

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**  
**ANABİLİM DALI**

**RAT OVER TORSİYON-DETORSİYON MODELİNDE**  
**N-ASETİLSİSTEİNİN ASPROSİN İMMÜNOREAKTİVİTESİ**  
**ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gülay BULU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Alpaslan AKYOL**

**ELAĞIĞ**

**2019**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Remzi ATILGAN.

Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden "Uzmanlık Tezi" olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Alpaslan AKYOL

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç.Dr. Remzi.....ATILGAN.....

Doç.Dr. Alpaslan AKYOL.....

Dr. Öğr. Üyesi Seluk KAPLAN.....

.....

.....



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, cerrahinin temel ilkelerini bizlere öğreten, her konuda bizlere destek olan değerli hocalarım; Doç. Dr. Alpaslan AKYOL, Doç. Dr. Remzi ATILGAN, Doç. Dr. Burçin KAVAK, Doç. Dr. Ebru KAVAK, Doç. Dr. Şehmus PALA, Dr. Öğretim Üyesi Melike ASLAN, Dr. Öğretim Üyesi Şeyda YAVUZKIR'a,

Tezimin kurgulanmasında ve hazırlanmasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU'na,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım ve kliniğimizin kıymetli hemşire, sekreter ve personel ekibine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve daima yanımda olan annem, babam ve kıymetli kardeşlerime,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Aykut BULU ve canım kızım Elif Nisa BULU'ya

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülay BULU

## ÖZET

### RAT OVER TORSİYON-DETORSİYON MODELİNDE N- ASETİLSİSTEİNİN ASPROSİN İMMÜNOREAKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada torsiyon-detorsiyon modeli oluşturulan ratlarda, antioksidan bir madde olan N-asetilsisteinin (NAS) over rezervine etkisi araştırılmıştır ve asprosin düzeyleri incelenmiştir.

Deneyssel çalışmamız için 35 adet dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar 5 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna sadece laparotomi uygulandı. Sham grubuna ovaryan suture atıldı. NAS grubuna laparotomiden 30 dakika önce intraperitoneal (İP) tek doz NAS 100 mg/kg/gün verildi. Torsiyon-detorsiyon grubunda overler 3 saatlik torsiyon edilip sonra 3 saat detorsiyonda bırakıldı. Torsiyon-detorsiyon+NAS grubunda overler torsiyon-detorsiyon edildi ve detorsiyondan 30 dakika önce NAS verildi. Daha sonra tüm grupların overleri ve kan örnekleri alınıp ratlar sakrifiye edildi. Dokularda asprosin immünoreaktivitesi, kanda asprosin düzeyleri, anti müllerian hormon (AMH), total oksidan seviyesi (TOS) ölçüldü.

AMH düzeyleri, tüm gruplarda benzer olup istatistiksel olarak herhangi bir farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

TOS düzeyleri, Kontrol, Sham ve NAS gruplarında benzerdi ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, Torsiyon grubunda TOS düzeyleri artmış izlendi ( $p=0,016$ ). Torsiyon grubu ile kıyaslandığında ise Torsiyon+NAS grubunda TOS düzeyleri azalmış gözlemlendi ( $p=0,032$ ).

Asprosin düzeyleri, Kontrol ve Sham gruplarında benzerdi ( $p>0,05$ ). Asprosin, NAS ( $p=0,002$ ), Torsiyon ( $p=0,003$ ) ve Torsiyon+NAS ( $p=0,010$ ) gruplarında azalmış olarak izlendi ( $p=0,016$ ). Torsiyon grubu ile kıyaslandığında ise Torsiyon+NAS grubunda Asprosin düzeyleri artmış gözlemlendi ( $p=0,008$ ).

Sonuç olarak N-asetilsisteinin oksidatif hasarı azalttığı ve torsiyonda faydalı olduğu gözlenmiştir. Asprosin proteinin ise iskemi-reperfüzyon hasarı ile ilişkili olduğu, torsiyonda azaldığı, NAS uygulaması ile düzeyinin arttığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** rat, ovaryan torsiyon-detorsiyon, asprosin, N-asetilsistein, iskemi-reperfüzyon hasarı.



## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE EFFECTS OF N-ACETYLCYSTEINE ON ASPROSIN IMMUNOREACTIVITY ON A RAT OVARIAN TORSION-DETORSION MODEL

In this study, the effect of N-acetylcysteine (NAS), which is an antioxidant substance, on ovarian reserve was investigated in rats with torsion detorsion model and asprosin levels were investigated.

35 Wistar Albino female rats were used for our experimental study. Rats were divided into 5 equal groups. Only laparotomy was performed in the Control group. The Sham group was given ovarian sutures. NAS group was given a single dose of NAS 100 mg/kg/day 30 minutes before laparotomy. In the Torsion-detorsion group, ovaries were torsioned for 3 hours and then left in detorsion for 3 hours. In Torsion-detorsion NAS group, ovaries were torsion-detorsed and NAS was given 30 minutes before detorsion. Ovaries and blood samples were taken from all groups and rats were sacrificed. Asprosin immunoreactivity in tissues, asprosin levels, anti müllarian hormon (AMH), total oksidan levels (TOS) in blood were measured.

AMH levels were similar in all groups and no statistically significant difference was observed ( $p>0,05$ ).

TOS levels were similar in Control, Sham and NAS groups ( $p>0,05$ ). When compared with the Control group, TOS levels were increased in the torsion group ( $p=0,016$ ). When compared with the Torsion group, TOS levels were decreased in the Torsion + NAS group ( $p=0,032$ ).

Asprosin levels were similar in the Control and Sham groups ( $p>0,05$ ). Asprosin was decreased in NAS ( $p=0,002$ ), Torsion ( $p=0,003$ ) and Torsion + NAS ( $p=0,010$ ) groups ( $p=0,016$ ). Asprosin levels were increased in the Torsion + NAS group when compared with the torsion group ( $p=0,008$ ).

As a result, it was observed that N-acetylcysteine reduces oxidant damage and is beneficial in torsion. Asprosin protein was associated with ischemia-reperfusion injury, decreased in torsion and increased with NAS administration.

**Key words:** rat, ovarian torsion-detorsion, asprosin, N-acetylcysteine, ischemia-reperfusion injury.



## İÇİNDEKİLER

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| BAŞLIK SAYFASI.....                 | i    |
| ONAYI SAYFASI.....                  | ii   |
| TEŞEKKÜR.....                       | iii  |
| ÖZET.....                           | iv   |
| ABSTRACT.....                       | vi   |
| İÇİNDEKİLER .....                   | viii |
| TABLO LİSTESİ.....                  | xi   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                  | xii  |
| KISALTMALAR .....                   | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....              | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....             | 4    |
| 2.1. Over .....                     | 4    |
| 2.1.1. Overin Embriyolojisi .....   | 4    |
| 2.1.2. Overin Anatomisi.....        | 6    |
| 2.1.3. Oogenezis.....               | 7    |
| 2.1.4. Over Siklusu .....           | 10   |
| 2.1.5. Rat Overi.....               | 11   |
| 2.2. Adneksiyal Torsiyon .....      | 12   |
| 2.2.1. Tanım .....                  | 12   |
| 2.2.2. Epidemiyoloji.....           | 13   |
| 2.2.3. Risk Faktörleri .....        | 13   |
| 2.2.4. Klinik .....                 | 14   |
| 2.2.5. Fizik Muayene .....          | 14   |
| 2.2.6. Laboratuvar Tahlilleri ..... | 14   |
| 2.2.7. Görüntüleme Yöntemleri ..... | 15   |



|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 2.2.8 Tedavi .....                                       | 17 |
| 2.3. İskemi \ Reperfüzyon Hasarı .....                   | 18 |
| 2.3.1. İskemi.....                                       | 18 |
| 2.3.2. Reperfüzyon.....                                  | 20 |
| 2.3.3. Serbest Radikaller .....                          | 21 |
| 2.3.4. Antioksidan Savunma Sistemi .....                 | 22 |
| 2.3.5. Over İskemi-Reperfüzyon Hasarı .....              | 22 |
| 2.3.6. N-Asetilsistein .....                             | 23 |
| 2.3.7. Anti Müllerian Hormon .....                       | 24 |
| 2.3.8. Asprosin .....                                    | 24 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                 | 27 |
| 3.1. Ratların Temini ve Bakımı .....                     | 27 |
| 3.2. Deney Grupları .....                                | 27 |
| 3.3. Biyokimyasal Çalışma.....                           | 28 |
| 3.3.1. Serum TOS, Asprosin ve AMH Düzeyleri Ölçümü ..... | 28 |
| 3.4. Histolojik Çalışma.....                             | 29 |
| 3.5. İmmünohistokimyasal Çalışma .....                   | 30 |
| 3.6. İstatiksel Analizler.....                           | 31 |
| 4. BULGULAR.....                                         | 32 |
| 4.1. Biyokimyasal Bulgular.....                          | 32 |
| 4.1.1. Serum TOS Düzeyleri.....                          | 32 |
| 4.1.2. Serum Asprosin Düzeyleri.....                     | 33 |
| 4.1.3. Serum AMH Düzeyleri .....                         | 33 |
| 4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular .....                  | 34 |
| 4.2.1. Asprosin İmmünreaktivitesi.....                   | 34 |
| 5. TARTIŞMA .....                                        | 38 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 6. KAYNAKLAR ..... | 41 |
| 7. ÖZGEÇMİŞ .....  | 48 |



## TABLO LİSTESİ

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Histolojik takip serileri ..... | 30 |
| Tablo 2: Serum TOS düzeyleri .....       | 32 |
| Tablo 3: Serum asprosin düzeyleri.....   | 33 |
| Tablo 4: Serum AMH düzeyleri.....        | 34 |
| Tablo 5: Asprosin histoskor .....        | 35 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Overin embriyolojik gelişimi.....                                                                      | 5  |
| Şekil 2: Overin arter ve venleri .....                                                                          | 6  |
| Şekil 3: Oogenezis.....                                                                                         | 9  |
| Şekil 4: Dişi ratlarda ürogenital sistemin anatomisi .....                                                      | 11 |
| Şekil 5: Over torsiyonu .....                                                                                   | 13 |
| Şekil 6: Çoklu küçük periferik kistler içeren torsiyone olmuş normal overin<br>transvajinal USG görüntüsü ..... | 16 |
| Şekil 7: Sağ over medialinde girdap işareti.....                                                                | 16 |
| Şekil 8: Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları,<br>sonuçları .....                     | 19 |
| Şekil 9: Asprosin ve hepatik glukoz salınımı.....                                                               | 26 |
| Şekil 10: Kontrol grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi.....                                        | 35 |
| Şekil 11: Sham grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi. ....                                          | 36 |
| Şekil 12: NAS grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi. ....                                           | 36 |
| Şekil 13: Torsiyon grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi.....                                       | 37 |
| Şekil 14: Torsiyon+ NAS grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi .....                                 | 37 |

## KISALTMALAR

|                                   |                                                 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>ADP</b>                        | : Adenozin difosfat                             |
| <b>AMH</b>                        | : Anti müllerian hormon                         |
| <b>AMP</b>                        | : Adenozin monofosfat                           |
| <b>ATP</b>                        | : Adenozin trifosfat                            |
| <b>BT</b>                         | : Bilgisayarlı tomografi                        |
| <b>Ca<sup>+2</sup></b>            | : Kalsiyum                                      |
| <b>CRP</b>                        | : C reaktif protein                             |
| <b>DNA</b>                        | : Deoksiribonükleik asit                        |
| <b>ELISA</b>                      | : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay            |
| <b>ET</b>                         | : Endotelin                                     |
| <b>FBN 1:</b>                     | Fibrillin-1                                     |
| <b>FSH</b>                        | : Foliküler stimülan hormon                     |
| <b>FÜDAM</b>                      | : Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi |
| <b>GSH</b>                        | : Glutatyon                                     |
| <b>H&amp;E</b>                    | : Hematoksilen- Eozin                           |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen peroksit                             |
| <b>I/R</b>                        | : İskemi/Reperfüzyon                            |
| <b>IL-6</b>                       | : İnterlökin-6                                  |
| <b>İP</b>                         | : İntraperitoneal                               |
| <b>KDH</b>                        | : Ksantin dehidrogenaz                          |
| <b>KO</b>                         | : Ksantin oksidaz                               |

|                                  |                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>LH</b>                        | : Lüteinizan hormon                     |
| <b>LT</b>                        | : Lökotrien                             |
| <b>MDA</b>                       | : Melondialdehit                        |
| <b>MPO</b>                       | : Myeloperoksidaz                       |
| <b>MR</b>                        | : Manyetik rezonans                     |
| <b>Na<sup>+</sup></b>            | : Sodyum                                |
| <b>NAD</b>                       | : Nikotinamid adenin dinükleotid        |
| <b>NADPH</b>                     | : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat |
| <b>NAS</b>                       | : N-Asetilsistein                       |
| <b>O<sub>2</sub></b>             | : Oksijen                               |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | : Sürepoksit                            |
| <b>OH<sup>-</sup></b>            | : Hidroksil                             |
| <b>PG</b>                        | : Prostaglandin                         |
| <b>PKA</b>                       | : Protein kinaz A                       |
| <b>PMNL</b>                      | : Polimorfonükleer lökositler           |
| <b>RNA</b>                       | : Ribonükleik asit                      |
| <b>SOR</b>                       | : Serbest oksijen radikalleri           |
| <b>TNF</b>                       | : Tümör nekroz faktör                   |
| <b>TOS</b>                       | : Total oksidan seviyesi                |
| <b>Tx</b>                        | : Tromboksan                            |
| <b>USG</b>                       | : Ultrasonografi                        |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over torsiyonu %2,7 prevalansı olan jinekolojik acil bir durumdur. Tanıdaki gecikmeyle orantılı olarak over rezervi olumsuz yönde etkilenir. Reprodüktif dönemde daha sık olsa da postmenopozal dönemde ve çocuklarda da görülebilir (1). Torsiyone yapı genelde over olup follop tüpleri de torsiyona katılabilir. Nekroz meydana gelmesi için overin rotasyona uğrama şekli ve o şekilde geçmesi gereken süre gibi bilgiler henüz tam olarak çözülememiştir. Çünkü vasküler pediküller dönse de kanlanmanın sürmesini sağlayan iki nokta mevcuttur. Birincisi adneks; uterus ve over damarlarından beslendiği için torsiyon birini kapsamayabilir. İkincisi torsiyone durumda kan akımı devam etse de venöz göllenme nedeniyle ödem oluşur ancak infarktüs oluşmaz. İleri düzeyde ödem olunca bası etkisiyle infarktüs ve nekroz oluşabilir (2).

Uzamış iskemiler hariç tutulduğunda birçok torsiyone olguda overin fonksiyonlarını koruduğu izlenmiştir. Bu nedenle tanıda amaç en hızlı sürede tanı konulup overin detorsiyone edilmesidir (3). Over dokusu iskemisi, over arterinin tıkanmasından hemen sonra başlar. Overin spontan veya cerrahi olarak detorsiyonundan sonra, sonradan yumurtalıklara verilen zarardan sorumlu ana faktörler olarak kabul edilen, oksijen türü serbest radikalleri ve enflamatuvar hücreler gibi oksidatif stres ürünlerinin ekspresyonunu indükleyen reperfüzyon meydana gelir. Bu nedenle, reperfüzyonun over dokusuna verilen hasarın birincil nedeni olduğu düşünülmektedir (4).

Anti müllerian hormon ve overyan antral follikül sayısı over rezervinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Anti müllerian hormonu büyüyen folliküller ürettiği için AMH'nin over rezervinin göstergesi olabileceği düşünülmüştür. AMH, antral follikül sayısı ve toplanan oositler arasında ilişki olduğu gösterilmiş, bundan dolayı AMH seviyeleri antral follikül depolarının göstergesi olarak kabul edilmektedir (5).

Torsiyon-detorsiyon durumlarında enerji metabolizma değişikliği olduğu bilinmektedir. Asprosin enerji metabolizması ile ilgili son zamanlarda keşfedilen bir

proteindir. Yağ dokusu, metabolizmayı düzenlemek ve enerji homeostazisini dengelemek için endokrin role sahiptir (6).

Asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan, hepatik glikoz salınımını indükleyen ve Tip 2 diabetes mellitus ve obezite için yeni tedavi umudu olan potansiyel bir hedef proteindir. Glukoz homeostazını düzenleyen bir protein hormon olan asprosin fibrillin 1 (FBN1) geni tarafından kodlanmıştır. Kalp, adrenal, akciğer, beyaz yağ dokusu ve böbrek dokularında günlük güçlü bir şekilde FBN1 transkripsiyonu gösterilmiştir (7). Yağ dokudan salgılanan asprosinin kronik inflamasyonu iyileştirici etkisinin sitokinler üzerinden olduğu da bilinmektedir (8).

İskemi ve reperfüzyon döneminde; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun azalması, adenosin trifosfat (ATP)'ın azalması, hücre içi kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) miktarının artması ve hücre iskeleti ile membran fosfolipitlerinin bozulmasına neden olan proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşarak oksidatif strese neden olur (9). İskemi sırasında düşük miktarda SOR meydana gelirken; reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda SOR oluşmakta ve lipid peroksidasyonuna neden olarak doku hasarını arttırmaktadır (10). Serbest oksijen radikalleri ve onların dokulara verdikleri hasar antioksidanlar ile önlenabilir. Bu antioksidanlar; katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz gibi endojen kaynaklı; vitamin E, folik asit, vitamin C, gibi eksojen kaynaklı olabilir (11). Bu nedenle birçok kimyasallar iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarını önlemek için antioksidan olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda antioksidan etkisi ve doku hasarını engelleyici özelliğiyle öne çıkan NAS bazı organların I/R hasarında kullanılmıştır (12).

N-Asetilsistein, intrasellüler GSH prekürsörüdür ve karaciğerde glutatyon S-transferaz aktivitesini belirgin olarak artırır. Bu aktivite, ajanın antioksidan, antikarsinojenik ve antimutajenik etkilerinin temelidir. NAS'ın, bakteriyel test sistemleri üzerindeki antimutajenik etkisi gösterilmiştir (13). Yapılmış olan klinik çalışmalarda son derece güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir (14). GSH direkt olarak serbest sülfidril grubu aracılığıyla hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), süperoksit, hidroksil ve alkoksil radikalleri ile etkileşime girebilmekte, böylece hücreyi



oksidanların, elektrofilik maddelerin, serbest radikallerin hasarına karşı korumada önemli bir rol üstlenmektedir. Ayrıca doku için GSH konsantrasyonunun düştüğü durumlarda glikolitik enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin ve doku ATP içeriğinin azaldığı gösterilmiş ve GSH'nın hücrel enerji durumunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Hipoksik koşullarda kan ve doku GSH düzeylerinin azaldığı, lipid peroksidasyon ürünlerinin ise arttığı bildirilmektedir (15).

Bu çalışmada amaç; deneysel overyan torsiyon-detorsiyon oluşturulan ratlarda NAS kullanılarak, NAS benzeri antioksidan ajanların torsiyonda reperfüzyon hasarını azaltarak, over rezervini korumada önemini göstermektir. İskemi reperfüzyon hasarına karşı vazoaktif bir madde olan NAS'ın overyan rezerve etkisini AMH düzeyi ölçülerek bakılması ve yeni tanımlanmış enerji metabolizmasında ve glukoz hemostazında rolü olan asprosin düzeylerinin reperfüzyon hasarında incelenmesi planlanmaktadır.

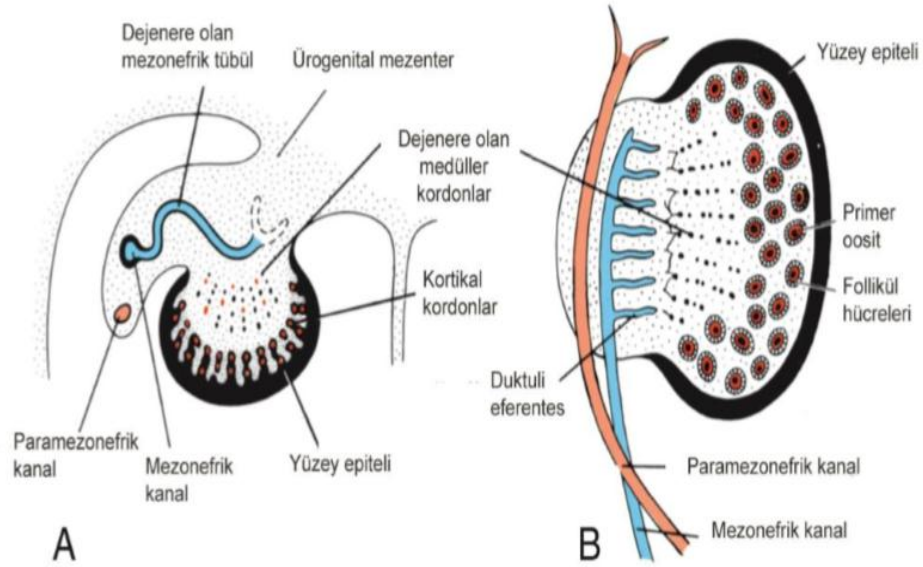
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Over

#### 2.1.1. Overin Embriyolojisi

Overlerin oluşumunda üç primordiya rol alır. Bunlar; yolk kesesinden köken alan germ hücreleri, ürogenital katlantıdan gelen germinal epitel ve mezenşimal hücrelerdir. Germ hücreleri oositleri meydana getirirken, germinal epitelden kaynaklanan granüloza hücreleri tarafından çevrelenir. Granüloza hücreleri de mezenşimal dokudan kaynaklanan teka hücreleri tarafından sarılır. Gonadlar başlangıçta bir çift uzunlamasına, çöломik epitelin proliferasyonu ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşmuş genital ve gonadal kabarıklık halinde belirirler. Gelişimin 6. haftasına kadar genital kabarıklıklar içinde germ hücreleri bulunmaz. Primordiyal germ hücreleri, insan embriyosunda gelişimin erken devrelerinde, yolk kesesinin allontoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirirler. Ameboid hareketlerle, son barsağın mezenterinin dorsali boyunca ilerleyerek 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşır ve 6. haftada genital kabarıklıkları işgal ederler. Germ hücreleri genital kabarıklıklara ulaşamadıkları zaman gonadlar gelişemez. Gonadların over veya testise farklanmasında, primordiyal germ hücrelerinin indükleyici etkisi vardır. Primordiyal germ hücrelerinin primitif gonadlara ulaşmasından hemen önce ve ulaşması sırasında, genital kabarıklığın çöломik epiteli proliferate olur ve epitel hücreleri altındaki mezenşim içine girerler. Çöломik epitel burada primitif cinsiyet kordonları denilen irregüler şekilli kordonları oluştururlar. Erkek ve dişi embriyolarında bu kordonlar yüzey epiteline bağlıdır ve bu dönemde birbirinden ayırt edilmesi mümkün değildir. Bu devredeki gonad, farklanmamış gonad olarak bilinir. Dişi gonadın yüzeyel epiteli, erkek gonadın aksine çoğalmaya devam eder. Yedinci haftada bunlardan, alttaki mezenşim içine girmesine rağmen yüzeye yakın kalmaya devam eden kortikal kordonlar adı verilen ikinci nesil kordonlar gelişir. XX cinsiyet kromozomuna sahip bir embriyoda gonadın medüller kordonları geriler ve kortikal kordonlar gelişir. Dördüncü ayda bu kordonlar her biri bir veya daha çok sayıdaki primitif germ hücresini çevreleyen izole hücre topluluklarına ayrılırlar. Germ hücreleri 15. haftaya kadar mitozla çoğalır

ve zamanla oogoniaya daha sonra da primer oositlere dönüşürler. Aynı dönemde yüzey epitelinden aşağıya göçen ve germ hücrelerini çevreleyen epitel hücrelerinden de foliküler hücreler meydana gelir. Gonodotropinlerin etkisiyle genişleyen foliküller 36. gestasyonel haftada overin içini tıka basa doldururlar (16) (Şekil 1).

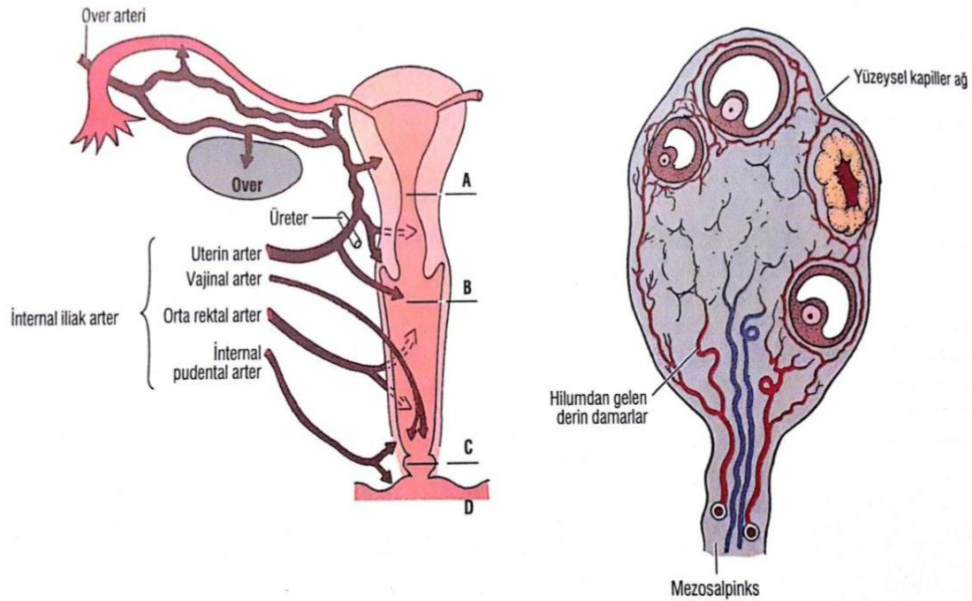


**Şekil 1:** Overin embriyolojik gelişimi. A. Gelişimin 7. haftası, B. Gelişimin 5. ayında over ve genital kanalların embriyolojik gelişimi (17)

Oositler doğumdan önce 1. mayotik bölünmeye girerler, ancak puberteye kadar profaz safhasında kalırlar. Pubertede, ovulasyon ile 2. mayotik bölünmenin metafaz safhasına kadar ulaşırlar. Döllenme gerçekleştiği zaman ise 2. mayotik bölünme de tamamlanır. Overlerde, intrauterin hayatın 20. haftasında germ hücre sayısı en yüksek miktarına ulaşır. Yenidoğan bir kız çocuğunun overlerinde ise 2 milyon primer oosit bulunmaktadır. Programlı hücre ölümü sonucunda bu sayı gittikçe azalır ve pubertede 400 bin kadar kalır. Bunların sadece 400 tanesi sekonder oosit haline gelmekte ve ovulasyonla atılmaktadır (18).

### 2.1.2. Overin Anatomisi

Erişkinde overler ovoid şekillidir ve yaklaşık olarak 3-5 x 1,5-3 x 0,6-1,5 cm ölçüde ve 5-8 gr ağırlıktadır. Uterusun her iki tarafında lateral pelvik duvara yakın, ligamantum latum arkasında, rektumun ön kısmında yer alırlar. Her iki over anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezooveryum) ligamantum latumun arka kısmına asılıdır. Aynı zamanda overler medialde, aynı taraf uterus kornusuna ovari proprium ligamanı ile lateralde, lateral pelvik duvara infundibulopelvik ligaman ile bağlıdır. Over yüzeyi tek katlı küboidal hücrelerden oluşan epitel ile döşelidir. Epitelin hemen altında kollajen yapıdan meydana gelen tunika albuginea vardır. Tunika albuginea altındaki over dokusu, sinir ve damarların bulunduğu medulla ve foliküllerin bulunduğu korteks olarak ikiye ayrılır. Aortun bir dalı olan ovaryen arter infundibulopelvik ligaman içerisinde overin mezoover sınırında uterin arterin ovaryen dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arterial dal ile over hilusundan medullaya girer (Şekil 2). Overin venleri, arterlerini takip ederek hilusta bir araya gelip plexus oluşturarak ovaryen venlere drene olurlar. Sağ ovaryen ven vena cava inferiora, sol ovaryen ven renal vene drene olur (19).



Şekil 2: Overin arter ve venleri (20)

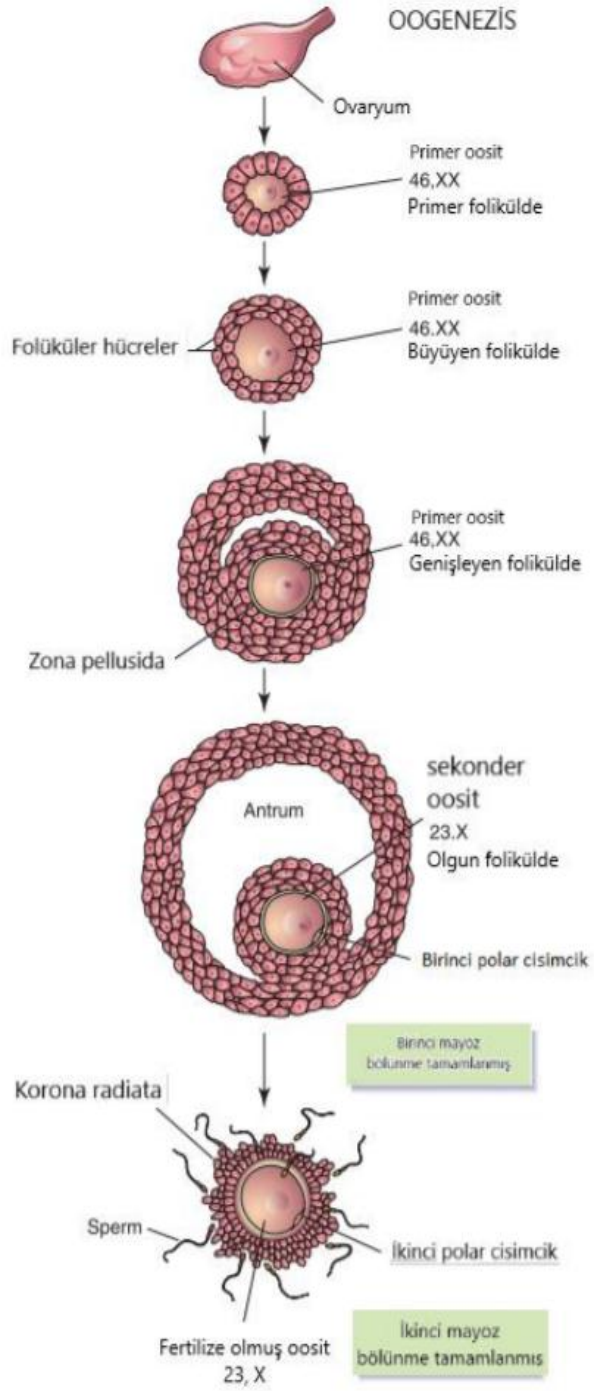
Overin lenfatikleri esas olarak folliküllerin teka tabakalarından köken alır. Olgun follikülün granuloza tabakası lenfatiklerden yoksun iken korpus luteumda zengin bir lenfatik ağ mevcuttur. Overin lenfatikleri damarlardan bağımsız olarak stromada ilerleyip hilusta plexus yaparak kan damarlarına yakın seyreder. Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterustan gelen dallarla subovaryan plexusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf nodlarına drene olurlar. Aksesuar lenfatikler subovaryan plexusu bypass ederek broad ligamanı üzerinden internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına ya da round ligamanı üzerinden iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar (19).

### **2.1.3. Oogenezis**

Oogenezis; oogonia denilen primitif germ hücrelerinin olgun oositlere dönüşmesi olayıdır. Oogenezis doğumdan önce başlar, ergenliğe erişildiğinde tamamlanır. Erken fetal yaşamda, oogonia mitoz bölünmeyle çoğalır, primer oositleri oluşturmak için hacimce büyür. Primer oosit oluştuğunda, overe ait stroma hücreleri ile çevrelenir. Bu yapı tek tabakalı düzleşmiş foliküler epitel hücrelerini oluşturur. Bu hücre tabakası ile çevrelenmiş primer oosit primordial folikülü oluşturur. Puberte boyunca primer oosit büyür, foliküler epitel hücreleri önce kübik sonra da prizmatik bir görünüm kazanır, böylece primer folikül oluşur. Primer oosit kısa sürede zona pellusida adı verilen renksiz, hücre içermeyen glikoprotein örtüsüyle çevrelenir. Primer folikülün kübik foliküler epiteli birden fazla kat içerdiğinde sekonder folikül adını alır. Primer oosit ilk mayoz bölünmesine doğumdan önce başlar ancak, profaz puberteye kadar tamamlanamaz. Puberte ile her ay genellikle bir folikül olgunlaşır ve ovulasyon gerçekleşir. Folikül olgunlaştıkça primer oositin boyutları artar, ovulasyondan hemen önce birinci mayoz bölünmeyi tamamlar. Sitoplazma eşit olarak bölünmez ve sekonder oosit hemen hemen tüm sitoplazmayı alır. İlk polar cisimcik; küçük, işlevsel olmayan ve kısa süre içinde dejenere olacak bir hücredir. Ovulasyondan sonra sekonder oositin çekirdeği ikinci mayoz bölünmeye başlar, ama bölünme durduğunda sadece metafaza kadar ilerlemiştir. Eğer bir sperm sekonder oositin içine girerse, ikinci mayotik bölünme tamamlanır ve yine sitoplazmanın çoğu bir hücreye, fertilize olmuş oosite veya olgun ovuma geçer (şekil 3). İkinci polar

cisimcik kısa sürede dejenere olan, küçük ve işlevsiz bir hücredir. İkinci polar cisimcik atıldığında oositin olgunlaşması tamamlanır (21). Yenidoğan bir kız bebeğin overlerinde yaklaşık 2 milyon primer oosit vardır, ama çocuklukta çoğu geriler, ergenlikte ise 40 binden fazla değildir. Bunlardan sadece 400 kadarı sekonder oosit olur ve üreme döneminde ovulasyon sırasında atılır (18).





**Şekil 3: Oogenezis (21)**

#### 2.1.4. Over Siklusu

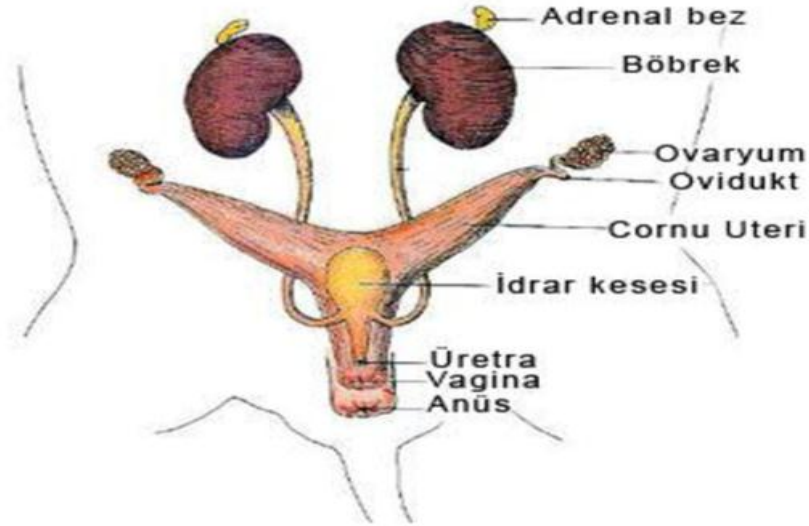
Over siklusu; folikül gelişimi, ovulasyon, korpus luteum oluşması aşamalarından oluşmaktadır. Bu siklik değişiklikleri oluşturan folikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) hormonlarıdır. Her siklusta FSH birkaç primordial folikülün primer foliküle dönüşümünü sağlar. Genellikle primer foliküllerin sadece bir tanesi olgun foliküle dönüşür, over yüzeyinden patlar ve oosit dışarı atılır. Böylelikle her ay 4-11 folikül dejenere olur. Primer folikülün büyüklüğü arttıkça, komşu stromal yapısı bir kapsüle (teka folikülü) dönüşür. Teka folikülü kısa sürede iki tabakaya farklılaşır; dıştaki kapsül benzeri tabakaya teka eksterna, içteki damardan zengin bez yapısındaki tabakaya teka interna denir. Folikül hücreleri aktif olarak bölünür ve oosit etrafında çok katlı bir tabaka oluşturur. Over folikülü kısa sürede oval bir görünüm alır ve oosit ekzantrik bir yerleşim gösterir. Daha sonra hücreler etrafında sıvı dolu boşluklar oluşur, bunlar tek boşluk oluşturmak için birleşir, antrum adı verilen bu boşlukta folikül sıvısı bulunur. Over folikülü; antrum oluştuktan sonra sekonder folikül adını alır. Primer oosit folikülün bir tarafına itilir, burada folikül hücre kitlesi tarafından çevrelenmiştir. Kumulus ooforus adı verilen bu hücre kitlesi genişlemiş antruma doğru uzanır. Folikül olgunlaşana kadar büyür ve over yüzeyinde bir kabartı oluşturur. Artık olgun folikül (Graaf folikülü) oluşmuştur. Siklusun ortasına doğru (ortalama 28 günlük menstrüel siklusun 14. günü) over folikülü FSH ve LH'nın etkisiyle ani bir büyüme gösterir ve over yüzeyinde kistik bir kabartı oluşturur. Stigma, kısa sürede küçük damarsız bir nokta şeklinde bu kabartının yüzeyinde belirir. Ovulasyon öncesi, sekonder oosit ve kumulus ooforusun bazı hücreleri gerginleşmiş folikülün iç yüzeyinden ayrılır. Ovulasyon, LH üretimindeki ani artışla tetiklenir. Ovulasyon genellikle LH artışından 12-24 saat sonra olur. LH artışı stigmanın dışarıya balonlaşmasına yol açarak bir vezikül oluşturur. Daha sonra stigma patlar ve sekonder oosit folikül sıvısıyla birlikte atılır. Atılan sekonder oosit; zona pellusida, bir ya da daha fazla tabakalı ışınal tarzda dizilmiş folikül hücrelerinin oluşturduğu korona radiata ve kumulus tabakası ile sarılmıştır. Böylece oosit-kumulus kompleksi oluşur. Ovulasyondan kısa süre sonra over folikülünün ve teka folikülünün duvarları büzülür ve katlanır. LH etkisiyle korpus luteum olarak bilinen glandüler bir yapıya dönüşür.



Eğer oosit fertilize olursa, korpus luteum genişleyerek gebelik korpus luteumunu oluşturur ve hormon üretimini artırır. Eğer oosit fertilize olmazsa, ovulasyondan 10-12 gün sonra korpus luteumda gerileme ve dejenerasyon gözlenir. O zaman da menstruasyon korpus luteumu adını alır. Korpus luteum, bunu takiben, over üzerinde korpus albicans adı verilen beyaz skar dokusuna dönüşür. Hamilelik dışında ovaryan sikluslar kadınların üreme yaşamı boyunca devam eder ve menopoza ile son bulur (18, 22).

#### 2.1.5. Rat Overi

Yetişkin ratlarda overler foliküllerle doludur ve böbreklerin kranial kutbunda yer alırlar. Helezonik yapıdaki ovidukt ovaryumu bikornual yapıdaki uterusu bağlar (Şekil 4) (23).



Şekil 4: Dişi ratlarda ürogenital sistemin anatomisi (23)

Ratlardaki ovaryan siklus insanlardakine benzer fakat zamanlama farklıdır. Primordiyal germ hücreleri oogonya oluşturmak üzere gonadlara göç eder.

Doğumda, rat ovaryumu kordonlardan ve oogonyalardan oluşur. Primordiyal foliküller doğumdan sonra, üçüncü günün sonunda oluşurlar. İlk folikülün antral foliküle kadar gelişimi üç haftayı bulur. İyi gelişmiş sekonder foliküller yedinci günde gözlenir. Minimal ovaryan hücre apoptozisi ancak 18. günde oluşur. Bu dönemde erken antral foliküller de gözlenir. Puberte ya da ilk östrus 34. gün civarında meydana gelir. Düzenli östrus siklusu, 10-12. aylarda düzensiz siklusların oluşumuna kadar devam eder. Hayvanlar 12-15. ayların sonunda persistent siklusa girerler ve bunu persistent diöstrus ve ardından anöstrus takip eder. Folikül gelişimi 25 µm'den (primordiyal folikül) 500-800 µm (preovulatuvar folikül) çapa kadar, 60 günden fazla bir sürede ulaşır (yaklaşık 15 östrus siklusu). Primordiyal folikülün sekonder foliküle gelişim aşaması 30 günden uzun olabilir. Sekonder aşamadan ovulasyona kadar olan gelişim süresi 28±2-3 gün olabilir. Bu durumda erken folikül gelişimi, insanlardakine benzer şekilde ratlarda da oldukça uzundur (24, 25).

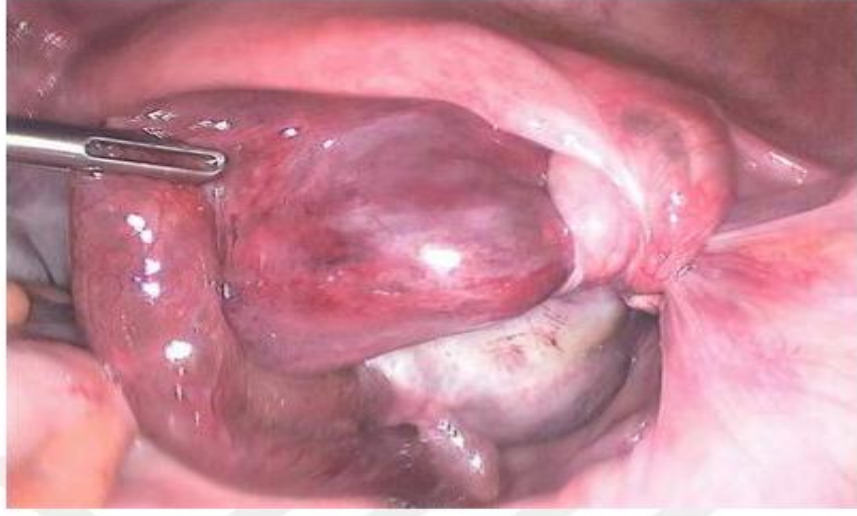
## **2.2. Adneksiyal Torsiyon**

### **2.2.1. Tanım**

Adneksiyal torsiyon ilk olarak 1890'da Sutton tarafından tanımlanmıştır (1). Adneksiyal torsiyon, adneksin, overin veya nadir olsa da fallop tüpünün, infundibulopelvik ve tubaovaryan ligamanın eksenini etrafında en az tam bir tur dönmesi olarak tanımlanır (Şekil 5).

İfundibulopelvik ligamanın içersindeki ovaryan damarların torsiyonu ile meydana gelen venöz ve lenfatik blokaj, ovaryan parankimin masif konjesyonuna ve hemorajik infarktına neden olur. Hemen sonrası oluşan arteriyel blok ise gangren ve hemorajik nekroza neden olur.

İskemi düzeltilmez ise overin, fallop tüpünün ve tüm adneksin nekrozuna neden olabilir. Bu durum fertilitenin etkilenmesine hatta kaybına neden olur. Çok nadir olarak adneksiyal torsiyon, pelvik tromboflebit veya ciddi peritonit gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilir (1, 26).



**Şekil 5:** Over torsiyonu (27)

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Adneksiyal torsiyon, sık görülmemekle birlikte akut abdominal ağrının önemli bir nedenidir ve jinekolojik cerrahi aciller içerisinde beşinci sırada olup, %2,7'sini oluşturmaktadır. Adneks torsiyonu kadınlarda herhangi bir yaşta görülebilmektedir. Ancak genelde premenarş ve reproduktif yıllarda daha fazla görülmektedir (1).

### **2.2.3. Risk Faktörleri**

Adnekslerde oluşan herhangi bir ağırlık artışı torsiyon riskini artırmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda torsiyonların yarısının nedeni kist ve neoplazmlarken yarısı normal overlerde meydana gelir (28). Erişkinlerde ise en sık neden yaklaşık %94 oranla benign karakterli neoplazmlardır (29). Bunların içerisinde en sık neden benign kistik teratomdur. Over karsinomu, endometriozis ya da tubooveryan abselerde torsiyon riski düşüktür. Çünkü bu vakalarda overlerin komşu dokulara yapışıklık ve invazyonu torsiyon riskini azaltır (2, 30). Overyan situmulasyonda da adneksin ağırlığı artacağından torsiyon riski artar (31). Ayrıca sağ adnekte sol adneke göre daha fazla torsiyon izlenir. Çünkü sağ uteroovaryan ligaman daha uzundur ve sol

adneksin sigmoid kolona yakınlığı, dar bir alanda mobilize olamamasına neden olmaktadır (32).

#### **2.2.4. Klinik**

Adneksial torsiyon tanısını koymada ilk yapılacak iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Hastalarda en sık gözlenen şikâyet akut başlangıçlı tek taraflı bir karın ağrısıdır. Ağrı sürekli olabilir veya aralıklı olabilir. Bunun sebebi overin kendiliğinden torsiyone ve detorsiyone olabilmesidir. Hareket ve pozisyona bağlı ağrının şiddetinde değişiklik görülebilir. Bazen hastalarda haftalar hatta aylarca aralıklı ağrı şikâyeti olabilir. Bu şikâyet bize kısmi torsiyonu düşündürmelidir. Ağrı doku iskemisine bağlı gelişir. Ek sikayetler olarak bulantı (%70), kusma (%45), yan ağrısı ve ateş (%20) görülebilir. Eğer torsiyon süresi uzarsa adneks nekrotik bir hal alabilir hatta enfekte olup hasta peritonit bulguları ile karsımıza çıkabilir. Apandisit, nefrolitiazis, pelvik enflamatuvar hastalık, dış gebelik, kolit, nekroze leiomyom, over kist rüptürü gibi pek çok hastalıkta da benzer bulgular karsımıza çıkabilir. Bu durum da tanı koymayı güçleştirmektedir (33).

#### **2.2.5. Fizik Muayene**

Klasik gözlenen en sık fizik muayene bulgusu tek taraflı alt abdominal hassasiyettir. Periton iritasyon bulguları her zaman eşlik etmeyebilir. Yapılan palpasyonda %41-70 oranında tek taraflı adneksial kitle palpe edilebilir. Vaginal muayenede %26 oranında bilateral adnekte ağrı görülse de tek taraflı adneksial ağrı ve adneksial kitle bize adneksial torsiyonu düşündürmelidir. Kızlarda inkarsere inguinal hernilerin %27'sinde over torsiyonu ve ovaryan infarkt görülebilir (34, 35).

#### **2.2.6. Laboratuvar Tahlilleri**

Karın ağrısı olan hastaya öncelikle gebelik tahlili yapıp ektopik gebelik dışlanmalıdır. Aynı zamanda tam kan sayımı ve iyonize serum elektrolit profili istenmelidir. Birçok laboratuvar sonucu normal izlenmekle birlikte hastaların %27-50'sinde beyaz kan hücrelerinde hafif yükselme görülebilir. Beyaz kan hücre sayısı ve C-reaktif protein (CRP) değeri akut apandisit göre daha az yükselir. Karın ağrısı

ile başvuran hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, adneksiyal torsiyon olgularında interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin diğer hastalara göre daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (36).

#### **2.2.7. Görüntüleme Yöntemleri**

Direk grafinin torsiyon tanısında yeri olmamakla beraber akut batın olan hastada ayakta direk batın grafisi ileusu dışlamakta faydalı olabilir (37).

Ultrason (USG) adneksiyal torsiyon tanısının konmasında oldukça yararlıdır. Doppler ile birlikte kullanıldığında ise tanısal doğruluğu artmaktadır. USG sırasında solid, kistik komponentli ya da kompleks kitleler, batında serbest sıvı, normalden büyük ve anormal pozisyonda görülen over, over korteksine sıralanmış kistik foliküller izlenebilir.

Torsiyone overde over korteksine sıralı folliküller ilk kez Graif tarafından tanımlanmıştır (Şekil 6). Spesifitesi %93 ve pozitif prediktif değeri %87'dir. USG'de torsiyon tanısı koyduracak bir başka belirteç girdap işaretidir. Kendi etrafında dönmüş over pedinkülü merkezde hipoekoik, periferde hiperekoik görünüm oluşturur (Şekil 7) (38, 39). Kısa ve uzun dönem torsiyon sürelerinin karşılaştırıldığı bir doppler çalışmasında ovaryan parankimde izlenen küçük periferik folliküllerin, kısa dönem semptomları olan hastalarda daha sıklıkla görüldüğü istatistiksel anlamlı olarak ortaya konulmuştur. Bu durumu ovaryan yapının kısa süreli torsiyonda korunduğu, ancak uzun süren torsiyonda arteriyel ve venöz kan akımının bozulması ile oluşan iskemik sürecin, overi daha solid hale getirmesi ile açıklanabilir (39).



**Şekil 6:** Çoklu küçük periferik kistler içeren torsiyone olmuş normal overin transvajinal USG görüntüsü (38)



**Şekil 7:** Sağ over medialinde girdap işareti (39)

Torsiyonda venöz ve lenfatik damarlar önce etkilenir. Arterlerin kalın kas tabakaları olması nedeniyle etkilenmesi daha geç olur. Böylelikle erken dönemde overlerde ödem oluşur (40). Overler iki arterden beslendikleri için torsiyonda kan akımı bozulmayabilir. Bu da doppler USG’de akım alınmasına neden olur (41). Doppler USG üzerine yapılan çalışmaların bazılarında kan akımı izlenmeyen overlerden yapılan patolojik çalışmalarda nekroz izlenmiş, kan akımı izlenen ancak

torsiyon bulunan overlerin konservatif cerrahisi sonrası ovaryan follikül gelişiminin normal olduğu, ovulasyonun normal olarak devam ettiği ortaya konulmuştur (42).

Torsiyon tanısı koyma sırasında USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılabilir. BT'de en sık görülen bulgu over boyutlarındaki asimetrik artıştır. Ancak bu bulgu ovaryan torsiyona özgü değildir. Over kistleri, overdeki malign kitleler ve tubaovaryan absede de over boyutlarında artma görülebilir. Ovaryan torsiyonda BT'de de boyutları artmış overde çevresel yerleşmiş over kistleri görülür. Ayrıca pelvik serbest sıvı ve uterusun torsiyone olan tarafa rotasyonu da tanıya yardımcı kriterlerdir. MR tanıya yardımcı bir diğer görüntüleme yöntemidir. Daha çok gebelerde ve yumuşak dokuları ayırma gücü nedeni ile torsiyone olan dokunun ayırımına varmak için kullanılabilir. MR; USG ile tanı konulamayan gebelerde güvenle kullanılır (41).

### **2.2.8 Tedavi**

Adneksiyal torsiyon cerrahi bir acil olup en sık yaklaşım laparoskopik detorsiyon uygulamaktır. Eskiden detorsiyone edilen overin emboliye neden olabileceği düşünüldüğü için ooferektomi yapıldı. Fakat yapılan çalışmalarda ooferektomi yapılsın veya yapılmazın emboli riski %0,2 olarak tespit edilmiştir (33, 43). İlk değerlendirmede overler koyu ve mavimsi renkte görünseler dahi overlerin %90'ı normal foliküler gelişme gösterir. Overlerde normal doppler akımı izlenir. Ayrıca altı hafta sonra tekrar değerlendirildiğinde overler normal büyüklükte izlenir (44).

Tedavi seçenekleri konservatif veya eksizyonel cerrahidir. Bu tedavi seçeneklerinden hangisinin seçileceği hastanın yaşına, çocuk beklentisine, menapoz durumuna ve eşlik eden overyan bir hastalığın varlığına göre belirlenir. Konservatif tedavi; overin detorsiyonu, overin detorsiyonunun yanı sıra eşlik eden bir kist varsa bunun aspirasyonu veya kistektomi seçeneklerini içerir. Bazı araştırmacılar, overdeki ödem nedeniyle sadece detorsiyon yapılmasını ve kistektominin gerekip gerekmeyeceğini cerrahi sonrası USG takipleriyle karar verilmesini önermektedir (45). Detorsiyonun beraberinde kistektomi yapılması, ödem nedeniyle doku planlarında kaybolma olacağından son derece güçtür. Buna rağmen kistin over

dokusunda bırakılması ise tekrar torsiyon riskini artırır ve ek bir cerrahi gereksinime neden olabilir (46).

Malign olduğu düşünülmeyen olgularda ooferektomi yalnızca adneksler nekroze olmuşsa ve detorsiyon sonrası reperfüzyon göstermiyorsa düşünülebilir. Bazı yazarlar bu durumda bile siyah görünümün nekrozu göstermediğini, dolayısıyla iskemi derecesine bakılmaksızın adneksin detorsiyone edilmesini ve adneksin korunmasını önermektedirler (47).

Detorsiyondan sonra overin tekrar torsiyone olmasını önlemek için bazı yaklaşımlar olmakla birlikte bunların gelecekte üretkenlik açısından nasıl sonuçlar doğuracağı bilinmemektedir. Bu yöntemler, overin emilemeyen sütürlerle uterus arka duvarına asıldığı ooforopeksi (ovariyopeksi) işlemi; sütürlerle ya da EndoLoop (Ethicon) ile utero-ovaryan ligamentin kısaltılması işlemidir (48).

### **2.3. İskemi \ Reperfüzyon Hasarı**

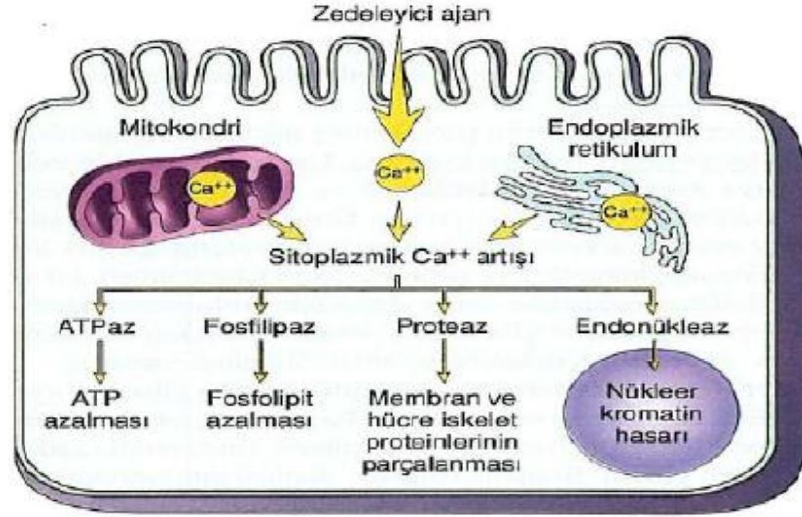
#### **2.3.1. İskemi**

İskemi arterial veya venöz kan akımının azalmasına bağlı doku veya organın ihtiyacı olan oksijen ve metabolitlerinin karşılanamamasıdır. Böylece enerji depoları boşalıp toksik metabolitler yüzünden hücre ölümü gerçekleşir. İskemi sonucu oksidatif fosforilasyon azalır ve ATP, fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır. Enerji depolarının boşalması sonucu hücre zarındaki sodyum-potasyum ATPaz ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPaz) pompası inhibe olur. Hücre içi  $\text{Na}^+$  ve kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) artarken  $\text{K}^+$  azalır. Suyun osmotik dengeyi sağlamak için hücre içine girmesiyle akut hücresel şişme olur. Ayrıca hücre içinde  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir. Nitekim hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflamatuar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin yapımında azalma olur (49).

ATP miktarında azalma anaerobik glikolizin artmasına ve glikojen depolarının azalmasına neden olur. Ayrıca hücre içi laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine yani asidoza neden olur. Ayrıca ATP ve pH azalması protein sentezinde azalmaya neden olur (50).



Hücre içinde artan  $\text{Ca}^{+2}$  fosfolipazları, proteazları, ATPazları, endonükleazları aktive eder. Fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ise membran fosfolipitlerini bozarak membran hasarını tetikler (Şekil 8) (50, 51).



Şekil 8: Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları, sonuçları (50)

İskemi sırasında ATP üretimi durur ama kullanımı sürdüğü için ATP'den adenosin difosfat (ADP), adenosin monofosfat (AMP) ve adenosin molekülleri meydana gelir. Adenosin hızla hücre dışına diffüze olup inozin ve hipoksantine parçalanır. Normal şartlarda hipoksantin, ksantin dehidrogenaz (KDH) aracılığıyla ksantin ve ürik asite metabolize olur. Bu reaksiyonun elektron alıcısı okside nikontinamid adenin dinükleotid (NAD)'dir. İskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve KDH'nin ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Reperfüzyonun başlamasıyla hipoksantin, ksantine, ksantin, ürik asite dönüşümü KO tarafından

gerçekleştirilir. Bu reaksiyonda elektron alıcısı olarak moleküler oksijen ( $O_2$ ) kullanılır ve serbest oksijen radikalleri oluşur (52).

İskemi devam ettiği sürece mitokondri ve kristalarında vakuolizasyon, hücre zarında zedelenme, lizozomlarda şişme ve hücre içi sıvıda kalsiyum artışı, şekilsiz ve yoğun içerik birikimi sonucu geri dönüşümsüz hasar oluşur (50).

### **2.3.2. Reperfüzyon**

İskemi sonucu doku veya organda oluşan enerji ihtiyacını karşılamak ve toksik metabolitleri uzaklaştırmak için doku veya organa yeniden kan akımının başlamasına reperfüzyon denir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi hasara yol açar (53). İskemi/Reperfüzyon hasarı birbirleriyle ilişkili, karmaşık, hücresel ve humoral olaylar serisidir. İskemi/Reperfüzyon hasarının fizyopatolojisiyle ilgili olarak dört faktör başta olmak üzere birçok faktör ileri sürülmüştür. Bunlar:

1. Serbest oksijen radikalleri
2. Polimorfonükleer lökositler (PMNL)
3. Kompleman sistemi
4. Endotel hücre (54)

Doku iskemik kaldığı sürede oluşan SOR, reperfüzyon sırasında endotel hasarlanmasına, mikrovasküler permeabilite artışına ve doku ödeme neden olur. SOR aynı zamanda endotel hücre tarafından da üretilmektedir. Endotelin (ET) ve nitrik oksit ( $NO$ ) endotel tarafınca sentezlenip hemostazdan sorumludur. Reperfüzyonda denge ET lehine bozulur ve sonucunda arteriyel vazokonstriksiyon ile venöz vazodilatasyon meydana gelir (55). Kompleman sisteminin aktivasyonuna endotel hücrelerinin işlevini kaybetmesi neden olur. Kompleman sistemi, lökosit aktivasyonu ve kemotaksis uyarımı yanında proinflamatuvar sitokin üretimini de uyatarak inflamatuvar yanıtın şiddetini artırır (56). Fosfolipaz aktivasyonu sonucu oluşan araşidonik asit metabolitleri prostaglandin (PG), lökotrien (LT) ve tromboksan (Tx) meydana gelir. PG, LT-B<sub>4</sub>, TxA<sub>2</sub> nötrofil kemotaksisine neden

olur. Ayrıca TxA2 vazokonstriksiyon ile kan akımında azalma meydana getirirken, LT-B4 PMNL'lerden proteolitik enzim salınmasına ve SOR oluşumuna neden olur. SOR dokuya direk zarar vermenin yanında PMNL'lerin kemotaksisine de neden olmaktadır. Aktive lökositlerden myeloperoksidaz (MPO), elastaz, proteaz, kollajenaz gibi proteolitik enzimlerin salınması yanısıra artan KO'a bağlı olarak daha fazla SOR oluşur. Ayrıca aktive lökositler damar içinde hücre topluluğu oluşturarak ve aktif trombositlerle endotele yapışarak mikrovasküler tıkanmalara sebep olur (57).

### 2.3.3. Serbest Radikaller

Bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren ve kimyasal reaktiviteleri yüksek atom veya moleküle serbest radikal denir. Kimyasal olarak kararsız yapıda olduklarından, dış yörüngelerindeki elektronu eşlemek için molekül veya atomlar ile etkileşime girerek kararlı hale geçme eğilimindedirler (58).

Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), oksijen molekülünün bir elektron alarak indirgenmesi ile meydana gelir.  $O_2^-$ , serbest radikal olarak direkt zararı yoktur ancak  $H_2O_2$  kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması zararlı etkilerini meydana getirir.  $O_2^-$ , spontan şekilde ya da SOD enziminin indüklemesiyle radikal olmayan reaktif oksijen bileşiklerinden  $H_2O_2$  ye dönüşür (59).  $H_2O_2$ 'nin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle veya  $O_2^-$  ile tepkimeye girmesiyle oluşan hidroksil radikali ( $OH^-$ ) güçlü bir oksijen radikalidir.  $O_2^-$ 'nin  $H_2O_2$  ve  $OH^-$  radikalleriyle tepkimeye girmesiyle oluşan singlet oksijen, ortaklanmamış elektronu olmadığı halde, üretimi sırasında bazı radikal tepkimeleri oluşturduğu için serbest radikal sayılır. Ayrıca deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), protein, lipid ve steriollerle reaksiyona girerek hücreye zarar verir (60).

Radikaller bazen diğer radikallerle etkileşerek stabil moleküller meydana getirebilir ancak bazen radikaller, radikal olmayan bileşikler ile yeni radikaller ortaya çıkarabilirler. Meydana gelen bu yeni radikaller daha toksik olabilir ya da başka toksik radikal reaksiyonları başlatabilirler (61).

#### 2.3.4. Antioksidan Savunma Sistemi

Organizmada SOR oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarı önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak için antioksidan savunma sistemleri vardır. Bu sistemler enzimatik ve nonenzimatik endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı olarak iki şekilde bulunur (62).

a. Enzimatik endojen antioksidanlar:

Süperoksit dismutaz, katalaz, Glutasyon peroksidaz, glutasyon S-transferaz, glutasyon redüktaz ve mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi bu grupta yer alan enzimlerdir (63).

b. Enzimatik olmayan endojen antioksidanlar:

Melatonin, ürat, hemogloblin, seruloplazmin, transferrin, miyogloblin, ferritin, bilirubin, sistein, GSH, metiyonin, laktoferrin, albümin bu grupta yer alan endojen antioksidanlardır (53).

c. Vitamin eksojen antioksidanlar:

Folik asit,  $\alpha$ - tokoferol (vitamin E),  $\beta$ -karoten (vitamin A), askorbik asit (vitamin C) yanı sıra bazı ilaçlar ve gıda antioksidanları bu grupta yer alır (54).

d. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar:

NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, kalsiyum kanal blokörleri, lokal anestezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), rekombinant süperoksit dismutaz, trolox-C (vitamin E analogu), endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (glutasyon peroksidaz aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin), nötrofil adezyon inhibitörleri, sitokinler (TNF ve IL-1) barbitüratlar ve demir şelatörleri (54).

#### 2.3.5. Over İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Torsiyone olan overlerde detorsiyondan sonra reperfüzyona bağlı olarak lokal ve sistemik birtakım etkiler ortaya çıkmaktadır. Reperfüzyona bağlı nötrofillerden

kaynaklanan adezyon moleküllerinin aktivasyonu, inflamatuvar moleküllerin salınımı, reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri oluşumu gibi birçok hücre için zararlı moleküller ve durumlar oluşmaktadır. Ortaya çıkan bu radikaller sürekli ve daha fazla üretilerek endojen antioksidan enzimleri bloke eder ve hücrenin hasarlanmasını artırır (53, 54).

Reperfüzyon sırasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri ve bunların toksik metabolitleri artarak DNA ve hücre hasarına, hücresel ve mitokondrial membranlarda lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Bu nedenle overde doku I/R sırasında serbest radikaller ve sitokinlerin salınımı, nötrofil ve trombosit aktivasyonu, nitrik oksit salınımı ve apoptozis gerçekleşir. Ayrıca over torsiyonunda kan akımının azalmasına bağlı olarak laktik asit ve hipoksantin artmasıyla ATP yıkımı ve lipid peroksidasyonu olur.

Melondialdehit ile lipid peroksidasyonu ve dolayısıyla oksidan status bakılabilirken, SOD ve GSH ile antioksidan status ölçülür. Fizyolojik durumlarda antioksidan mekanizmalar over dokusunu iskemi ve reperfüzyona karşı koruyabilirken, ovaryan torsiyon/detorsiyon durumunda bu maddelerin yapımı aşırı arttığı için antioksidan kapasite artmasına rağmen yetersiz kalabilmektedir (64).

Histopatolojik olarak ise overde foliküler hücre (granüloza) dejenerasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji, inflamasyon ve doku kaybı olabilmektedir (65).

#### **2.3.6. N-Asetilsistein**

Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, tanıda gecikme, detorsiyon sonrası iskemi reperfüzyon hasarı gelişmesi, ovaryan rezerv kaybı endişesi nedenleri ile torsiyon şüphesi olan hastalarda antioksidan maddelerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu bağlamda, güncel bir ilaç olan NAS çalışmamızda kullanılmıştır.

N-Asetilsistein, intrasellüler GSH prekürsörüdür ve karaciğerde glutatyon S-trasferaz aktivitesini belirgin olarak artırır. Bu aktivite, ajanın antioksidan, antikarsinojenik ve antimutajenik etkilerinin temelidir (13). NAS sülfür tabanlı bir aminoasit olup, bağışıklık sistemi için çok önemli bir antioksidan olan glutatyonun

oluşumunda yer alır. NAS'ın serbest radikaller tarafından oluşturulan doku hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu ve bu etkisini GSH düzeyini arttırarak, direkt “scavenger” olarak etki göstererek veya stabil nitrozotil türevleri oluşturarak gerçekleştirdiği bildirilmektedir. Serbest oksijen radikalleri temizleyici olarak NAS kullanılmış ve çok iyi sonuçlar alınmıştır (64).

### **2.3.7. Anti Müllerian Hormon**

Anti müllerian hormon, erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadınlarda ise overin granuloza hücrelerinde sentezlenir. Erkek fetusun gelişiminde mülleriyen kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sistemini sağlarken kadında embriyogenez döneminde AMH yokluğu ile Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst bölümünün gelişimini sağlamaktadır. AMH erkekte 7. haftada salgılanmaya başlarken, kadında hamileliğin 36. haftasında salgılanmaya başlamaktadır (66). Doğumdan itibaren kıyaslandığında kadınlarda AMH erkeklere göre oldukça düşük düzeylerdeyken pubertede menstruel siklusların başlaması ile AMH düzeylerinde artış başlar ve yirmili yaşların ortasında pik yaptıktan sonra yaşam boyu yavaşça azalarak menapozdan 5 yıl öncesinde ise saptanamayacak düzeylere iner (67).

Overde AMH, çapı 6 mm'ye kadar olan primer, preantral ve antral foliküllerden salgılanır. Folikülün granülosa hücrelerinde sentezi yapılır. Folikül büyüdükçe sekresyonu azalır. Sekiz mm'den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır. Sekiz-on mm'den büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seçimi için gereklidir (68). Bu nedenle AMH düzeyi hem küçük folliküllerin büyüyen kohortun büyüklüğünü hem de ovaryan rezerv ile primordiyal folliküllerin rezidüel sayısını yansıtır. Bir başka deyişle AMH, oositin hem kalite hem kantitesini yansıtmaktadır. AMH'nın en önemli avantajlarından biri de; hormonal kontrasepsiyon, gonadotropin releasing hormon agonisti kullanımı, menstruasyon ve hamilelik gibi farklı durumlarda ölçümünün stabil olmasıdır (69).

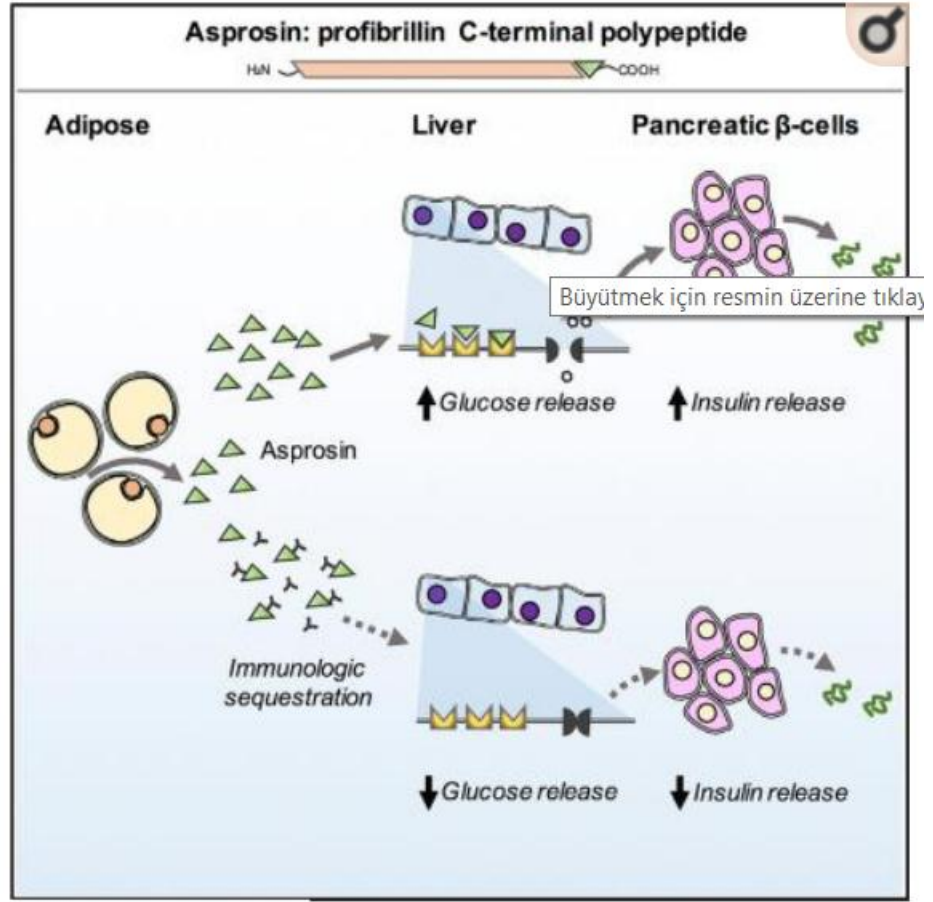
### **2.3.8. Asprosin**

Asprosinin keşfi, insanları yenidoğan progeroid sendromu olarak bilinen kalıtsal bir lipodistrofi formuyla çalışmaktan kaynaklanmıştır. Kalıtsal lipodistrofiler,

doğumda başlayabilen veya daha sonra yaşamda gelişebilen yağ kaybıyla karakterize genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Bu bozukluklara sahip birçok hasta, dislipidemi, derin insülin direnci ve adipoz doku eksikliğine ve dolaşımdaki leptinin azalmasına ikincil olduğu düşünülen hiperfaji dahil metabolik ve davranışsal anormallikler geliştirir.

İlk kez Romere C. ve arkadaşları tarafından tanımlanan asprosin proteini glikoz hemostazını düzenleyen bir protein hormonudur. Asprosin adını, Yunanca aspro yani beyaz kökeninden alır. Bunun sebebi beyaz adipoz dokunun bir plazma asprosin kaynağı olarak görülmesi ve asprosin eksikliği olan hastalarda deri altı beyaz adipoz dokuda azalma gösterilmesidir.

Asprosin profibrillin C terminal bölünme ürünüdür. Kanda nanomolar seviyelerde dolaşır ve karaciğere alınıp karaciğerde protein G- cAMP-PKA yolunu aktive ederek hızlı glikoz salınımına yol açar. Plazma asprosin seviyelerinin insülin direncine sahip insan ve deneklerde patolojik olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Bozuk salınımı veya azlığında ise derin hipoglisemi ve insülin düşüklüğü görülmüştür (şekil 9) (70, 71).



Şekil 9: Asprosin ve hepatik glukoz salınımı (70)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü deneysel çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı almış ve çalışma etik kurallara uygun olarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışmanın deney aşaması Nisan 2019 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Giderler için gerekli destek Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından sağlandı. Deney sonunda çıkartılan dokuların histopatolojisi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı, biyokimya değerleri ise Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından çalışıldı.

#### 3.1. Ratların Temini ve Bakımı

Hayvanların temini ve barındırılması FÜDAM tarafından sağlandı. Çalışmamızda kullanılan sıçanlar 22-25<sup>0</sup>C oda ısısında 12 saat ışık (7:00–19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00–7:00) tutulan özel olarak yaptırılan ve hergün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Tüm gruba aynı standart sıçan yemi verilerek add-libitum su, yiyecek alımları sağlandı ve hayvanların günlük olarak altları temizlenerek bakımları yapıldı.

#### 3.2. Deney Grupları

Sekiz-on haftalık 35 adet Wistar Albino cinsi dişi ratlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde 5 eşit gruba ayrıldı. Anestezi altındaki ratların karın ve boyun bölgeleri traşlanıp povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Ardından tüm ratlar cerrahi müdahaleye alındı. Ratların alt batin bölgesine yaklaşık 2,5 – 3 cm'lik orta hat insizyonu yapılarak cilt ve cilt altı katları geçildi. Batin içyapıları doğal olarak izlenen ratların barsakları sağ lateralize edilerek kısmen batin dışına alındı. Sol uterin horn takip edilerek overler bulundu.

**Grup I;** (Kontrol grubu); Bu grupta bazal değerleri elde etmek amacı ile, hiçbir işlem yapılmadan laparotomi yapılarak uterus ve adneksler görüldükten sonra karın

kapatıldı ve 3 saat sonra relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Ratlar sakrifiye edildi.

**Grup II;** (Sham grubu); Bu gruptaki ratların overlerinin alt ve üst kutuplarına dikiş atılıp, 3 saat sonra dikişler alındı ve 6. saatte overler ve kan örnekleri alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi.

**Grup III;** (N-Asetilsistein grubu); Laparotomi yapılmadan 30 dakika önce intraperitoneal tek doz NAS 100 mg/kg/gün verildi, takiben laparotomi yapılarak uterus ve adneksler görüldükten sonra karın kapatıldı ve 3 saat sonra relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Ratlar sakrifiye edildi.

**Grup IV;** (Torsiyon-Detorsiyon grubu); Laparotomi sonrası bilateral adneksler ve overler 720 derece saat yönünde döndürülerek karın yan duvarına 5/0 polidiakson suture ile dönmesin diye tutturuldu. 3 saat sonra relaparotomi yapılarak tespit suture alınıp detorsiyon işlemi yapıldı. Detorsiyondan 3 saat sonra tekrar relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı ve kan örnekleri alınıp ratlar sakrifiye edildi.

**Grup V;** (Torsiyon-Detorsiyon+N-Asetilsistein grubu); Laparotomi yapılarak bilateral adneksler ve overler 720 derece saat yönünde döndürülerek karın yan duvarına 5/0 polidiakson suture ile dönmesin diye tutturuldu. Detorsiyondan 30 dakika önce intraperitoneal tek doz 100 mg/kg N-asetil sistein uygulandı. Torsiyon işleminden 3 saat sonra relaparotomi yapılarak tespit suture alınıp detorsiyon işlemi yapıldı. Detorsiyondan 3 saat sonra tekrar relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı, kan örnekleri alındı. Rat sakrifiye edildi.

### **3.3. Biyokimyasal Çalışma**

Kan örnekleri aprotininli biyokimya tüpleri içine alındı. 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumlara ayrıldı. Serum örnekleri -80°C de çalışma gününe kadar saklandı.

#### **3.3.1. Serum TOS, Asprosin ve AMH Düzeyleri Ölçümü**

Serum örneklerinde Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi TOS ölçüldü. TOS (Rat TOS Katalog no: YLA1392Ra YL Biotechnology

Co., Ltd, Shanghai, China) düzeyleri, kitlerin kataloğunda belirtilen prosedürlere uygun olarak ölçüldü. Rat TOS ELISA kitinin ölçüm aralığı ise: 0,02-60 U/ml, Intra-Assay: CV değeri <%10, Inter-Assay: CV değeri <%12, Sensitivitesi 0,013 U/ml idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçlarının birimi serum örnekleri için U/ml cinsinden belirlendi.

Rat serum örneklerinde asprosin düzeyleri; ELISA yöntemiyle, Rel Assay Rat ASPROSİN ELISA kiti (REF: YX-011916R, LOT:201806, Mega Tıp Sanayi ve Tic. Ltd, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak kit kataloğunda yazılan çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Rat Asprosin ELISA kitinin Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 %, Sensitivitesi 0,054 ng/mL idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Absorbans okumaları 450 nm dalga boyunda Bio-Tek ELX800 ELISA okuyucusu (BioTek Instruments, USA) ile yapıldı. Standart eğri grafiği hazırlanan standartların konsantrasyonları Bio-Tek ELX800 girilip çizdirildi. Analiz sonuçları standart eğri grafiğine göre değerlendirip dilüsyon faktörü ile çarpılarak hesaplandı, ng/mL olarak ifade edildi.

Rat serum örneklerinde AMH düzeyleri ; ELISA yöntemiyle, AMH ELISA kit (Andygene Biotechnology Co., Ltd, Beijing, China) kullanılarak kit kataloğunda yazılan çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. ELISA kitinin Assay Sensitivitesi 0,5 ng/ml idi. Absorbans okumaları 450 nm dalga boyunda Multiskan™ FC Microplate Photometer ELISA okuyucusu (ThermoFischer) ile yapıldı.

### **3.4. Histolojik Çalışma**

Her gruptan alınan over dokuları, %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra musluk suyunda yıkandı. Yıkanan dokular rutin histolojik takip serilerinden geçirildi (Tablo 1). Daha sonra dokular parafin bloklara gömüldü. Bu parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında kesitler alındı.

**Tablo 1:** Histolojik takip serileri

| Sıra | İşlem                          | Süresi    |
|------|--------------------------------|-----------|
| 1    | %70 Alkol                      | 2 saat    |
| 2    | %80 Alkol                      | 1,5 saat  |
| 3    | %96 Alkol I                    | 30 dakika |
| 4    | %96 Alkol II                   | 30 dakika |
| 5    | %100 Alkol I                   | 30 dakika |
| 6    | %100 Alkol II                  | 30 dakika |
| 7    | Alkol + Xylol                  | 15 dakika |
| 8    | Xylol I                        | 15 dakika |
| 9    | Xylol II                       | 15 dakika |
| 10   | Yumuşak parafin + Xylol        | 45 dakika |
| 11   | Yumuşak parafin                | 1 saat    |
| 12   | Yumuşak parafin + Sert parafin | 1,5 saat  |
| 13   | Sert parafin                   | 3 saat    |
| 14   | Gömme                          |           |

### 3.5. İmmünohistokimyasal Çalışma

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH: 6'da mikrodalga fırında (750W) 15 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 25 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanan dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue

edilen primer antikor (anti- asprosin antibody, FNab09797, Fine Test, China) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0:yok, +0.5: çok az, +1:az, +2: orta, +3:şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor yaygınlık ile şiddet değerlerinin çarpımıyla hesaplandı.

### **3.6. İstatiksel Analizler**

İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Sayısal ölçümler medyan ve minimum - maksimum olarak özetlendi. İki grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,050 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

#### 4.1.1. Serum TOS Düzeyleri

Tüm gruplara ait serum TOS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TOS düzeyleri, Kontrol, Sham ve NAS gruplarında benzerdi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, Torsiyon grubunda TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış izlendi ( $p=0,016$ ). Torsiyon grubu ile kıyaslandığında ise Torsiyon+NAS grubunda TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış gözlemlendi ( $p=0,032$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Serum TOS düzeyleri

| GRUPLAR               | TOS<br>Median (min-maks)        | p     | p*                                                                                                                                       |
|-----------------------|---------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grup 1 (Kontrol)      | 2,28 (1,29-3,12)                | 0,001 | 1-2: 0,931<br>1-3: 0,063<br>1-4: 0,016<br>1-5: 0,008<br>2-3: 0,038<br>2-4: 0,010<br>2-5: 0,004<br>3-4: 0,029<br>3-5: 0,090<br>4-5: 0,032 |
| Grup 2 (Sham)         | 2,12 (1,35-2,95)                |       |                                                                                                                                          |
| Grup 3 (NAS)          | 3,51 (2,49-4,66)                |       |                                                                                                                                          |
| Grup 4 (Torsiyon)     | 12,16 (7,59-15,16) <sup>a</sup> |       |                                                                                                                                          |
| Grup 5 (Torsiyon+NAS) | 5,38 (3,39-8,54) <sup>ab</sup>  |       |                                                                                                                                          |

Değerler median (min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

<sup>b</sup> Torsiyon grubu ile karşılaştırıldığında ( $p<0.05$ ),

p: Çoklu karşılaştırma değeri (Kruskal-Wallis),

p\*: İkili karşılaştırma değeri (Mann-Whitney Test).

#### 4.1.2.Serum Asprosin Düzeyleri

Tüm gruplara ait serum asprosin düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada;

Asprosin düzeyleri, Kontrol ve Sham gruplarında benzerdi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında; asprosin düzeyleri, NAS ( $p=0,002$ ), Torsiyon ( $p=0,003$ ) ve Torsiyon+NAS ( $p=0,010$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak izlendi ( $p=0,016$ ). Torsiyon grubu ile kıyaslandığında ise Torsiyon+NAS grubunda asprosin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış gözlemlendi ( $p=0,008$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Serum asprosin düzeyleri

| GRUPLAR               | Serum Asprosin Düzeyleri<br>Median (min-maks) | p     | p*                                                                                                                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grup 1 (Kontrol)      | 1,39 (1,04-1,78)                              | 0,001 | 1-2: 0,181<br>1-3: 0,002<br>1-4: 0,003<br>1-5: 0,010<br>2-3: 0,002<br>2-4: 0,004<br>2-5: 0,009<br>3-4: 0,149<br>3-5: 0,755<br>4-5: 0,008 |
| Grup 2 (Sham)         | 1,66 (1,21-2,21)                              |       |                                                                                                                                          |
| Grup 3 (NAS)          | 0,81 (0,16-1,26) <sup>a</sup>                 |       |                                                                                                                                          |
| Grup 4 (Torsiyon)     | 0,47 (0,36-0,61) <sup>a</sup>                 |       |                                                                                                                                          |
| Grup 5 (Torsiyon+NAS) | 0,96 (0,74-1,22) <sup>ab</sup>                |       |                                                                                                                                          |

Değerler median (min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

<sup>b</sup> Torsiyon grubu ile karşılaştırıldığında ( $p<0.05$ ),

p: Çoklu karşılaştırma değeri (Kruskal-Wallis),

p\*: İkili karşılaştırma değeri (Mann-Whitney Test).

#### 4.1.3. Serum AMH Düzeyleri

Tüm gruplara ait serum AMH düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada;

AMH düzeyleri; Kontrol, Sham, NAS, Torsiyon ve Torsiyon+NAS gruplarında benzer olup istatistiksel olarak herhangi bir farklılık izlenmedi (Tablo 4).

**Tablo 4:** Serum AMH düzeyleri

| GRUPLAR               | AMH<br>Median (min-maks) | p     | p*         |
|-----------------------|--------------------------|-------|------------|
| Grup 1 (Kontrol)      | 13,70 (11,94-15,07)      | 0,834 | 1-2: 0,628 |
| Grup 2 (Sham)         | 14,29 (12,71-16,53)      |       | 1-3: 0,620 |
| Grup 3 (NAS)          | 14,16 (11,43-17,04)      |       | 1-4: 0,456 |
| Grup 4 (Torsiyon)     | 14,63 (11,44-16,97)      |       | 1-5: 1,000 |
| Grup 5 (Torsiyon+NAS) | 13,84 (12,06-16,21)      |       | 2-3: 1,000 |
|                       |                          |       | 2-4: 0,628 |
|                       |                          |       | 2-5: 0,534 |
|                       |                          |       | 3-4: 0,710 |
|                       |                          |       | 3-5: 0,805 |
|                       |                          |       | 4-5: 0,318 |

Değerler median (min-maks) olarak verilmiştir.

p: Çoklu karşılaştırma değeri (Kruskal-Wallis),

p\*: İkili karşılaştırma değeri (Mann-Whitney Test).

## 4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

### 4.2.1. Asprosin İmmünreaktivitesi

Asprosin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; asprosin immünreaktivitesi over stromasında (siyah yıldız) gözlemlendi.

Over dokusunda asprosin immünreaktivitesi; Kontrol (Şekil 10), Sham (Şekil 11) ve NAS (Şekil 12) gruplarında benzerdi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında Torsiyon (Şekil 13) grubunda asprosin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış bulundu ( $p=0,002$ ). Torsiyon grubu ile kıyaslandığında ise Torsiyon+NAS grubunda (Şekil 14) grubunda asprosin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi ( $p=0,002$ ) (Tablo 5).



**Tablo 5:** Asprosin histoskor

| GRUPLAR               | Asprosin histoskor<br>Median (min-maks) | p     | p*                                                                                                                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grup 1 (Kontrol)      | 0,91 (0,80-1,20)                        | 0,003 | 1-2: 0,699<br>1-3: 0,792<br>1-4: 0,002<br>1-5: 0,180<br>2-3: 0,931<br>2-4: 0,002<br>2-5: 0,310<br>3-4: 0,004<br>3-5: 0,329<br>4-5: 0,002 |
| Grup 2 (Sham)         | 0,83 (0,60-0,90)                        |       |                                                                                                                                          |
| Grup 3 (NAS)          | 0,88 (0,60-1,20)                        |       |                                                                                                                                          |
| Grup 4 (Torsiyon)     | 0,25 (0,20-0,45) <sup>a</sup>           |       |                                                                                                                                          |
| Grup 5 (Torsiyon+NAS) | 0,74 (0,45-0,90) <sup>b</sup>           |       |                                                                                                                                          |

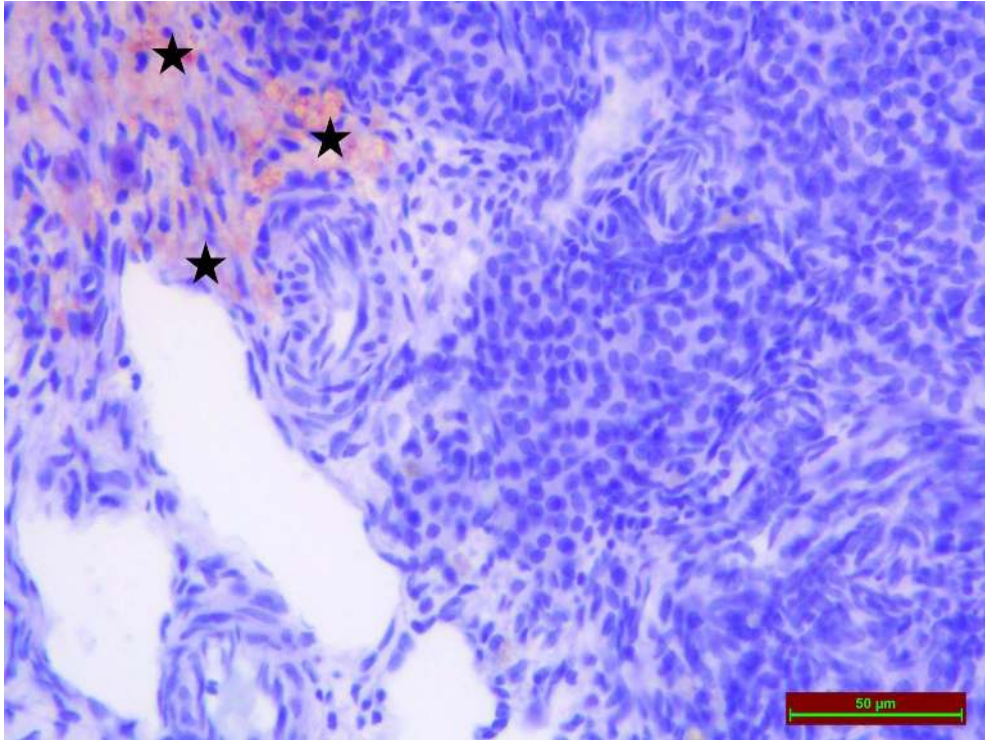
Değerler median (min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

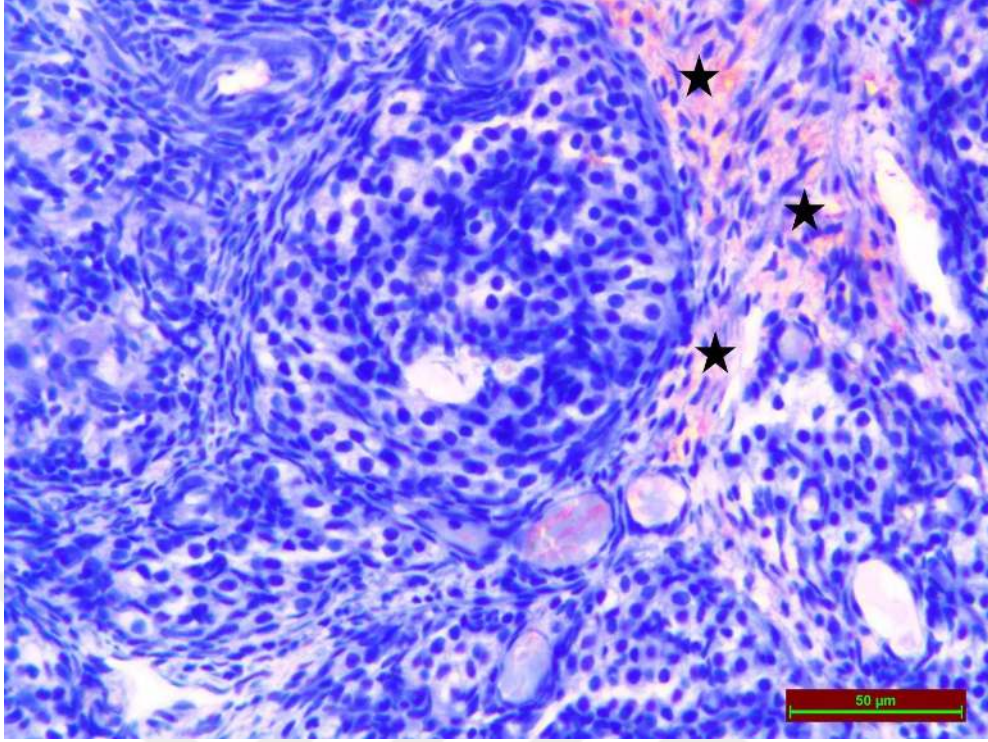
<sup>b</sup> Torsiyon grubu ile karşılaştırıldığında ( $p < 0.05$ ),

p: Çoklu karşılaştırma değeri (Kruskal-Wallis),

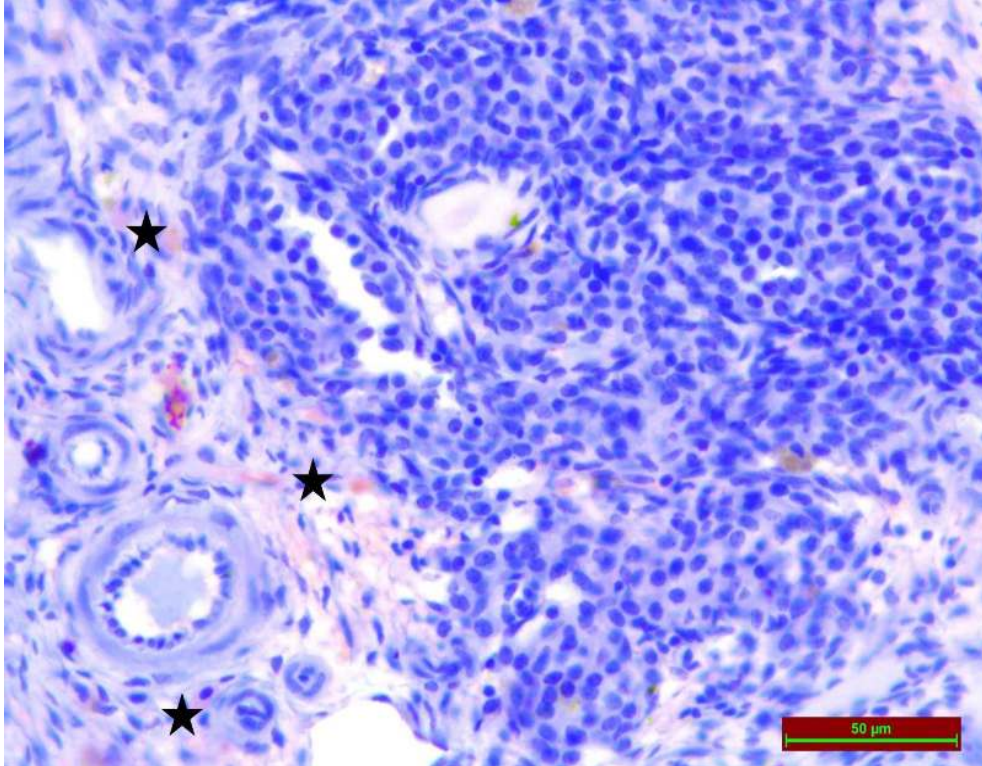
p\*: İkili karşılaştırma değeri (Mann-Whitney Test).



**Şekil 10:** Kontrol grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi (siyah yıldız).

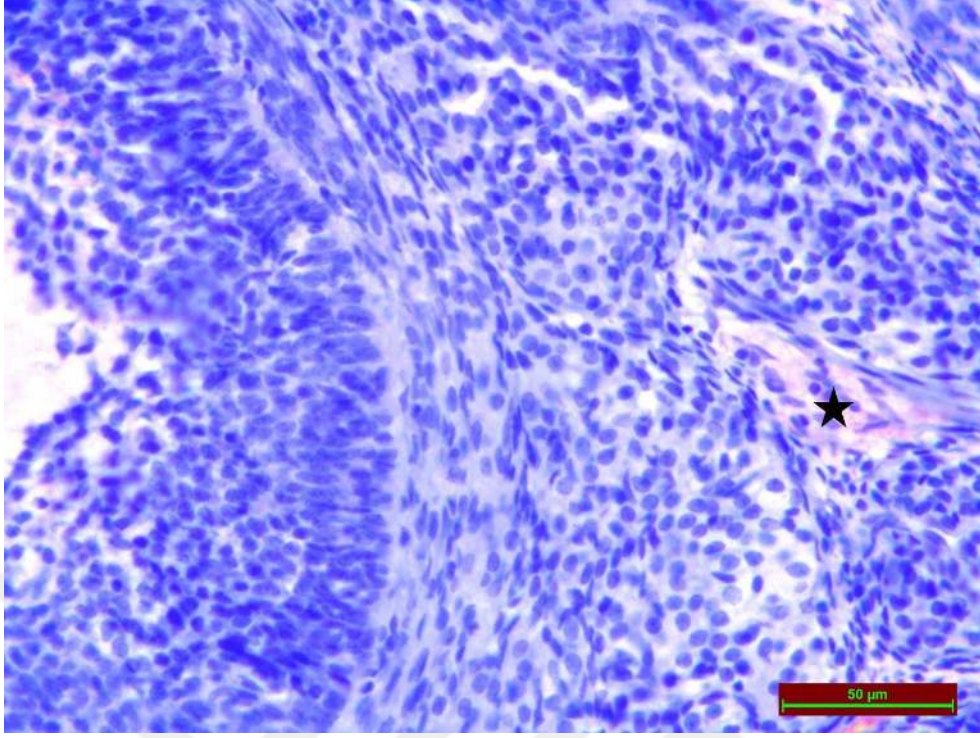


**Şekil 11:** Sham grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi (siyah yıldız).

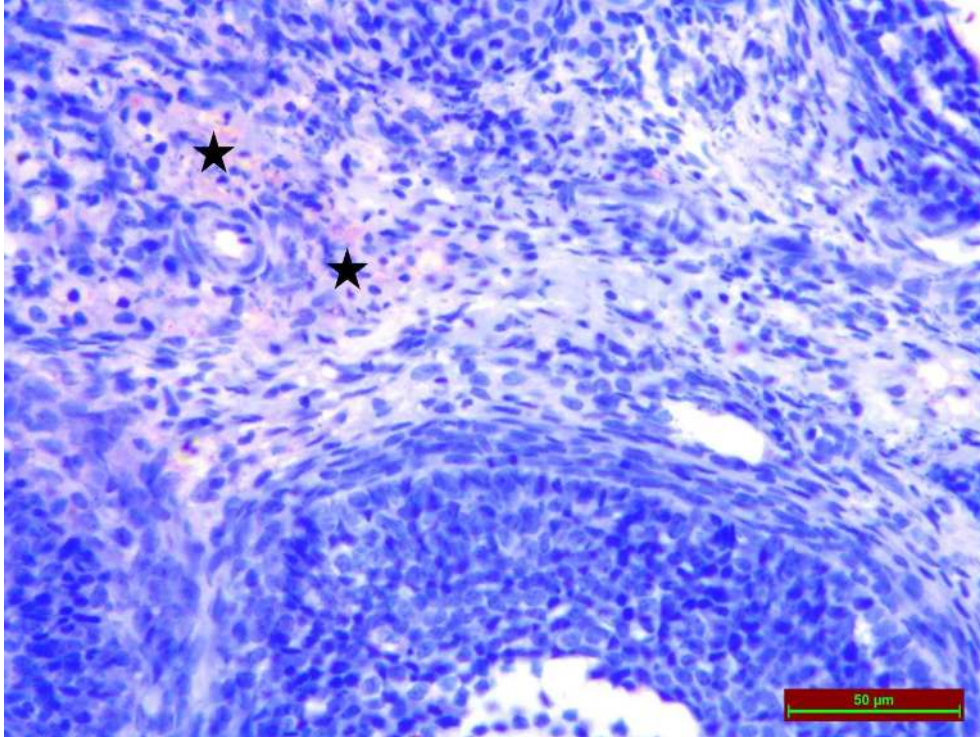


**Şekil 12:** NAS grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi (siyah yıldız).





**Şekil 13:** Torsiyon grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi (siyah yıldız).



**Şekil 14:** Torsiyon+NAS grubu over stromasında asprosin immünreaktivitesi (siyah yıldız).

## 5. TARTIŞMA

Over torsiyonu geç kalındığında over rezervini azaltabilecek jinekolojik acil bir durumdur. Tedavide altın standart laparoskopik detorsiyondur. Fakat detorsiyon edilse bile iskemi reperfüzyon hasarı oluşabilmektedir (72). Özler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ratlarda detorsiyonun yumurtalık rezervini korumak için yeterli olmadığını gösterilmiştir (73). Detorsiyonun mümkün olan en kısa sürede yapılması over hasarının önlenmesinde önemli bir adımdır (74), ancak tek başına yeterli olmamaktadır. Detorsiyon ameliyatından sonra over kanlanması tekrar başladığında reperfüzyona bağlı reaktif oksijen radikalleri oluşur (75). Bu serbest radikaller mitokondri ve hücre zarında lipid peroksidasyonu başlatır, hücre işlev bozukluğuna ve apoptoza neden olurlar (76). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, torsiyon-detorsiyon sonrası overi iskemi reperfüzyon hasarından korumak için antioksidan ve antienflamatuvar ajanlara odaklanmıştır (93, 94). Over iskemi reperfüzyonunu önlemek için literatürde sildenafil (77), telmisartan (78), kolşisin (79) ve büyüme hormonu (80) gibi çok sayıda antioksidan ajanla ilgili çalışmalar mevcuttur.

Glutasyon, sistein, glisin ve glutamik asit hepatosit içinde enzimatik olarak sentezlenir. Düşük formunda glutasyon olan GSH, serbest radikal türlerine karşı hücresel savunmada önemli bir role sahiptir ve ayrıca serbest radikalleri temizlemek için doğrudan veya glutasyon peroksidaz kataliziyle hücre dışı olarak etki eder (81). Tiyol içeren bileşik NAS, ayrıca GSH sentezinin artmasına neden olabilecek bir antioksidan olarak kullanılmıştır. Hücre içi GSH birikmesi sisteinin dışarıdan tedarik edilmesini gerekir. NAS konakçı hücrelere girerek sisteine hidrolize olur; bu da GSH sentezini uyarır (82). Çalışmaların çoğu, NAS'ın reaktif oksijen türlerini temizleyebileceğini, glutasyon seviyelerini artırabileceğini ve bir indirgeyici ajan olarak hizmet edebileceğini belirtmiştir (83). Çalışmamızda ratların overlerini reperfüzyon hasarından korumak için NAS kullandık. Ve yaptığımız çalışmada AMH düzeylerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da serum TOS (total oksidan seviyesi) değerleri torsiyon grubunda istatistiksel anlamlı olarak artmış ve NAS ile tedavi edilen grupta ise azalmıştır. Bu sonuçlar bize NAS

ile reperfüzyon hasarının azaltılabileceği ve overyan rezerve olumlu etkisi olabileceğini göstermektedir.

AMH konsantrasyonları yumurtalık rezervinin hormonal bir göstergesi olarak kullanılmıştır. AMH, antral foliküllerin granülosa hücreleri tarafından üretilen bir dimerik glikoproteindir (84). Farklı klinik koşullar altında yumurtalık foliküler rezervinin erken ve güvenilir bir ölçüsü olduğu öne sürülmüştür ( 85, 86). Deneysel yumurtalık torsiyon / detorsiyon hasarındaki AMH konsantrasyonlarının azalması, önceki çalışmalarda bildirilmiştir ( 87, 73). Fakat biz çalışmamızda gruplarımızda AMH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlemedik. Çalışmamızda rat overinin torsiyonda kalma süresine bağlı olarak istatistiksel bir farklılığın ortaya çıkmamış olabileceğini düşünüyoruz.

Overin torsiyonda bekleme süresiyle ilgili literatürde 3 saatlik torsiyon sonrasında yumurtalık dokusunda iskeminin geliştiği bildirilmiştir (4). Yiğiter ve arkadaşları (80) ve Abalı ve arkadaşları (92) 3 saatlik torsiyon sonrası iskemi gelişimini gösterdi ve iskemi-reperfüzyon hasarının derecesini belirlemek için de 3 saat süreyle reperfüzyonda beklediler. Biz de çalışmamızda literatürden örnek alarak 3 saat torsiyon ve 3 saat detorsiyon süresi kullandık.

İlk kez Romere C. ve arkadaşları tarafından tanımlanan asprosin proteini glikoz hemostazını düzenleyen bir protein hormonudur. Romero C ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelere rekombinant asprosin verilmiştir. Bunun sonucunda karaciğerde siklik AMP (cAMP) ve protein kinaz A (PKA) aktivitesinin arttığı ve hepatik glukoz salınımının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada insülinin asprosin aracılı olarak hepatosit PKA aktivasyonunu ve glukoz salınımını azalttığı bulunmuştur (70). Duerschmid ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise rekombinant olarak verilen asprosinin kan beyin bariyerini aşarak cAMP-bağımlı bir yolla doğrudan orexigenic AgRP<sup>+</sup> nöronlarını aktive ettiğini gösterilmiştir (71). Yeni tanımlanan bu asprosin proteini ile ilgili başka literatür çalışmaları da bulunmaktadır. Cinsiyet hormonları ile (88), polikistik over sendromu ile (89), iskelet kası inflamasyonunda (90) ve miyokart infarktüsünde (91) düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmamızda asprosinin over torsiyonunda, reperfüzyon hasarında hem plazmada hem de histolojik kesitlerde anlamlı değiştiğini gördük. Deney gruplarından torsiyon gruplarında serum asprosin düzeylerinin azaldığı izlendi. Torsiyon+NAS grubunda ise asprosin düzeyi Torsiyon grubuna göre yüksek izlendi. Yine immünohistokimyasal boyamalarda da aynı şekilde Torsiyon gruplarında azalmış, Torsiyon+ NAS grubunda torsiyon grubuyla kıyaslandığında artmış asprosin düzeyi izlendi.

Sonuç olarak over torsiyon-detorsiyonunda, NAS iskemi reperfüzyon hasarını azaltır. Torsiyon-detorsiyon sonrası iskemi reperfüzyonu hücre içi enerji değişikliğine yol açarak asprosin düzeylerini azaltır. NAS ile tedavi edildiğinde ise asprosin seviyelerinin tekrardan yükseldiği görülmüştür. Torsiyon-detorsiyon sürecinde asprosin düzeyindeki değişiklikleri araştıran ve İskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Hibbard LT. Adnexal torsion. American journal of obstetrics and gynecology. 1985; 152: 456-461.
2. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JL, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology. 2012; 244-269.
3. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. Annals of emergency medicine 2001; 38: 156-159.
4. Ergün Y, Koç A, Dolapcioglu K, Akaydin Y, Doğruer G, Konaş T, Kozlu T, ve Aslan E. The protective effect of erythropoietin and dimethylsulfoxide on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 152: 186-190.
5. Bakan V, Çıralık H, Tolun Fİ, Atlı Y, Mİl A, Öztürk S. Protective effect of erythropoietin on torsion/detorsion injury in rat model. Journal of Pediatric Surgery 2009; 44: 1988–1994.
6. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT, Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. Horm Mol Biol Clin Invest 2016; 26: 25–42.
7. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced gluconeogenic protein hormone. Cell 2016; 165: 566–579.
8. Wang Y, Qu H, Xiang X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. Mediators Inflamm 2018; 2018: 9471583.
9. Halladin NL. Oxidative and inflammatory biomarkers of ischemia and reperfusion injuries. Danish medical journal 2015; 62: 1-22.
10. Pallet MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research. 1994; 42: 632-639.
11. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. J Pineal Res 2004; 36: 1-9.
12. Ji Q, Hui K, Zhang L, Sun X, Li W, Duan M. The effect of hydrogen-rich saline on the brain of rats with transient ischemia. The Journal of surgical research 2011; 168: 95-101.
13. Slusser SO, Grotjohann LV, Martin LF, Scaduta RC. Glutathione catabolism by the ischemic rat kidney. Am J Physiol 1990; 258: 1546-1553.
14. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. Annals of Emergency Medicine 1998; 31: 710-715.
15. Weinbroum AA, Kidron A, Hochhauser E, Hochman A, Rudick V, Vidne BA. Liver glutathione liver influences myocardial reperfusion injury following liver ischemia-reperfusion. Med Sci Monit 2001; 7: 1137-1144.
16. Başaklar AC. Over Tümör ve Kistleri: Başaklar AC, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, 2006; 991–1013.

17. Sadler TW. Langman's Medical Embriyoloji, 9.baskı, Ürogenital Sistem, Editör: Başaklar AC, Ankara, Palme Yayıncılık, 2005; 313-354.
18. Scott RT, Hodgen GD. The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 551-562.
19. 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: 649-650.
20. Skandalakis JE. Cerrahi Anatomi, 2.baskı: Dişi Genital Organları. Editör: Başaklar AC, Ankara, Palme Yayıncılık, 2008: 1475-1538.
21. Adashi EY. Endocrinology of the ovary. Hum Reprod 1994; 9: 815-827.
22. Balasch J, Miró F, Burzaco I, Casamitjana R, Civico S, Ballescà JL, et al. The role of luteinizing hormone in human follicle development and oocyte fertility: evidence from in-vitro fertilization in a woman with long-standing hypogonadotrophic hypogonadism and using recombinant human follicle stimulating hormone. Hum Reprod 1995; 10: 1678-1683.
23. www.biologycorner.com Homepage. Rat Urogenital System. Access Date: 10.11.2010. Available from: [http://www.biologycorner.com/worksheets/rat\\_urogenital.html](http://www.biologycorner.com/worksheets/rat_urogenital.html).
24. Mazaud S, Guigon CJ, Lozach A, Coudouel N, Forest MG, Coffigny H, Magre S. Establishment of the reproductive function and transient fertility of female rats lacking primordial follicle stock after fetal gamma-irradiation. Endocrinology 2002; 143: 4775-4787.
25. Gaytan F, Morales C, Bellido C, Aguilar E, Sanchez-Criado JE. Ovarian follicle macrophages: is follicular atresia in the immature rat a macrophage mediated event? Biol Reprod 1998; 58: 52-59.
26. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 150: 8-12.
27. Engine AKFA ICEMI. Anesthesia Key Fastest Anesthesia & Intensive Care & Emergency Medicine Insight Engine. 2017.
28. Asfour V, Varma R, Menon P. Clinical risk factors for ovarian torsion. Journal of obstetrics and gynaecology 2015; 35: 721-725
29. Varras M, Tsikini A, Polyzos D, Samara C, Hadjopoulos G, Akrivis C. Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. Clinical and experimental obstetrics & gynecology 2004; 31: 34-38.
30. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. Am J Obstet Gynecol 1995;172: 227-235.
31. Tsai HC, Kuo TN, Chung MT, Lin MY, Kang CY, Tsai YC. Acute abdomen in early pregnancy due to ovarian torsion following successful in vitro fertilization treatment. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology 2015; 54: 438-441.



32. Pena JE, Ufberg D, Cooney N, Denis AL. Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertil Steril* 2000; 73: 1047-1050.
33. Nichols DH, Julian PJ. Torsion of the adnexa. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 375-380.
34. Oelsner G, Bider D, Goldenberg M, Admon D, Mashiach S. Long-term follow-up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. *Fertil Steril* 1993; 60: 976-979.
35. Merriman TE, Auldish AW. Ovarian torsion in inguinal hernias. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 383-385.
36. Daponte A, Pournaras S, Hadjichristodoulou C, Lialios G, Kallitsaris A, Maniatis AN, Messinis IE. Novel serum inflammatory markers in patients with adnexal mass who had surgery for ovarian torsion. *Fertil Steril* 2006; 85: 1469-1472.
37. Jaffe T, Thompson WM. Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics. *Radiology* 2015; 275: 651-663.
38. Smorgick N, Maymon R, Mendelovic S, Herman A, Pansky M. Torsion of normal adnexa in postmenarcheal women: can ultrasound indicate an ischemic process? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 338-341.
39. 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.
40. Chang KH, Hwang KJ, Kwon HC, Yoo JH, Ryu HS, Lee EJ, Oh KS. Conservative therapy of adnexal torsion employing color doppler sonography. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5: 13-17.
41. Lourenco AP, Swenson D, Tubbs RJ, Lazarus E. Ovarian and tubal torsion: imaging findings on US, CT, and MRI. *Emergency radiology* 2014; 21: 179-187.
42. Lee EJ, Kwon HC, Joo HJ, Suh JH, Fleischer, A. C. Diagnosis of ovarian torsion with color doppler sonography: depiction of twisted vascular pedicle. *J Ultrasound Med* 1998; 7: 83-89.
43. McGovern PG, Noah R, Koenigsberg R, Little AB. Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 601-608.
44. Descargues G, Tinlot-Mauger F, Gravier A. Adnexal torsion: a report on forty-five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 91-96.
45. Cohen SB, Wattiez A, Seidman DS, et al. Laparoscopy versus laparotomy for detorsion and sparing of twisted ischemic adnexa. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2003; 7: 295-299.
46. Pansky M, Smorgick N, Herman A, Schneider D, Halperin R. Torsion of normal adnexa in postmenarcheal women and risk of recurrence. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 355-359.
47. Parelkar SV, Mundada D, Sanghvi BV, Joshi PB, Oak SN, Kapadnis SP, et al. Should the ovary always be conserved in torsion? A tertiary care institute experience. *Journal of pediatric surgery* 2014; 49: 465-468.

48. Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, Nulsen JC. Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril* 2008; 90: 1-3
49. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia reoxygenation injury. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2002; 282: 227-241.
50. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology*, 2003; 6: 531-533
51. McMichael M. Ischemia–reperfusion injury pathophysiology, part I. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14: 231-241.
52. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *The American journal of physiology* 1988; 254: 768-774.
53. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Pina E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *The Journal of surgical research* 2008; 147: 153-159.
54. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim* 2009; 22: 5-13.
55. García-Villalón AL, Amezcua YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol* 2008; 48: 109-114.
56. Thrane AS, Skehan JD, Thrane PS. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1363-1370.
57. Karabulut R, Sonmez K, Sancak B, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Ozen IO, et al. Effects of amrinone on bilateral renal ischemia/reperfusion injury. *Urological research*. 2002; 30: 164-168.
58. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2007; 39: 44-84.
59. Oruç O, İnci K, Aki FT, Zeybek D, Muftuoglu SF, Kilinc K, Ergen A. Sildenafil attenuates renal ischemia reperfusion injury by decreasing leukocyte infiltration. *Acta Histochem* 2009; 10: 10–16.
60. Davies MJ. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Com* 2003; 305: 761-770.
61. Akçetin Z, Busch A, Kessler G, Heynemann H, Holtz J, Bromme HJ. Evidence for only a moderate lipid peroxidation during ischemia-reperfusion of rat kidney due to its high antioxidative capacity. *Urol Res* 1999; 27: 280-284.
62. Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1287-1312.
63. Otamiri T. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery* 1989; 105: 593-597.

64. Abbasoğlu SD, Balkan J, Kanbağı Ö ve ark. Aminoguanidin ve Nasetilsisteinin endotoksemik sirozlu sıçanlarda karaciğer hasarı, oksidatif ve nitroztatif stres üzerine etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5: 27-32.
65. Turk E, Karaca I, Ozcinar E, Celebiler A, Aybek H, Ortac R, et al. The effect of hypothermia on adnexal torsion/detorsion injury in a rat ovary model. *Journal of pediatric surgery* 2015; 50: 1378-1381.
66. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Mullerian hormon for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas* 2012; 71: 28-33.
67. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3478-3483.
68. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, et al. Normal serum concentrations of anti-mullerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 463-469.
69. Ledger WL. Clinical utility of measurement of anti müllerian hormone in reproductive endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5144-5154.
70. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell* 2016; 165: 566-579.
71. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017; 23: 1444-1453.
72. Yaman TS, Ağacayak E, Görük NY, et al. Protective effects of honokiol on ischemia/reperfusion injury of rat ovary: an experimental study. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 1077-1083.
73. Özler A, Turgut A, Soydinç HE, Sak ME, Evsen MS, Alabalık U, et al. The biochemical and histologic effects of adnexal torsion and early surgical intervention to unwind detorsion on ovarian reserve: an experimental study. *Reprod Sci* 2013; 20: 1349-1355.
74. Taşkın O, Birincioğlu M, Aydın A, Buhur A, Burak F, Yılmaz I, Wheeler JM. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod* 1998; 13: 2823-2827.
75. Ergenoğlu M, Erbas O, Akdemir A, Yeniel AO, Yıldırım N, Oltulu F, et al. Attenuation of ischemia/reperfusion-induced ovarian damage in rats: does edaravone offer protection? *Eur Surg Res* 2013; 51: 21-32.
76. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 1156-1164.
77. İncebiyik A, Şeker A, Camuzcuoğlu H, Kocaslan S, Camuzcuoğlu A, Hilali NG, et al. Does sildenafil have protective effects against ovarian ischemia-reperfusion injury in rats? *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 1283-1288.

78. Kumtepe Y, Odabaşoğlu F, Karaca M, Polat B, Halici MB, Keles ON, et al. Protective effects of telmisartan on ischemia/reperfusion injury of rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil Steril* 2010; 93: 1299-1307.
79. Kurt RK, Doğan AC, Doğan M, Albayrak A, Kurt SN, Eren F, et al. Protective effect of colchicine on ovarian ischemia-reperfusion injury: an experimental study. *Reprod Sci* 2015; 22: 545-550.
80. Yiğiter M, Halici Z, Odabaşoğlu F, Keles ON, Atalay F, Ünal B, Salman AB. 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.
81. Weinbroum AA, Kluger Y, Abraham RB, Shapira I, Karchevski E, Rudick V. Lung preconditioning with N-acetyl-L-cysteine prevents reperfusion injury after liver no flow-reflow: a dose-response study. *Transplantation* 2001; 71: 300–306.
82. Bernard GR. N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am J Med*. 1991;275: 54-59.
83. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6–20.
84. Feyereisen E, Méndez-Lozano D, Taieb J, Hesters L, Frydman R ve ark. Anti-Müllerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 695–703.
85. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 688–701.
86. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23: 1359–1365.
87. Caliskan A, Yavuz C, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Demirtas S, et al. Factor-Xa inhibitors protect against systemic oxidant damage induced by peripheral-ischemia reperfusion. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 464–468.
88. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators Inflamm* 2018; 6: 7375294.
89. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, Mehmet C, Taner CE. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 220-223.
90. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol* 2019; 234: 20888-20899.

91. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci* 2019; 15: 231.
92. Abalı 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: 3.
93. Gungor AN, Turkon H, Albayrak A, Ovali M, Islimye M, Gencer M, et al. Does omegaven have beneficial effects on a rat model of ovarian ischemia/ reperfusion? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 240–245.
94. Behroozi-Lak T, Zarei L, Moloody-Tapeh M, Farhad N, Mohammadi R. Protective effects of intraperitoneal administration of nimodipine on ischemia-reperfusion injury in ovaries: Histological and biochemical assessments in a rat model. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 602–608.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Köyceğiz'de doğdum. Beş yaşında Elazığ'a geldim ve hala bu şehirde yaşamaktayım. Evliyim ve 4 yaşında bir kızım var. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2012 yılında mezun oldum. 2012 yılında Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmaya başladım ve 2015 yılında ayrıldım. 2015 yılında Fırat Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'da Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım ve halen çalışmaktayım.

