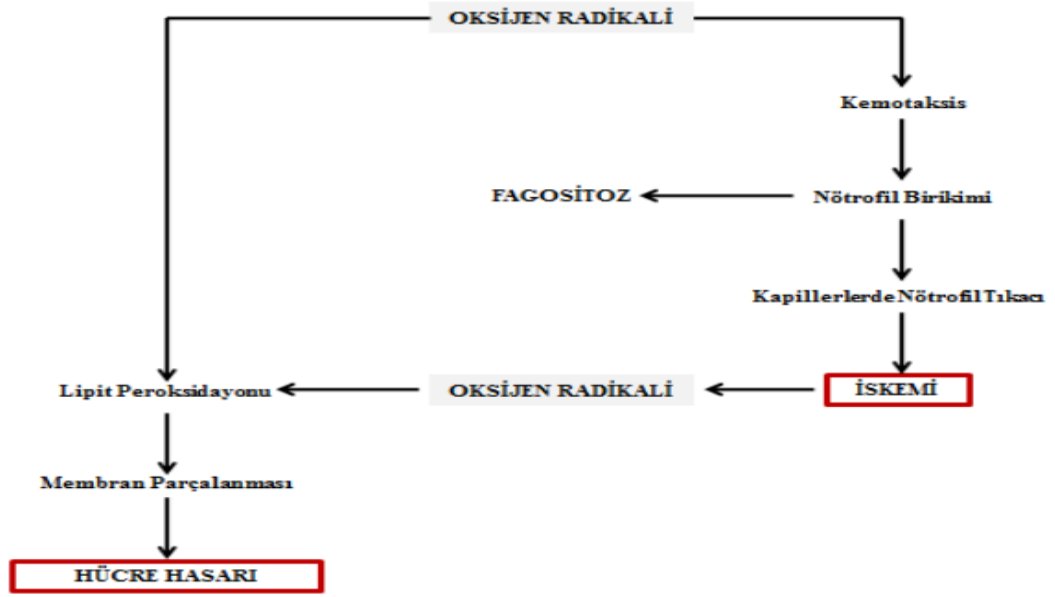
Reperfüzyonun sağlanması ile birlikte sitotoksik olaylar serisi başlar. Bu olayları başlatan faktörlerin en önemlisi serbest oksijen radikalleridir (41). Reperfüzyon sonucu dokuya kan ve O_2 sağlanır. Dokuda iskemi süresince biriken hipoksantin atılmaya çalışılır. Oksijen varlığında ksantinoksidaz enzimi aktive olarak serbest oksijen radikallerini oluşturur (42). Serbest oksijen radikali, SOD enzimi ile ve hidrojen peroksit(H_2O_2) ve O_2 'e dönüşür. H_2O_2 ise CAT enziminin etkisiyle su ve O_2 'ye çevrilir (11). Artan serbest oksijen radikalının başlattığı LP ve protein hasarı sonucu ile birlikte hücre fonksiyonları bozularak doku nekrozu ortaya çıkar (41). Serbest oksijen radikalleri hem dokuya doğrudan zarar verir hem de

polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) hasarlı dokuda birikmesine yol açar. Nötrofil ve monositler primer lizozomal granüllerinde bir hemoprotein (HEM) enzimi olan MPO içerirler. Nötrofiller dolaşımda bulunan PMNL'lerin % 90'ından fazlasını oluştururlar. Dokuya gelen aktive PMNL'ler MPO, elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimleri açığa çıkarırlar. Bu enzimler dokudaki hasarı arttırırken daha fazla radikal oluşmasına neden olurlar (11).



Şekil 8. İskemide pürin metabolizmasının gelişimi ve ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza çevrilmesi; reperfüzyonda oksijen radikalinin oluşumu (12).

Serbest oksijen radikalleri dokuda deoksiribonükleik asit (DNA), protein ve en çok da lipidlerle reaksiyona girerek yapılarını bozarlar. LP başladığında yeni serbest radikaller oluşturarak kısır döngüyü tetikler ve reperfüzyon hasarının diğer mediyatörü fosfolipaz A₂'i aktive eder (43). Fosfolipaz A₂ tarafından aktif hale getirilen lisofosfolipaz, trombosit aktive edici faktör ve araşidonik asit ile LP devam eder. LP sonucunda hidrokarbonlar, pentan ve LP belirleyicisi olarak da kullanılan son ürün Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS) veya malonildialdehit (MDA) açığa çıkar (43).



Şekil 9. Oksijen radikalının hücreye etkisi

Serbest Oksijen Radikalının Dokudaki Doğrudan Ve Dolaylı Etkileri (38)

Bir başka mekanizma, hidrolitik bir enzim olan fosfolipaz A₂'nin iskemik dönemde Ca⁺² etkisiyle aktive olarak hücre membranındaki yağ asitlerini parçalamasıdır (8). Fosfolipaz A₂'nin etkisiyle lesitinden lizolesitin, sefalinden lizosefalin, fosfatidilkolinden lizofosfatidilkolin meydana gelir (11). Fosfolipaz A₂ ayrıca araşidonik asit mekanizmasını aktive ederek prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini de uyarır. Lizolesitin, çok sitotoksik bir maddedir. Lizofosfatidilkolin normalde iskemiden sonra görülen intestinal geçirgenliği artırır (11).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda bir organ veya dokuya ait kan akışındaki bir düşüş, hipoksiye, bu durum laktik asit, hipoksantin ve lipid peroksit seviyelerinin yükselmesine neden olur. Lipid peroksidasyonundan sonra kan akışındaki artış, SOD, CAT ve GPx gibi enzimatik antioksidan savunma sistemleri tarafından elimine edilemeyen büyük miktarda oksijen türevli serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Paradoksik olarak, reperfüzyon, iskemik dokuda daha fazla hasara neden olur ve reperfüzyon hasarı olarak bilinir (8).

Over torsiyonunun cerrahi tedavisi, torsiyone olmuş segmentin detorsiyonunu içerir ve eğer torsiyon infarktüs öncesinde tanınırsa normal kan akımı geri kazanılabilir. Bununla birlikte, detorsiyonu takiben, yüksek miktarda oksijen türevli serbest radikallerin neden

olduğu reperfüzyon hasarı, ilk iskemiden daha fazla doku hasarına neden olur (8). Böylece reperfüzyon, over torsiyonunda over hasarı üzerinde büyük rol oynar. Dokuda oluşan İ/R hasarını azaltabilmek için çeşitli ilaçlar ve teknikler denenmiştir (8). Biz de bu çalışmamızda over torsiyonu modelinde, aşamalı detorsiyonun ve eş zamanlı hipotermi uygulamasının reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisini araştırdık.



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kuruluna sunulmuş, 28 Kasım 2017 tarihli ve 64583101/2017/121 sayılı proje olarak onaylanmıştır. Tüm çalışma Adnan Menderes Üniversitesi deney hayvanları araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Denekler

Çalışmada sabit oda ısısı ve nemlilikte 12 saat karanlık-12 saat aydınlık koşullarda tutulan 40 adet erişkin, ortalama ağırlığı 250 gr olan Wistar Albino Cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar randomize olarak beş gruba ayrıldı; Grup I (sham grubu), Grup II (kontrol grubu) ve Grup III (aşamalı detorsiyon), Grup IV (hipotermi), Grup V (aşamalı detorsiyon+hipotermi). Her bir grup ayrı ayrı kafeslerde izlenmiştir.

Anestezi

Denekler girişimden 12 saat önce aç bırakılmış, anestezi intramusküler enjeksiyon ile uygulanan 50 mg/kg ketamin ve 3 mg/kg ksilazin karışımı ile sağlanmıştır. Bu süreç içinde denekler kendiliğinden solumaya bırakılmışlardır.



Şekil 10. Anestezi uygulanan sıçan

Cerrahi Yöntem

Cerrahi işlem öncesi tüm deneklere aynı hazırlık uygulanmıştır. Bu amaçla kesi yapılacak batin bölgesi traş edilmiş, antiseptik uygulandıktan sonra cerrahi örtüler ile örtülerek aseptik ve uygun izole koşulların elde edilmesi sağlanmıştır. Orta hattan yapılan vertikal 2 cm'lik kesi ile overlere ulaşılmıştır.

Grup I'deki deneklere laparotomi yapıldıktan sonra sol over çıkarılıp başka işlem yapılmadan insizyon kapatılmıştır. 30 saat sonra sağ over çıkarılmıştır.

Grup II'deki deneklere laparotomi yapıldıktan sonra sol over çıkarılıp sağ over damar yapıları 1080 derece saatin tersi yönünde torsiyone edilerek iskemi sağlanıp batin yan duvarına tespitlenmiş ve insizyon kapatılmıştır. Over dokusu 30 saat süre ile iskemik bırakıldıktan sonra relaparotomi yapıp tam detorsiyon yapılmış ve reperfüzyon sağlanmış insizyon kapatılmıştır. Bir hafta sonra tekrar laparotomi yapıp sağ over çıkarılmıştır.

Grup III'deki deneklere laparotomi yapıldıktan sonra sol over çıkarılıp sağ over damar yapıları 1080 derece saatin tersi yönünde torsiyone edilerek iskemi sağlanmış ve batin yan duvarına tespitlenmiştir. İnsizyon kapatılmıştır. Relaparotomi yapıp over dokusu 30 saat süre ile iskemik bırakıldıktan sonra sağ over bir tam tur detorsiyone edilip 5 dakika beklenmiş ve bu işlem sağ over tam detorsiyone olana kadar 3 kez tekrarlanmıştır ve insizyon kapatılmıştır. Daha sonra 1 hafta beklenip tekrar laparotomi yapıp sağ over çıkarılmıştır.

Grup IV'deki deneklere laparotomi yapıldıktan sonra sol over çıkarılıp sağ over damar yapıları 1080 derece saatin tersi yönünde torsiyone edilerek iskemi sağlanmış ve batin yan duvarına tespitlenmiştir. İnsizyon kapatılmıştır. Over dokusu 30 saat süre ile iskemik bırakıldıktan sonra relaparotomi yapıp sağ over detorsiyona başlarken ve detorsiyon sonrasında toplam 20 dakika kadar olacak şekilde soğuk uygulama yapılmıştır. İnsizyon kapatılıp bir hafta beklenip tekrar laparotomi yapılarak sağ over çıkarılmıştır.

Grup V'deki deneklere laparotomi yapıldıktan sonra sol over çıkarılıp sağ over damar yapıları 1080 derece saatin tersi yönünde torsiyone edilerek iskemi sağlanmış ve batin yan duvarına tespitlenmiştir. İnsizyon kapatılmıştır. Over dokusu 30 saat süre ile iskemik bırakıldıktan sonra tekrar relaparotomi yapıp sağ over bir tam tur detorsiyone edilip 5 dakika

beklenirken soğuk uygulama yapılmıştır. Bu işlem sağ over tam detorsiyone olana kadar 3 kez tekrarlanıp batın kapatılmıştır. Daha sonra 1 hafta beklenip tekrar laparotomi yapıp sağ over çıkarılmıştır.

Tüm ratlar işlemin sonunda intrakardiyak kan örnekleri alınıp (1cc) İ/R hasarı göstergesi olan biyokimyasal parametrelere (MDA, GPx, CAT, SOD, MPO) bakılmıştır. Alınan sağ overin bir kısmı biyokimyasal incelemeler için labotaruvara gönderilmiş, kalan kısmı patolojik inceleme için %10 formaldehit solüsyona koyulup ayrılmıştır. İşlem sonunda tüm ratlara yüksek doz ketamin ile ötenazi uygulanmıştır.



Şekil 11. Laparotomi insizyonu

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik değerlendirme için ratlardan çıkarılan ovaryan dokular %10 'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 48 saat boyunca fikse edildi. Ardından solüsyondan çıkarılan dokular parafin bloklar içerisine gömüldü. Parafin bloklar 4-5 µm microtomlar kullanılarak kesildi ve preparatlar hazırlandı. Overlerden hazırlanan örnekler Hematoksilin&Eosin boyası ile boyandıktan sonra mikroskop altında x200 büyütme ile vasküler konjesyon, interstisyel ödem, hemoraji, lökosit infiltrasyonu açısından tek bir patolog tarafından değerlendirilip sonuçlar karşılaştırıldı (4).

GRADE 0: Normal

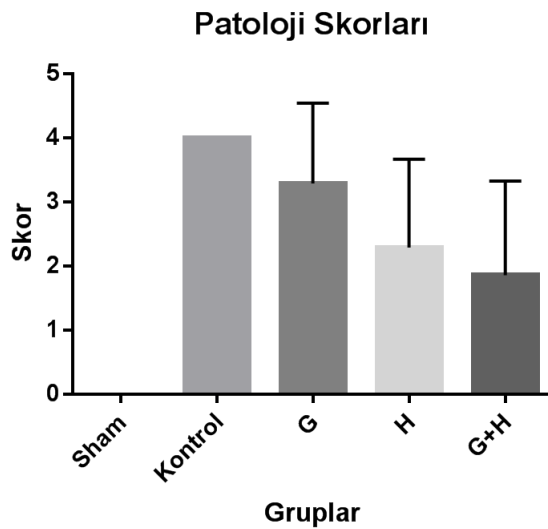
GRADE 1: Hafif ödem ve vaskülerkonjesyon

GRADE 2: Ödem ve vasküler konjesyon

GRADE 3: Ödem, vasküler konjesyon ve hemoraji

GRADE 4: Ödem, vasküler konjesyon, hemoraji ve lökosit infiltrasyonu

Tablo II. Grupların patoloji skorları



İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz için GraphpadPrism 6.07 istatistik programı kullanıldı. Oneway ANOVA, Dunnett's Multiple Comparisons Test yöntemi kullanıldı. Değerler ortalama M ve sapmalar, standart sapma SD değerleri olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ şeklindedir



BULGULAR

Çalışmaya alınan grupların; SOD, MPO, MDA, CAT, GPx değerleri Tablo 3'te sunuldu.

Tablo III. Serum ve over dokularının biyokimyasal sonuçları

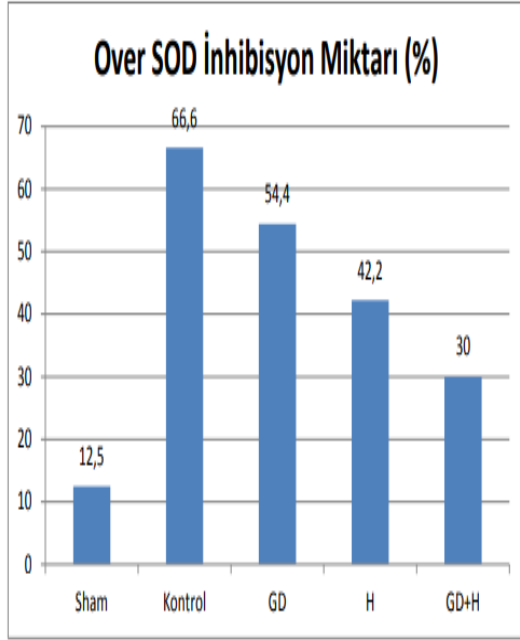
Serum ve Over dokularının biyokimyasal sonuçları										
	SOD (%)		MPO (mU/mL)		MDA (nmol/g doku)		CAT (mU/mL)		GPx (mU/mL)	
	OVER	SERUM	OVER	SERUM	OVER	SERUM	OVER	SERUM	OVER	SERUM
Kontrol	63,87±1,86	44,35±8,94	539,33±37,92	79,00±7,43	175,83±13,75	58,00±8,79	59,80±4,70	40,87±3,74	516,83±29,59	157,30±17,21
Sham	11,63±1,86*	7,98±2,05*	143,33±14,54*	32,83±6,94*	61,17±10,72*	14,50±4,64*	174,42±13,95*	79,69±11,68*	812,50±45,08*	290,17±13,17*
GD	54,88±6,06*	39,32±3,60 ^{ns}	402,33±45,17*	72,17±11,70 ^{ns}	154,50±8,80*	39,33±4,37*	114,65±15,31*	72,78±7,51*	690,83±18,47*	160,13±7,58 ^{ns}
H	44,57±3,94*	25,80±3,97*	315,67±39,88*	61,00±5,87*	134,83±11,20*	40,50±5,75*	109,62±8,50*	73,60±8,52*	686,83±56,13*	159,13±12,83 ^{ns}
GD+H	31,45±3,73*	22,10±1,31*	260,33±29,62*	58,00±6,39*	132,67±9,85*	35,83±6,65*	132,50±8,49*	66,27±5,22*	699,00±80,63*	166,32±11,89 ^{ns}
* P<0,05 Kontrol grubu ile kıyaslama sonucu. ^{ns} P>0,05 Kontrol grubu ile kıyaslama sonucu.										

Grupların antioksidan markerlar açısından değerlendirilmesi

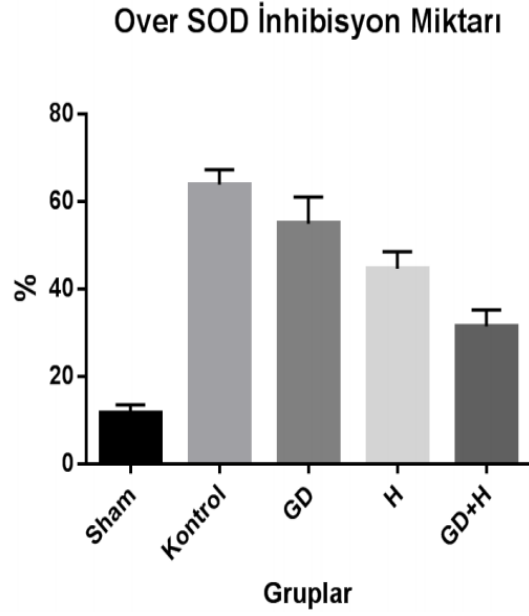
SOD açısından yapılan değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (p<0,05). En yüksek SOD inhibisyon düzeyinin kontrol grubunda (K), en düşük sham grubunda (S) sonra gradual+hipotermi (G+H) grubunda olduğu saptandı.

Tablo IV. Over SOD inhibisyon miktarı

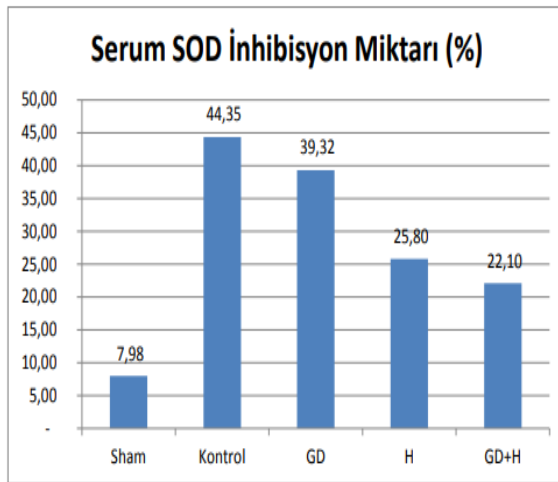
- sayısal veriler



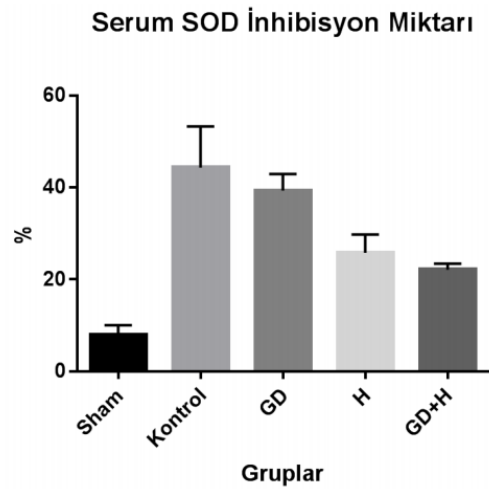
Tablo V. Over SOD inhibisyon miktarı (%)



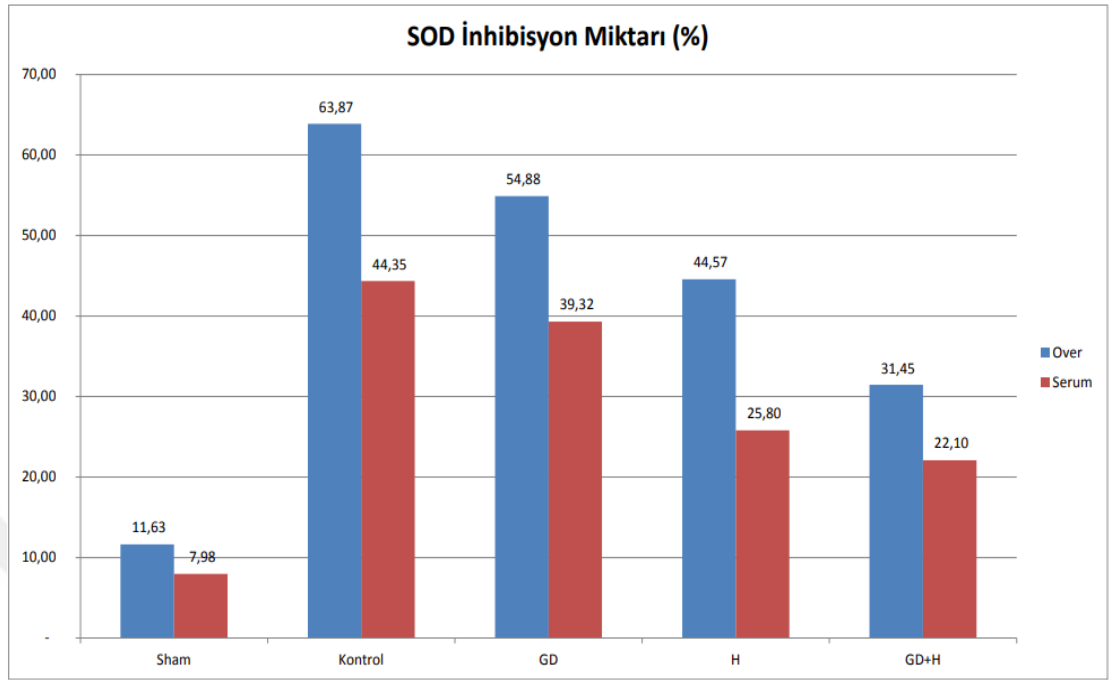
Tablo VI. Serum SOD inhibisyon miktarı sayısal veriler



TabloVII. Serum SOD inhibisyon miktarı(%) -



Tablo VIII. SOD inhibisyon miktarı yüzdeleri (Over+Serum)

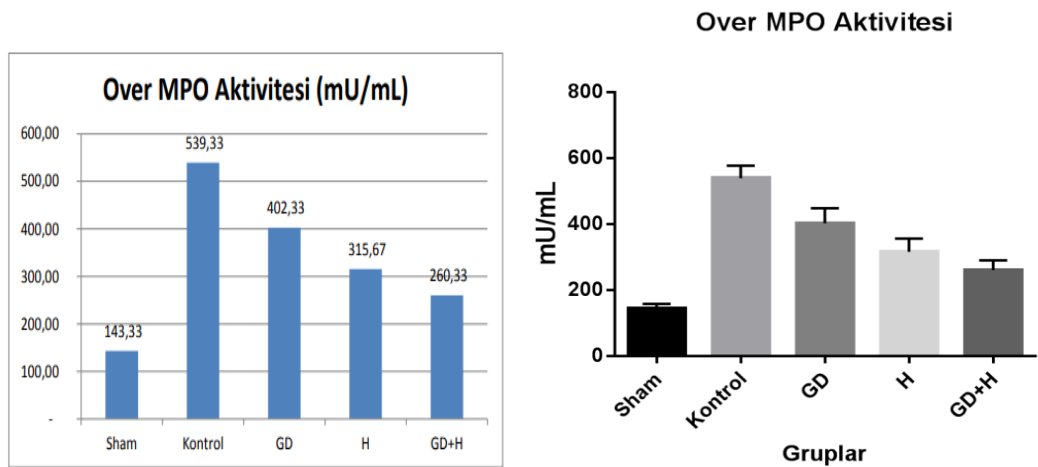


MPO açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptandı ($p<0,05$). En yüksek MPO aktivitesi düzeyinin K grubunda, en düşük S grubunda sonra gradual+hipotermi (G+H) grubunda olduğu saptandı.

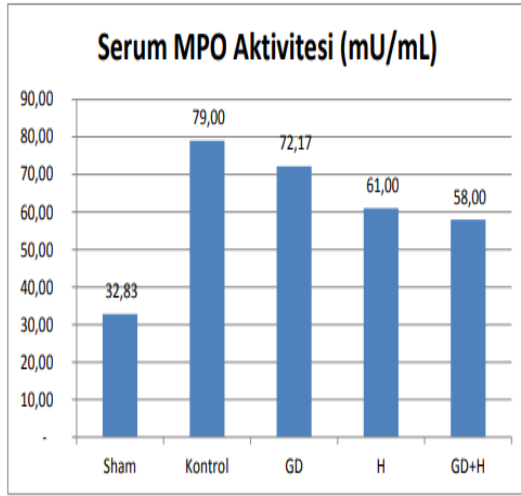
Tablo IX. Over MPO aktivitesi (mU/mL)

Tablo 1. Over MPO aktivitesi (mU/mL)

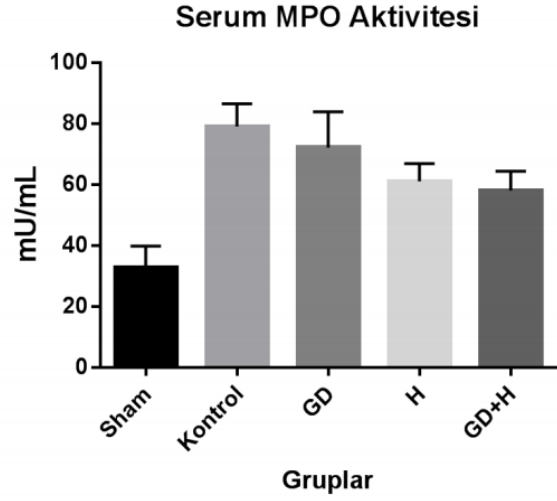
- sayısal veriler



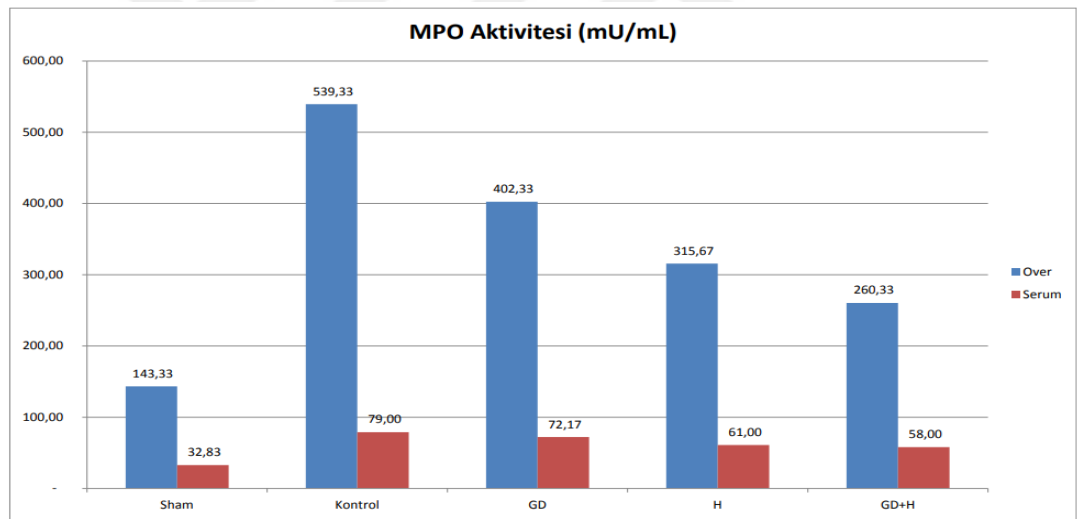
Tablo XI. Serum MPO aktivitesi (mU/mL)



Tablo XII. Serum MPO aktivitesi (mU/mL)



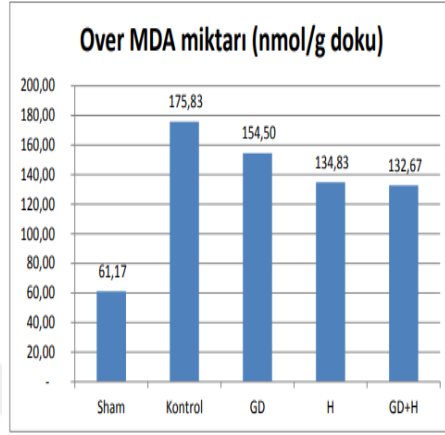
Tablo 3. MPO aktiviteleri (Over+Serum) (mU/mL)



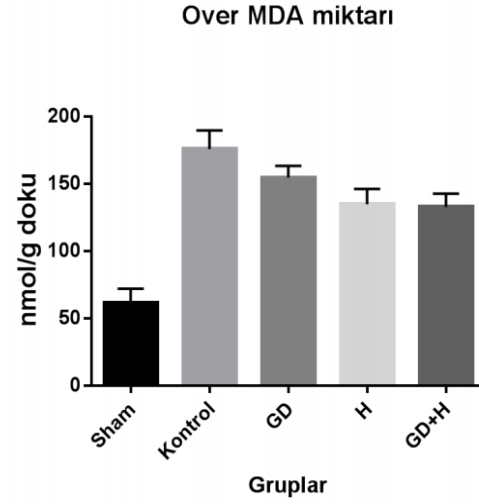
MDA açısından yapılan değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptandı ($p < 0,05$). En yüksek MDA miktarı düzeyinin K grubunda, en düşük S grubunda sonra G+H grubunda olduğu saptandı.

Tablo XIV. Over MDA miktarı (nmol/g doku)

- sayısal veriler

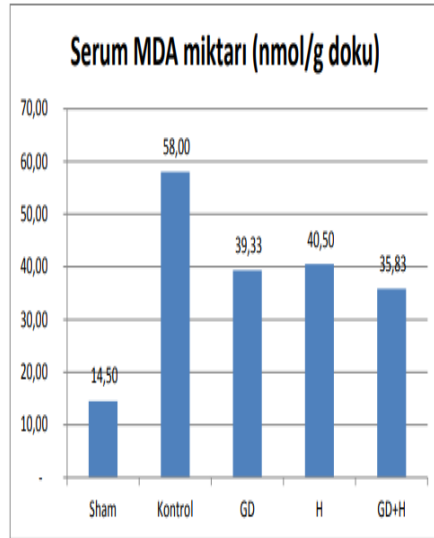


Tablo XV4. Over MDA miktarı (nmol/gdoku)

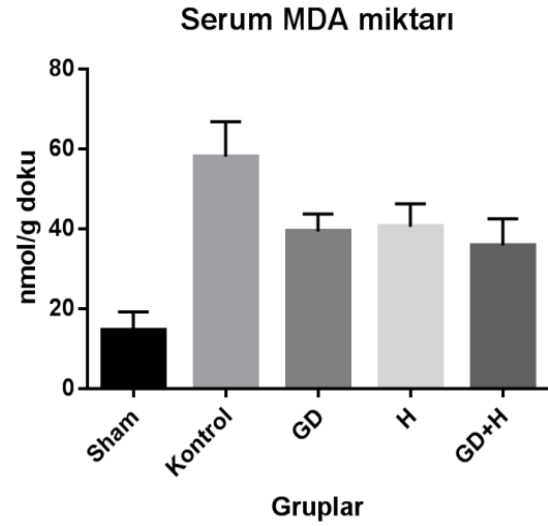


Tablo XVI. Serum MDA miktarı (nmol/g doku)

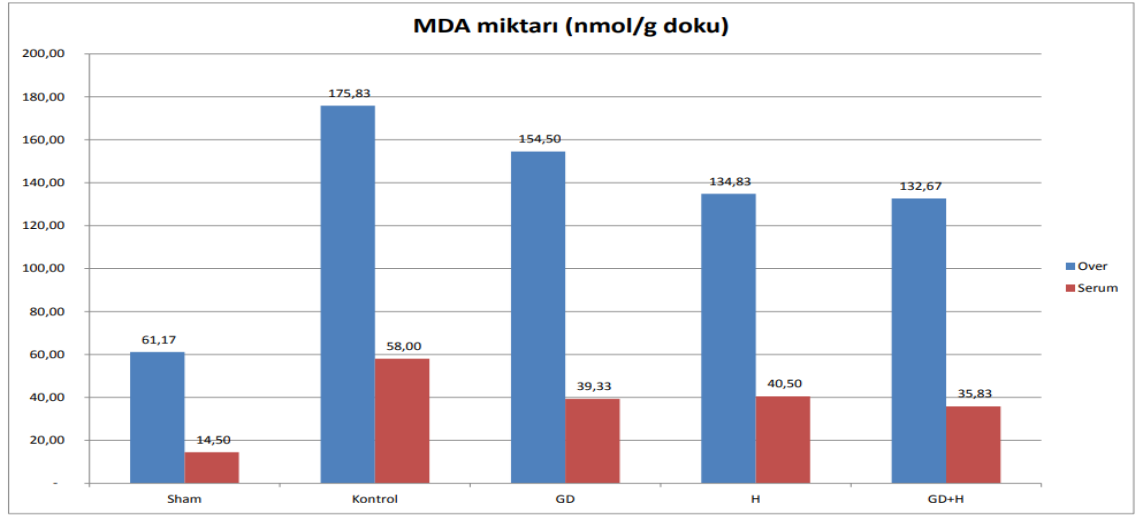
- sayısal veriler



Tablo XVII. Serum MDA miktarı (nmol/gdoku)



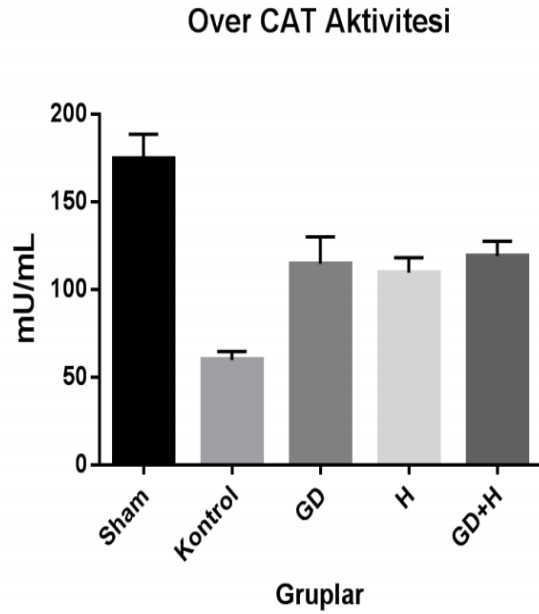
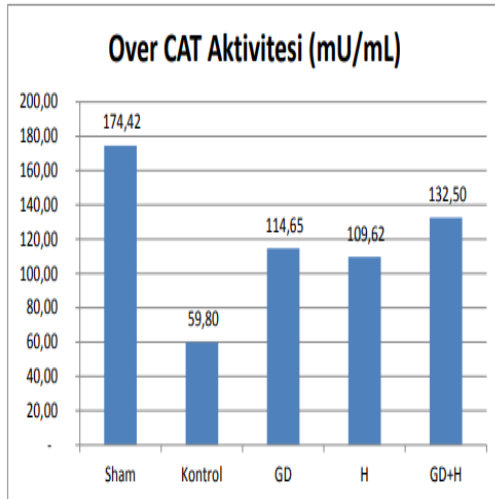
Tablo XVIII. MDA miktarları (Over+Serum) (nmol/g doku)



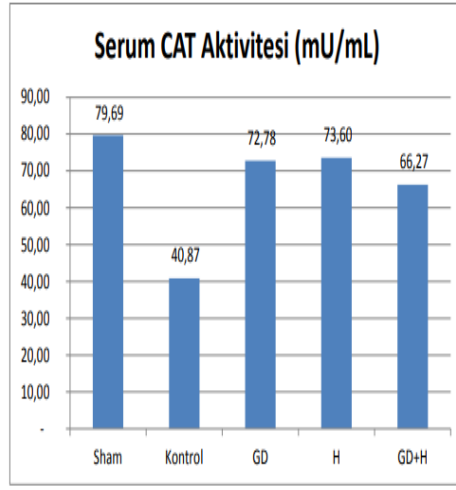
CAT açısından yapılan değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptandı ($p < 0,05$). En düşük CAT miktarı düzeyinin K grubunda, en yüksek S sonra G+H grubunda olduğu saptandı.

Tablo 5.Over CAT aktivitesi (mU/mL)

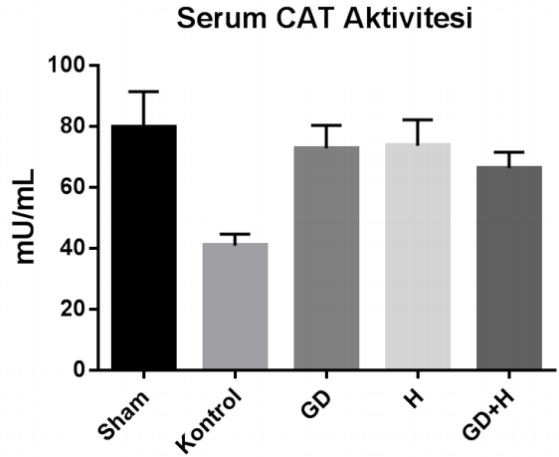
Tablo XX.Over CAT aktivitesi (mU/mL)



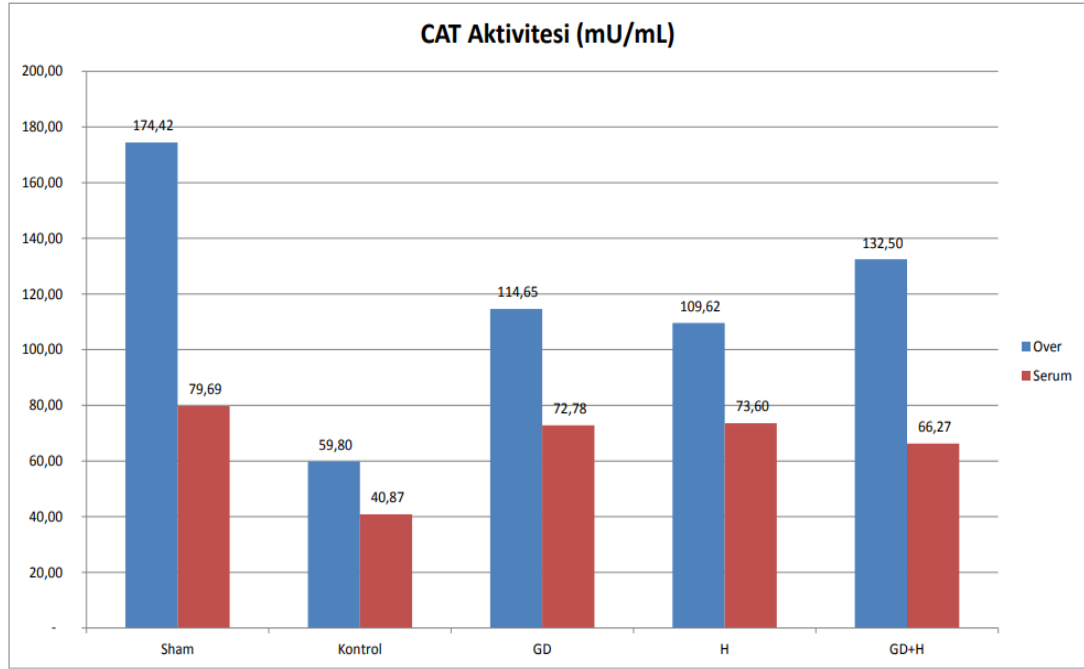
Tablo XXI. Serum CAT aktivitesi (mU/mL) sayısal veriler



Tablo XXII. Serum CAT aktivitesi (mU/mL) –

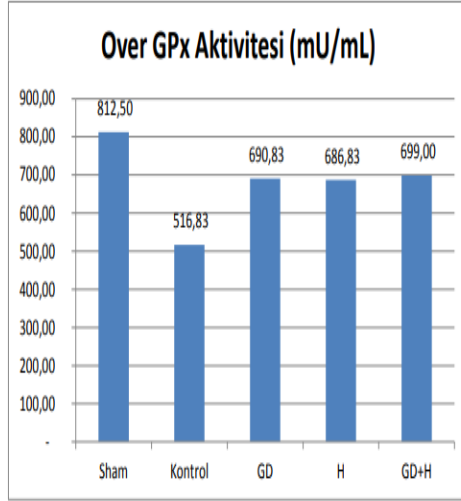


Tablo XXIII. CAT aktivitesi (Over+Serum) (mU/mL)

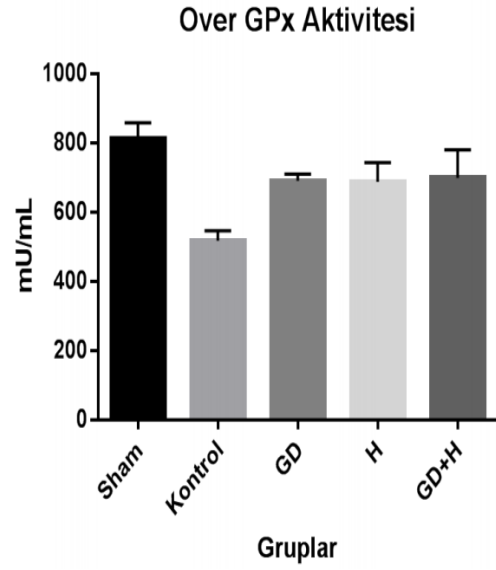


GPx açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptandı($p<0,05$). En düşük GPx miktarı düzeyinin K grubunda, en yüksek S grubunda sonra G+H grubunda olduğu saptandı.

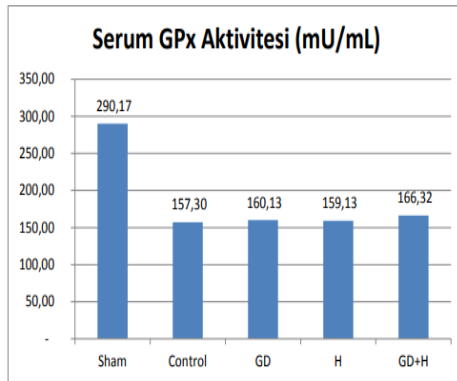
Tablo XXIV. Over GPx aktivitesi (mU/mL)
sayısal veriler



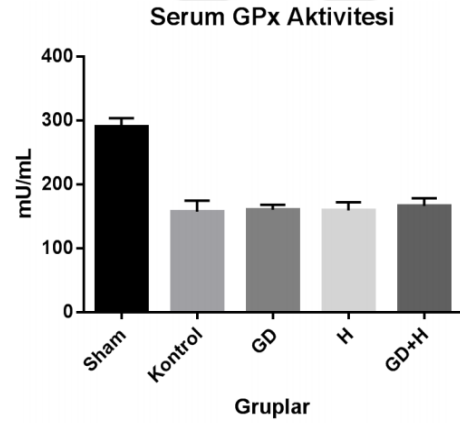
Tablo XXV. Over GPx aktivitesi (mU/mL) –



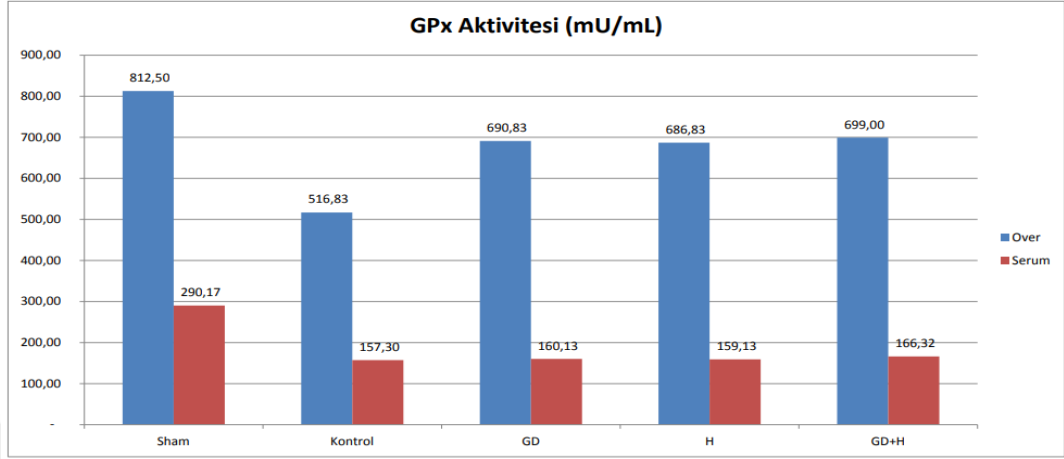
Tablo XXVI. Serum GPx aktivitesi (mU/mL)
– sayısal veriler



Tablo XXVII. Serum GPx aktivitesi (mU/mL)



Tablo XXVIII. GPx aktivitesi (Over+Serum) (mU/mL)



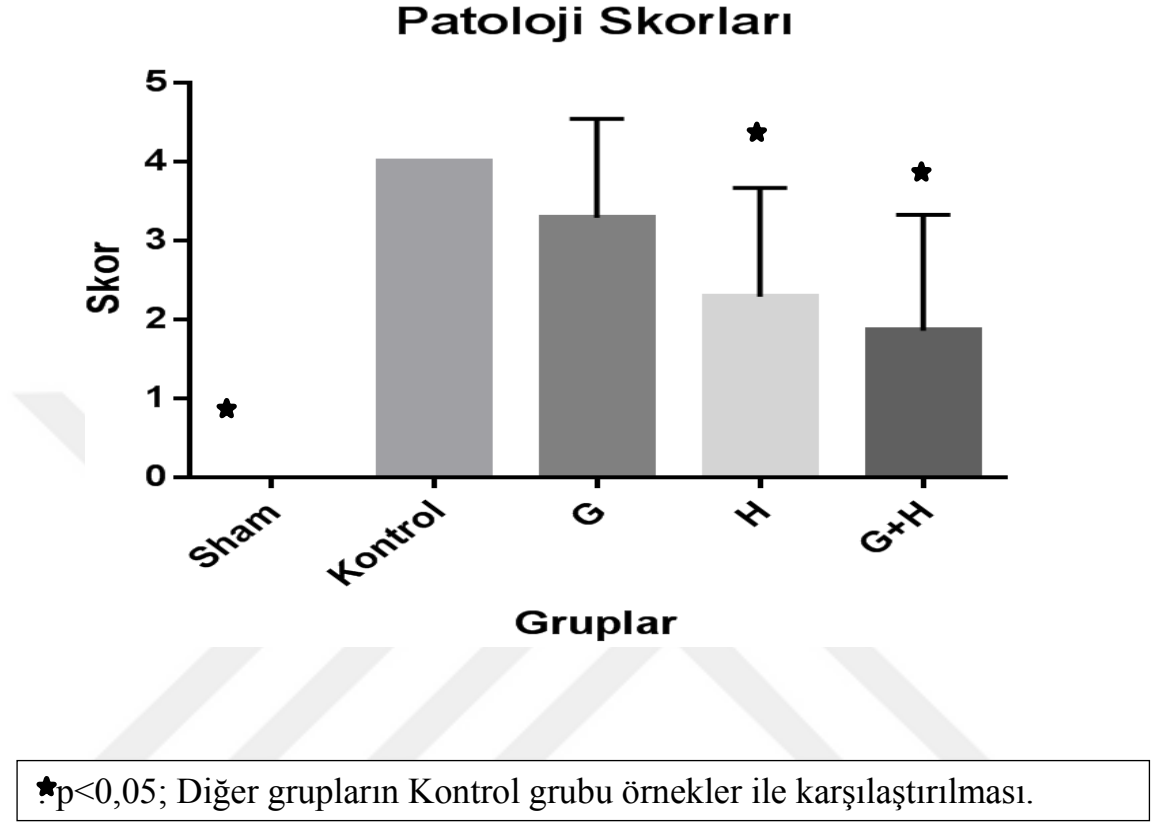
Histopatolojik hasar açısından gruplar değerlendirildiğinde;

Histopatolojik hasar açısından kullanılan vasküler konjesyon, hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve ödem parametreleri açısından yapılan değerlendirmede hipotermi (H) ve gradual+hipotermi (G+H) gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi.

Tablo XXIX. Gruplar arası histopatolojik hasar

SIÇAN	SHAM	KONTROL	GRADUAL	HİPOKSİ	HİPOKSİ+GRADUAL
1	0	4	1	2	1
2	0	4	4	1	4
3	0	4	4	4	1
4	0	4	4	4	4
5	0	4	4	3	1
6	0	4	4	1	1
7	0	1	4	1	1
8	0	4	2	4	4

Tablo XXX. Histopatolojik açıdan anlamlı çıkan gruplar



Tablo XXXI. Grupların patolojik açıdan değerlendirilmesi

Gruplardaki patoloji değerlendirme skor tablosu				
S	K	G	H	G+H
0,00±0,00	4,00±0,00	3,29±1,25	2,29±1,38	1,86±1,46
Değerler ortalama değer ve standart sapma ile verilmiştir.				

TARTIŞMA

İskemi terimi; obstrüksiyon nedeniyle arteriyel kan akımının bozulması sonucu dokuya yetersiz kan akımı olduğunu göstermek amacıyla ilk kez 19.yy başlarında kullanılmıştır. Birçok araştırmacı iskemiye bağlı oluşan bu organ hasarının getirdiği sağlık ve ekonomik yükü azaltabilmek için iskemiye bağlı doku hasarının altında yatan mekanizmalarını daha iyi anlamaya çalışmışlardır. Son 30 yılda, çok fazla bilgi toparlanmış ve iskemi sırasında ortaya çıkan sistemik olayların yanı sıra moleküler ve hücresele düzeyde de oluşan değişikliklerle ilgili birçok bilgi birikimi oluşturulmuştur. Reperfüzyonun paradoksik olarak daha fazla doku hasarı ve nekrozu indükleyebildiğini destekleyen birçok kanıt elde edilmiş ve bu da doku hasarını azaltmaya yönelik birçok tedavi şeklinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (40).

I/R hasarının önemli özellikleri; vasküler permeabilite artışı, mikrovasküler hasar, artan nötrofil infiltrasyonu, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin oluşumu ve doku hasarını kapsamaktadır (44). Hidrolitik bir enzim olan fosfolipaz A₂ iskemik dönemde Ca⁺² etkisiyle aktive olarak hücre membranındaki yağ asitlerini parçalar (8). Fosfolipaz A₂'nin etkisiyle lesitinden lizolesitin, sefalinden lizosefalin, fosfatidilkolinden lizofosfatidilkolin meydana gelir (11). Fosfolipaz A₂ ayrıca araşidonik asit mekanizmasını aktive ederek prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini de uyarır. Lizolesitin, çok sitotoksik bir maddedir (11).

İskeminin yegane tedavisi olan reperfüzyon, çok fazla serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak iskeminin dokuda yapmış olduğu hasarı artırır ve infarkt sahasının genişlemesine neden olur. Bu süreç "*reperfüzyon hasarı*" olarak adlandırılır. Reperfüzyon hasarı konusu ilk olarak 1970'lerde Buckberg ve daha sonraları Braunwald ve ark. tarafından ortaya atılmıştır (45). Reperfüzyonun zararlı etkilerinin büyük bir kısmı ilk anlarda oluşmaktadır ve direkt hücre ölümü ile ilgilidir.

Oksijen kaynaklı serbest radikaller reperfüzyondan sonra doku hasarının ana nedenlerinden biriye, serbest radikal üretiminin ani patlamasını önlemek ve böylece iskemik alandaki hasarı kontrol etmek mümkün olabilir. Ozkisacik S. ve arkadaşları over torsiyonunun sıçan modelinde overin kademeli detorsiyonunu yapmışlardır. Detorsiyonu, over

mezenterinde tek bir 360 derece detorsiyonun ardından 5 dakikalık bir bekleme süresi boyunca gerçekleştirmişler ve bu işleme tam detorsiyon elde edilinceye kadar devam etmişlerdir ve çalışmalarının sonucunda reperfüzyon hasarının ilk evresindeki ani serbest oksijen radikallerini ve sonuçta oluşan doku hasarını azaltmayı başarmışlardır (8).

Ovaryan vasküler pedikülün kendi ekseninde torsiyonu arteriyel kan akımının azalması ile venöz ve lenfatik konjesyone neden olur (46). Ovaryan iskemisi olarak tanımlanan bu durum over boyutunda artış, hemoraji ve venöz konjesyon ile karakterizedir. Torsiyona bağlı olarak kan akımının azalması ovaryan dokuda laktik asit, hipoksantin ve lipid peroksit düzeyinde artışa neden olur (47). Günümüzde fertilitenin korunması amacıyla hastalarda nekrotik görünümde ovaryan doku görülse dahi ooforektomi yapılmayıp sadece detorsiyon yapılmaktadır (48). Ovaryan detorsiyon uygulanan olgularda reperfüzyona sekonder dokudaki oksijen konsantrasyonu artar. Artan oksijen, iskemik dokudaki hipoksantin ve ksantinoksidaz ile tepkimeye girer. Sonuçta doku hasarına yol açan serbest oksijen radikallerinin oluşumu tetiklenir. Artmış serbest oksijen radikallerinin üretimi; hücre membranı ve mitokondriyal lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak iskemik dokudaki hasarın daha da artmasına neden olur (49). İ/R hasarı olarak adlandırılan bu durum iskemiden daha fazla doku hasarının oluşumuna neden olur (50).

Reperfüzyon hasarı iki aşamada gerçekleşir. İlk faz reperfüzyondan hemen sonra gerçekleşir ve birkaç saat sürer. İkinci aşama daha uzun süre boyunca gerçekleşir. Geri dönüşümsüz doku hasarı inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu ve makrofaj birikimi ile ilişkilidir (8). Eğer oksijen kaynaklı serbest radikaller reperfüzyondan sonra doku hasarının ana nedenlerinden biriye serbest radikal üretiminin ani patlamasını önlemek ve böylece iskemik alandaki hasarı kontrol etmek mümkün olabilir (8). Buradan yola çıkarak çalışmamızda sıçanlarda over torsiyonunda aşamalı detorsiyon ve hipoterminin iskemik reperfüzyon hasarında azaltıcı etkisini araştırdık.

Bir organ veya dokuya gelen kan akımı azaldığında etkilenen dokuda hipoksi gelişir. Hipoksi ise dokuda laktik asit, hipoksantin ve LP düzeylerinin yükselmesine neden olur. Oluşan bu iskemik sonrası dokuya olan kan akımı tekrar sağlandığında ise, dokuda SOD, CAT, GPx gibi enzimatik antioksidan savunma sistemleri ile ortadan kaldırılamayacak kadar büyük miktarlarda oksijen kaynaklı serbest radikaller oluşur. Tüm bunların sonucunda reperfüzyon

sırasında dokuda, iskemide oluşandan daha fazla hasar oluşur ve bu durum “*reperfüzyon hasarı*” olarak bilinir (8).

Hücrede ve dokuda oluşan hasarın miktarı hem hipoksinin şiddetinden hem de süresinden etkilenir. Bu bilgi doğrultusunda, tüm güncel tedavi yaklaşımlarının temelini en kısa zamanda iskemik kalan dokuya olan kan akışının sağlanması oluşturmaktadır. Ancak tüm organlar iskemiye eşit duyarlılık göstermemektedir. Reperfüzyon; hücre metabolizmasını desteklemek, hücresel metabolizmanın potansiyel yan etkilerini ortadan kaldırmak, oksijen ve besinlerin yeniden sağlanması için gerekli olsa da iskemiye bağlı yaralanmayı sürdüren patojenik süreçleri ortaya çıkarabilir. Kan dolaşımıyla revaskülarize dokudan alınan kan, uzak organlara ulaşır ve mediyatör salınımının bir sonucu olarak da uzak organlarda doku yaralanmasına neden olabilir (40).

İskemi sırasında dokuda anaerobik metabolizma gerçekleşir. Bu anaerobik metabolizma sonucu hücre pH'ı düşer. Hücreler bu asidozu tamponlayabilmek için Na^+ iyonu üretirken H^+ iyonunu atar. İskemi aktif Ca^{2+} akışını da azaltarak kalsiyumun geri alımını sınırlar ve böylece hücrede kalsiyum aşırı miktarda birikmeye başlar. Bu değişikliklere mitokondriyal membran potansiyelini dağıtan ve ATP üretimini daha da bozan mitokondriyal geçirgenlik geçişi (MPT) deliğinin açılması eşlik eder. Bu değişiklikler sonucu oluşacak olan doku hasarının derecesi, kanlanmadaki bozulma ve iskemik periyodun süresine bağlıdır (8).

Reperfüzyonun sağlanması ile birlikte dokuya kan ve O_2 sağlanır ve bir takım sitotoksik olaylar serisi başlar. Bu olayları başlatan faktörlerin en önemlisi serbest oksijen radikalleridir (41). Dokuda iskemi süresince biriken hipoksantin oksijen varlığında ksantin oksidaz enzimi ile serbest oksijen radikallerini oluşturur (42). Oluşan bu serbest oksijen radikalleri LP'ü başlatır ve protein hasarı sonucu ile birlikte hücre fonksiyonlarını bozarak doku nekrozuna neden olur (41). Serbest oksijen radikalleri hem dokuya doğrudan zarar verir hem de PMNL'nin hasarlı dokuda birikmesine yol açarak dolaylı yoldan zarar verir. Oluşan serbest oksijen radikalleri, SOD enzimi ile H_2O_2 ve O_2 'e dönüştürülerek dokudan uzaklaştırılmaya çalışılır. Bu sırada ara ürün olarak oluşan H_2O_2 ise CAT enziminin etkisiyle su ve O_2 'e çevrilir (11). Böylece doku serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden bir miktar korunmuş olur.

İ/R sırasında oluşan oksijen kaynaklı serbest radikaller dokularda açığa çıkar ve SOD, CAT ve GPx gibi enzimatik antioksidan savunma sistemleri tarafından temizlenir (8). İskemik dokuda oksidanlara bağlı olarak iskemi süresince glutatyon miktarının azaldığı ve SOD, CAT ve GPx gibi enzimlerin inaktivasyonunun hızlandığı ve buna bağlı olarak hücrelerin reperfüzyon sırasında hızla oluşan oksijen radikallerinin etkisine daha duyarlı hale geldiği rapor edilmiştir (51).

SOD, süperoksit O_2 'e spesifik bir serbest oksijen radikal (SOR) temizleyicisidir ve süperoksit radikalini, H_2O_2 ile moleküler oksijene çevirir. Dolayısıyla serbest oksijen radikal birikimini ve LP başlamasını önler (52). Çalışmamızda doku SOD inhibisyon değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. S grubundan sonra en düşük değer G+H grubunda görülmüş olup en yüksek değer kontrol grubunda saptanmıştır. Dokudaki serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında aktif rolü olan SOD'un inhibisyonunu sağlayan SOD inhibisyon değerinin yüksek çıkması, dokudaki SOD'un elimine edilip aktif çalışmasına izin verilmediğini göstermektedir. Böylece, aktif olarak enzimatik tepkiye giren SOD miktarı en yüksek olarak, SOD inhibisyon değeri en düşük olan S grubunda saptanmıştır. Bunu takip eden en düşük grup ise G+H grubudur. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).

Katalaz enzimi vücutta doğal olarak oluşan bir metalloproteindir. İn-vivo olarak SOD ile kombine bir şekilde etki eder ve SOD tarafından oluşturulan H_2O_2 'i su ve oksijene çevirerek dokunun serbest oksijen radikallerinden temizlenmesini sağlar (53). Bhalodia ve arkadaşları renal arter oklüzyonu ile gerçekleştirdikleri İ/R deneysel çalışmasında, İ/R grubunda MDA, BUN ve kreatinin seviyesinin yükseldiğini, SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin azaldığını ve doku hasarının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (54). Çalışmamızda ise CAT değeri en düşük K grubunda görülürken, en yüksek S ikinci olarak G+H grubunda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Glutatyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunup H_2O_2 'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Böylece H_2O_2 'den OH 'nin oluşmasını engeller (55). GPx'ın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması (oksijenlenme) sırasında serbest radikal etkisi ile fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. GPx eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (56).

Çalışmamızda ise GPx değeri en düşük kontrol grubunda görülürken en yüksek S ikinci olarakta G+H grubunda görüldü. Dolayısıyla hem SOD, hem CAT, hem de GPx değerlerinin çalışma grubumuzda yüksek olması bize dokunun İ/R hasarından korunmuş olduğunu düşündürdü.

Nötrofil ve monositler primer lizozomal granüllerinde bir hemoprotein (HEM) enzimi olan MPO içerirler. Nötrofiller dolaşımda bulunan PMNL'lerin % 90'ından fazlasını oluştururlar. Dokuya gelen aktive PMNL'ler MPO, elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimleri açığa çıkarırlar. Bu enzimler dokudaki hasarı arttırırken daha fazla radikal oluşmasına neden olurlar (11). I/R hasarı sürecinde, aktive edilmiş nötrofiller inflamasyonun olduğu bölgeye göç ederler ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu, açığa çıkması ve MPO gibi bazı toksik enzimlerin salınması vasıtasıyla doku hasarını artırırlar (57). Yıldız ve ark.'nın sıçanlarda CAPE'in deneysel intestinal I/R hasarı üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, doku MPO aktivitelerini, I/R yapılan grup ile I/R yapıp çözücü madde etanol verilen grupta, S grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (58). Çalışmamızda ise MPO değeri en düşük S grubunda, sonra G+H grubunda saptanmış olup en yüksek K grubunda gözlenmiştir. Değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Yine dokuyu İ/R hasarına karşı koruyucu etkisi olan bu parametrenin çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek olması dokunun bu grupta kontrol grubuna göre hasardan korunduğunu düşündürdü.

Serbest oksijen radikalleri dokuda deoksiribonükleikasit (DNA), protein ve en çokta lipidlerle reaksiyona girerek yapılarını bozarlar. LP başladığında yeni serbest radikaller oluşturarak kısır döngüyü tetikler ve reperfüzyon hasarının diğer mediyatörü fosfolipaz A₂'yi aktive eder (43). Fosfolipaz A₂ tarafından aktif hale getirilen lisofosfolipaz, trombosit aktive edici faktör ve araşidonik asit ile LP devam eder. Lipid peroksidasyonu sonucunda hidrokarbonlar, pentan ve lipid peroksidasyonu belirleyicisi olarak da kullanılan son ürün Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS) veya MDA açığa çıkar (43).

Serbest oksijen radikallerinin en zararlı etkisi lipid peroksidasyonudur. Hücre membranları, poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipitlerden oluşmaktadır (14). Serbest oksijen radikalleri yapısal ve fonksiyonel hücre hasarı ile sonuçlanan lipid peroksidasyonunu artırarak hücre ölümüne neden olur. Lipid peroksidasyonu, lipid molekülünde iki doymamış bağ

arasında bulunan bir metilen grubundan H atomunun uzaklaştırılması ile başlayan kompleks bir süreçtir. Bu olay sonucunda, oksijen varlığında lipid peroksitleri veya hidroksiperoksitleri oluşturan karbon merkezli lipid serbest oksijen radikali meydana gelir. Bu karbon kökenli lipid radikallerin daha da bozulması ile rölatif olarak daha stabil olan son ürün, MDA oluşur. MDA, lipid peroksidasyonu göstergesi olarak kullanılabilir (59). Çalışmamızın sonucunda doku MDA düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir. S grubunun MDA değerlerinin diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha düşük olması; doku MDA düzeylerinin İ/R hasarı ile birlikte yükseldiğini ve lipid peroksidasyonu için önemli bir ölçüt olduğunu göstermiştir. G+H grubunda da MDA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır ($p<0.05$). MDA değerinin çalışma grubunda anlamlı düşük olması nedeniyle serbest oksijen radikallerinin dokuya olan hasarlayıcı etkisinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında minimal olduğunu düşündük.

Histopatolojik hasar açısından kullanılan vasküler konjesyon, hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve ödem parametreleri açısından yapılan değerlendirmede H ve gradual+hipotermi (G+H) gruplarında doku hasarının oldukça düşük olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel olarak K grubu ile aralarında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

Tüm parametreler değerlendirildiğinde hem biyokimyasal hem de histopatolojik değerler hem H, hem de G+H grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak farklı bulunmuş ve dokunun İ/R hasarından korunduğu yönünde çıkmıştır. H ve G+H grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise G+H grubundan elde edilen hem biyokimyasal hem de histopatolojik bulgular daha iyi bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Sonuç olarak; over detorsiyonunda reperfüzyon hasarından korunmak için hipotermi+ aşamalı detorsiyon yöntemlerini uyguladık ve hipotermi+aşamalı detorsiyonun reperfüzyon hasarından koruyucu etkisini gösterdik. Bu yöntem klinikte de çok rahatlıkla uygulanabilir bir teknik gibi görünmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda ya da başka iskemik patolojik durumlarda da kolaylıkla uygulanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunu destekleyecek daha fazla çalışmaya gerek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Melcer Y, Maymon R, Pekar-Zlotin M, Pansky M, Smorgick N
Clinical and sonographic predictors of adnexal torsion in pediatric and adolescent patients. *J Pediatr Surg*. 2018 Jul;53(7):1396-1398
2. Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, Wheeler JM
The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model.
3. Bayer AI, Wiskind AK (1994) Adnexal torsion: can the adnexa be saved? *Am J Obstet Gynecol* 171:1506–1511.
4. Celik O, Turkoz Y, Hascalik S Hascalik M, Cigremis Y, Mızrak B, Yologlu Saim (2004) The protective effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia–reperfusion injury in rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 117:183–188.
5. Chen M, Chen CD, Yang YS (2001) Torsion of the previously normal uterine adnexa. Evaluation of the correlation between the pathological changes and the clinical characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:58–61.
6. Akgür FM, Kiliç K, Aktuğ T (1993) Reperfusion injury after detorsion of unilateral testicular torsion. *Urol Res* 21:395–399.
7. Liu X, Chen H, Zhan B et al (2007) Attenuation of reperfusion injury by renal ischemic preconditioning: the role of NO. *Biochem Biophys Res Commun* 359:628–634.
8. Ozkisacik S, Yazici M, Gursoy H, Culhaci N. Does gradual detorsion protect the ovary against ischemia-reperfusion injury in rats? *Pediatr Surg Int*. 2014 Apr;30(4):437-40.
9. Ngo, A.V., Otjen, J.P., Parisi, M.T., Ferguson MR, Otto RK, Stanescu AL
Pediatric ovarian torsion: a pictorial review. *Pediatr Radiol*. 2015;45:1845–1855.
10. Yener N., Tuncel M., Kadın Genital Sistem Anatomisi, Temel Anatomi (Cumhur M.), Ankara, METU pres, 281-284, 2001.

11. Otamiri T Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery*. 1989 May;105(5):593-7.
12. Seyama A. The role of oxygen derived free radicals and the effect of free radical scavengers on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Surg Today* 1993;23:1060-7.
Abstract .
13. Azeredo MA, Azeredo LA, Eleuthério EC, Schanaider A. Propofol and N-.
14. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM ve ark. An analysis of responses to .
15. Oldner A, Konrad D. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2185-93. .
16. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A ve ark. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 2005;33:135-42.
17. Naveen Poonai, MD, Caroline Poonai, BSc, Rodrick Lim, MD, and Tim Lynch, MD Pediatric ovarian torsion: case series and review of the literature, *Can J Surg*. 2013 Apr; 56(2): 103–108.
18. Focseneanu, M.A., Omurtag, K., Ratts, V.S. et al, The auto-amputated adnexa: a review of findings in a pediatric population. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26:305–313.
19. Geimanaite, L., Trainavicius, K. Ovarian torsion in children: management and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1946–1953.
20. Cass, D.L. Ovarian torsion. *Semin Pediatr Surg*. 2005;14:86–92.
21. Lourenco, A.P., Swenson, D., Tubbs, R.J. et al, Ovarian and tubal torsion: imaging findings on US, CT, and MRI. *Emerg Radiol*. 2014;21:179–187.
22. Nichols, D.H., Julian, P.J. Torsion of the adnexa. *Clin Obstet Gynecol*. 1985;28:375–380.

23. Rha, S.E., Byun, J.Y., Jung, S.E. et al, CT and MR imaging features of adnexal torsion. *Radiographics*. 2002;22:283–294.
24. Sasaki, K.J., Miller, C.E. Adnexal torsion: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:196–202.
25. Gerscovich, E.O., Corwin, M.T., Sekhon, S. et al, Sonographic appearance of adnexal torsion, correlation with other imaging modalities, and clinical history. *Ultrasound Q*. 2014;30:49–55.
26. Yildiz, A., Erginel, B., Akin, M. et al, A retrospective review of the adnexal outcome after detorsion in premenarchal girls. *Afr J Paediatr Surg*. 2014;11:304–307.
27. Erikci, V.S., Hosgor, M. Isolated salpingeal torsion in children: a case series and review of the literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20:75–78.
28. Navve, D., HersHKovitz, R., Zetounie, E. et al, Medial or lateral location of the whirlpool sign in adnexal torsion: clinical importance. *J Ultrasound Med*. 2013;32:1631–1634.
29. Appelbaum, H., Abraham, C., Choi-Rosen, J. et al, Key clinical predictors in the early diagnosis of adnexal torsion in children. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26:167–170.
30. Over Torsiyonu ve Cerrahi Tedavisi: Tersiyer Bir Merkezin 5 Yıllık Deneyimi
Ovarian Torsion and Surgical Treatment: Five-year's Experience of a Tertiary Center Taner GÜNAY1 , Oğuz Devrim YARDIMCI1 , Meryem HOCAOĞLU1 , Ergül DEMİRÇİVİ BÖR1 , Gamze ERDEM1 1.
31. Santos, X.M., Cass, D.L., Dietrich, J.E. Outcome following detorsion of torted adnexa in children. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:136–138.
32. Poonai, N., Poonai, C., Lim, R. et al, Pediatric ovarian torsion: case series and review of the literature. *Can J Surg*. 2013;56:103–108.

33. Wang, J.H., Wu, D.H., Jin, H. et al, Predominant etiology of adnexal torsion and ovarian outcome after detorsion in premenarchal girls. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20:298–301.
34. Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, et al. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod* 2003;18[12]:2599–602.
35. Weitzman, V.N., DiLuigi, A.J., Maier, D.B. et al, Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril.* 2008;90:2018.e1-3.
36. Fuchs, N., Smorgick, N., Tovbin, Y. et al, Oophoropexy to prevent adnexal torsion: how, when, and for whom?. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:205–208.
37. Abes, M., Sarihan, H. Oophoropexy in children with ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg.* 2004;14:168–171.
38. Damewood, M.D., Hesla, H.S., Lowen, M. et al, Induction of ovulation and pregnancy following lateral oophoropexy for Hodgkin's disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 1990;33:369–371.
39. Simsek, E., Kilicdag, E., Kalayci, H. et al, Repeated ovariopexy failure in recurrent adnexal torsion: combined approach and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:305–308.
40. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury, *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317.
41. Udassin R, Vromen A, Haskell Y. The time sequence of injury and recovery following transient reversible intestinal ischemia. *J Surg Res.* 1994 Mar;56(3):221-5.
42. Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest.* 1988 Dec;82(6):2045-55

43. Topaloğlu Ü, Güran M, Odabaşı M, Karadağ N ve ark. İnce barsaklarda mezenter arter iskemisine bağlı iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine PGE2' nin etkisi. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi 1997;3:258-64.

44. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2003;167(4):490-511.

45. Follette DM, Fey K, Buckberg GD, Helly JJ Jr, Steed DL, Foglia RP, et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82(2):221-38. 9. Braunwald E, Kloner RA.

46. Abali R, Tasdemir N, Yuksel MA, et al. Protective effect of infliximab on ischemia/reperfusion injury in a rat ovary model: biochemical and histopathologic evaluation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;171:353-357.

47. 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.

48. Sayyah-Melli M, Rashidi MR, Kaseb-Ganeh M, et al. The effect of erythropoietin against oxidative damage associated with reperfusion following ovarian detorsion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;162:182-186.

49. Yılmaz H, Sahin S, Sayar N, et al. Effects of folic acid and Nacetylcysteine on plasma homocysteine levels and endothelial function in patients with coronary artery disease. Acta Cardiol 2007;62:579-585.

50. Kara M, Daglioglu YK, Kuyucu Y, et al. The effect of edaravone on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;162:197-202.).

51. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. Am J Med 2000; 109: 655-678.

52. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Eng J Med 1985, 312:159-63.

53. Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury. *Free Radic Res Common* 1989;5:315-18.

54. Bhalodia Y, Kanzariya N, Patel R, et al. Renoprotective activity of benincasa cerifera fruit extract on ischemia/reperfusioninduced renal damage in rat. *Iran J Kidney Dis* 2009;3:80-85.

55. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy. Chapter 1: 1-37. 2011.

56. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005;16: 577-586.

57. Mallick IH, Yang W, Winslet WC, Seifalian AM. Ischemia–Reperfusion Injury of the Intestine and Protective Strategies Against Injury. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1359–.

58. Yıldız Y, Serter M, Ek RO, Ergin K, Çeçen S, Demir EM, Yenisey Ç. Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Dig Dis Sci* 2008; 54(4):738-44.

59. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984;222:1-15.