



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL ZEYNEP
KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**DENEYSEL OVER TORSİYONU SONRASI DETORSİYON
UYGULANAN RATLARDA İSKEMİ VE REPERFÜZYON
HASARI ÜZERİNE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİğİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eralp Bulutlar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL ZEYNEP
KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**DENEYSEL OVER TORSİYONU SONRASI DETORSİYON
UYGULANAN RATLARDA İSKEMİ VE REPERFÜZYON
HASARI ÜZERİNE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİğİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eralp Bulutlar

Tez Danışmanı : Dr.Öğretim Üyesi Ali Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	
vii	
ÖZET	
viii	
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62
8. ÖZGEÇMİŞ.....	73
EKLER.....	74

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim sürecindeki emeklerinden dolayı,
Hastane Başhekimimiz Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Uzmanlık öğrenciliğim ve tez yazım süresince, bize her zaman engin bilgi ve deneyimi ile önderlik eden, fikirlerine ve katkılarına her zaman ihtiyaç duyacağım sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Eroğlu'na,

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde asistanlığa devam ettiğim süreçte, uzmanlık eğitim sürecime katkısı olan, mesleki bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra cesaret aldığım hocalarım Doç. Dr. Murat Muhcu'ya, Doç. Dr. İsmet Gün'e, Prof. Dr. Ercüment Müngen'e,

Tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübelerini her aşamada benimle paylaşan, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde asistanlığa devam ettiğim süreçte, uzmanlık eğitim sürecime katkısı olan, mesleki bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra cesaret aldığım sayın hocam Dr. Öğretim Üyesi Ali Yılmaz'a,

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde asistanlığa devam ettiğim süreçte, uzmanlık eğitim sürecime katkısı olan, mesleki bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra cesaret aldığım hocalarım Prof. Dr. Murat Api'ye, Doç. Dr. Sadık Şahin'e, Doç. Dr. Ebru Çöğendez'e, Dr. Öğretim Üyesi Müşerref Banu Yılmaz'a, Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak'a, Doç. Dr. Hüseyin Tayfun Kutlu'ya, Doç. Dr. İlhan Şanverdi'ye, Doç. Dr. Enis Özkaya'ya, Doç. Dr. Çetin Kılıççı'ya, Op. Dr. Resul Karakuş'a, Op. Dr. Ahmet Eser'e, Op. Dr. Sultan Seren Karakuş'a, Op. Dr. Erdal Yücel'e, Op. Dr. Önder Tosun'a, Op. Dr. İlater Yenidede'ye, Op. Dr. Halenur Bozdağ'a ve adını saymadığım bütün hocalarıma ve uzman doktorlarımıza,

Tezimin Patoloji verilerinin değerlendirilmesinde eşsiz yardımları olan ve teorik bilgilerine asistanlığımın her anında, zaman mevhumu gözetmeksizin başvurduğum sayın hocam Prof. Dr. Zafer Küçükodacı'ya,

Tezimin Hiperbarik Oksijen Tedavisi seansları başta olmak üzere her aşamasında zaman mevhumu gözetmeden hiçbir fedakârlıktan çekinmeyen Uzm. Dr. Yavuz Aslan'a,

Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum çalışma arkadaşlarım, Dr. Ezgi Darıcı'ya, Dr. Hakan Bilgesoy'a, Dr. Merve Albayrak'a, Dr. Selma Atiye Kılıç'a ve adını saymadığım bütün asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezin hazırlanmasında gerekli finansal desteği, her türlü kolaylığı sağlayarak katkıda bulunan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimine (BAP) ve çalışanlarına 2019/045 nolu proje onayıyla destek verdiği için şükranlarımı sunarım.

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMH	: Anti Mullerian Hormon
AMP	: Adenozin Monofostat
a-PTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATA	: Atmosfer absolut-mutlak atmosfer basıncı (760 mmHg)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CO	: Karbonmonoksit
CRP	: C-Reaktif Peptid
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Ezyme-Linked Immunosorbent Assay
E2	: Estriol
FSH	: Folliküler Stimulan Hormon
GSH	: Glutasyon Peroksidaz
HBO	: Hiperbarik Oksijen
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HRP	: Horseradish Peroksidaz

H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
H&E	: Hematoksilen- Eozin
IL	: İnterlökin
I/R	: İskemi ve Reperfüzyon
K	: Potasyum
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
MDA	: Malondialdehit
MIS	: Mullerian Inhibiting Substance
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
NO	: Nitrik Oksit
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
PTZ	: Protrombin Zamanı
SOD	: Süperoksit Dismutaz
S	: Sham (Kontrol)
T	: Torsiyon
T/DT	: Torsiyon/Detorsiyon
8-OHdG	: Sekiz Hidroksi 2 Deoksiguanozin

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: 8-OHdG değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri.	39
Tablo-2: GSH-Px değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri.	41
Tablo-3: MDA değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri.....	43
Tablo-4: SOD değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri.....	45
Tablo-5: Tukey Testi sonucuna göre SOD'un p değerleri.....	46
Tablo-6: AMH değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri.....	47
Tablo-7: Tukey Testi sonucuna göre SOD'un p değerleri.....	49
Tablo-8: Deney grupları over dokularının kesikli puanlama değerleri.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Kadın iç genital sistemi anatomisi.....	04
Şekil-2: Rat overisi.....	06
Şekil-3: Serbest oksijen radikalleri.....	19
Şekil-4: Ratlarda ovaryan I/R modeli.....	32
Şekil-5: Deney gruplarının 8-OHdG değerleri.....	40
Şekil-6: Deney gruplarının GSH-Px değerleri.....	41
Şekil-7: Deney gruplarının MDA değerleri.....	43
Şekil-8: Deney gruplarının SOD değerleri.....	45
Şekil-9: Deney gruplarının AMH/MIS değerleri.....	47
Şekil-10: Sham grubundaki hafif vasküler konjesyon.....	50
Şekil-11: HBO grubundaki hafif-orta vasküler konjesyon.....	50
Şekil-12: T/DT grubundaki ileri vasküler konjesyon.....	50
Şekil-13: Sham grubundaki normal-hafif düzeyde nötr.infilt.....	51
Şekil-14: HBO grubundaki hafif-orta düzeyde nötr.infilt.....	51
Şekil-15: T/DT grubundaki şiddetli düzeyde nötr. İnfilt.....	51
Şekil-16: Sham grubundaki normal over dokusu.....	52
Şekil-17: HBO grubundaki hafif folliküler hücre hasarı.....	52
Şekil-18: T/DT grubundaki şiddetli folliküler hücre hasarı.....	52
Şekil-19: HBO grubundaki hafif düzeyde hemoraji.....	53
Şekil-20: T grubundaki bir ratta görülen orta düzeyde hemoraji.....	53
Şekil-21: T/DT grubundaki bir ratta görülen şiddetli hemoraji.....	53

ÖZET

Amaç : Çalışmamızda, ratlarda deneysel ovaryan iskemi ve reperfüzyon hasarında hiperbarik oksijen tedavisinin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler : Çalışmada, 27 adet Sprague Dawley cinsi rat, Sham grubunda 6 adet , diğer gruplarda 7 adet olmak üzere rastgele seçilerek gruplandırılmıştır. Sham (S) grubunun dışında Torsiyon (T), Torsiyon ve Detorsiyon (T/DT), Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO) grupları oluşturulmuştur. Sham grubunda bazal değerlerin elde edilmesi adına sadece laparotomi yapılarak overler ve kanlar alınırken , diğer gruplarda bilateral adneksiyel torsiyon 3 saat boyunca uygulanmıştır. Torsiyon grubunda iskemi süresinin sonunda reperfüzyon uygulanmadan overler ve kanlar alınırken, diğer iki grupta reperfüzyona müsaade edilmiştir. Grup HBO’da bir hafta süresince ratlar için özel dizayn edilmiş hiperbarik kabinde, cerrahi izleyen ilk iki gün 60 dakikalık 4’er seanstan 8 seans, 3., 4. Ve 5. Günlerde 60 dakikalık 3’er seanstan 9 seans, 6 ve 7. Günlerde 60 dakikalık 2’şer seanstan 4 seans olacak şekilde toplam 21 seans olarak uygulanmıştır. Bu esnada T/DT grubuna detorsiyon dışında herhangi bir tedavi uygulaması olmamıştır. Tedavi seanslarının sonunda kan ve overler alınarak ratlar sakrifiye edilmiştir. Serumda 8-OHDG, MDA, GSH-Px, SOD ve AMH seviyelerine bakılmıştır. Ayrıca overlerde histopatolojik olarak ödem, vasküler konjesyon, folliküler hücre hasarı, hemoraji, nötrofilik infiltrasyon ve kohezyon kaybı değerlendirilmiştir. Sonuçların istatistiksel analizi için SPSS for Windows sürüm 22.0 kullanılmıştır.

Bulgular : HBO grubuyla, T ve T/DT grubu karşılaştırıldığında 8-OHdG ve MDA seviyelerinin daha düşük olduğu ($p<0.05$), T grubuna göre ise GSH-Px ve SOD değerlerinin daha yüksek olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. HBO grubu, T ve T/DT gruplarıyla kıyaslandığında AMH seviyesinin ise belirgin olarak artmış olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ayrıca HBO grubunda histopatolojik olarak bakılan ödem, vasküler konjesyon, hemoraji, nötrofilik infiltrasyon ve folliküler hücre hasarının da T ve T/DT gruplarına göre daha az olduğu saptanmıştır.

Sonuç : Biyokimyasal ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde HBOT, ovaryan iskemi/reperfüzyon hasarını azaltmada etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler : iskemi, reperfüzyon, deneysel, over torsiyonu, hiperbarik oksijen tedavisi



ABSTRACT

Objective : The aim of this study was to investigate the effects of hyperbaric oxygen therapy on experimental ovarian ischemia and reperfusion injury in rats.

Material and methods : In this study, 27 Sprague Dawley rats were randomly grouped as 6 in the Sham group and 7 in the other groups. Torsion (T), Torsion and Detorsion (T / DT), Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO) groups were formed in addition to Sham (S) group. In order to obtain basal values in the sham group, ovaries and blood were removed only by laparotomy, while bilateral adnexal torsion was applied for 3 hours in the other groups. In the torsion group, ovaries and blood were removed without reperfusion at the end of the ischemia period, while reperfusion was allowed in the other two groups. In the hyperbaric chamber specially designed for rats in Group HBO for one week, 8 sessions in 4 sessions of 60 minutes in the first two days following surgery, 9 sessions in 3 sessions of 6 minutes in 6, 7 and 3 days In total, 21 sessions were administered in 4 sessions of 2 sessions of 60 minutes each day. In the meantime, there was no treatment other than detorsion to the T / DT group. At the end of the treatment sessions, blood and ovaries were removed and the rats were sacrificed. Serum 8-OHDG, MDA, GSH-Px, SOD and AMH levels were measured. Ovarian edema, vascular congestion, follicular cell damage, hemorrhage, neutrophilic infiltration and loss of cohesion were evaluated histologically. SPSS for Windows version 22.0 was used for statistical analysis of the results.

Results : When HBO and T and T / DT groups were compared, 8-OHDG and MDA levels were lower ($p < 0.05$) and GSH-Px and SOD values were higher than T group ($p < 0.05$). When HBO group was compared with T and T / DT groups, AMH levels were significantly increased ($p < 0.05$). In addition, edema, vascular congestion, hemorrhage, neutrophilic infiltration and follicular cell damage were found to be less in HBO group compared to T and T / DT groups.

Conclusion : When biochemical and histopathological findings were evaluated together, HBOT was found to be effective in reducing ovarian ischemia / reperfusion injury.

Keywords : ischemia, reperfusion, experimental, ovarian torsion, hyperbaric oxygen therapy



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Over torsiyonu, overin kendini besleyen ve destekleyen bağlarının (infundibulopelvik ligament ve uteroovaryan ligament) etrafında kısmi veya tam olarak dönmesi neticesinde perfüzyonunun bozulması ve iskemik değişikliklerin ortaya çıkması şeklinde tanımlanabilir(1,2).

Over torsiyonunun görülme sıklığı ile ilgili net bir veri olmamakla birlikte; bir çalışmada cerrahi acillerin % 2.7' sini oluşturduğu bildirilmiştir (3). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte olguların çoğu 20 ile 50 yaş arasındadır (4-8). Over torsiyonunda birincil risk faktörü ovaryan kitle mevcudiyetidir. Ancak, her boyutta overin torsiyone olabileceği de unutulmamalıdır (9).

Over torsiyonunun yönetiminde amaç zamanında cerrahi müdahale ile ovaryan detorsiyon ile over fonksiyonunun korunmasıdır. Olguların çoğunluğu reproduktif dönem ve premenarşial dönem olduğundan over fonksiyonunun korunması fertilitite ve genel kadın sağlığı açısından son derece önemlidir. Tarihsel olarak over torsiyonunda standart tedavi tromboemboli riski endişesiyle etkilenen tarafta salpingooferektomi yapılması şeklindeydi. Ancak yapılan çok sayıda gözlemsel çalışmada detorsiyon yapılan olgularda ovaryan fonksiyonun devam ettiği gözlenmiştir. Öte yandan, over torsiyonunda adneksiyal rezeksiyon ile detorsiyonu karşılaştıran çalışmalarda detorsiyon grubunda emboli riskinin artmadığının bildirilmesi günümüzde over koruyucu yaklaşımın popülaritesini artırmıştır (10).

Over dokusunun korunduğu detorsiyon olgularında iskemi reperfüzyon hasarının minimize edilmesi bilim insanlarının ilgisinin yoğunlaştığı yeni bir alan olmuştur (11-13). Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte literatürde Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) hiç denenmemiş görünmektedir. HBOT'un testis torsiyonu olgularında ümit verici sonuçlarının olması bu çalışmamızda bize ilham kaynağı olmuştur (13). Bu pilot çalışma neticesinde HBOT'un olumlu etkileri gösterilebilirse daha sonraki çalışmalar için önemli bir basamak olacaktır.

Over torsiyonu sonrası detorsiyon uygulanan vakalardaki iskemi - reperfüzyon (I/R) hasarını en aza indirmek için çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bunların bir kısmı ovaryan I/R rat modelinden faydalanılarak yapılmıştır (11,12). Bu çalışmalarda genelde detorsiyon sonrası antioksidan ajanlar kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada perioperatif C vitamini ve selenyum verilen ratlarda iskemi ve reperfüzyon durumuna bakılmış, reperfüzyon grubunda anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, iskemi grubunda azalma tespit edilmiştir (14). Yine benzer bir çalışmada bu sefer detorsiyon sonrası uygulanmış; C vitamini, verapamil , mannitol grupları oluşturularak çalışma yapılmıştır. Her üç grupta da iskemi ve reperfüzyon oranları azalmış, ancak tedavi modalitesi olarak kullanılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur (15). Tip 2 Diyabetin tedavisinde kullanılan bir antidiyabetik olan metforminin son zamanlardaki antioksidan özelliklerinden faydalanılarak yine detorsiyon sonrası tedavi grubu oluşturulmuş, doz bağımlı olarak iskemi ve reperfüzyonu azalttığı gösterilmiş olsa da klinik pratiğe yansiyacak kadar çalışma ilerletilememiştir (16).

Yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde ya antioksidan bir ajan verilip oluşan serbest radikallerin meydana getirdiği zararı azaltmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır, ya da hipoksik kalan dokudaki oksijenizasyonu artırmaya yönelik birtakım çalışmalar yapılmıştır. Ancak aynı anda hem doku oksijenizasyonu sağlayıp hem antioksidan etkisiyle birlikte doku rejenerasyonu sağlayan HBOT ile ilgili olarak somut bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmamızda özellikle HBOT'un bu özelliklerinden faydalanarak iskemi ve reperfüzyon oluşmuş overlerdeki değişimi incelemeyi amaçladık.

HBOT, deniz seviyesinden daha yüksek bir basınç altında, %100 oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavi modalitesidir. Bu tedavi modalitesinde kapalı bir sistem içerisinde; maske, başlık veya ortamdaki solutulma yapılabilir (17,20,21). Deniz seviyesinde atmosfer basıncı 1 ATA (Atmosfer absolut-mutlak atmosfer / 760 mmHg) 'dır. Deniz seviyesinden 10 m derinlikte 2 ATA, 20 metre derinlikte ise 3 ATA'dır (17).

HBOT'un iyileştirici etkileri temelde plazmadaki çözülmüş oksijen seviyesinin yükselmesi esasına dayanmaktadır (18). Bu tedavi tek kişilik ya da çok

kişilik basınç odaları uygulanarak gerçekleştirilebileceği gibi, lokal olarak da uygulanabilmektedir (19).

HBOT'un vücut üzerindeki etkileri, birincil ve ikincil etkiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Birincil etkisi , dokunun aşırı oksijenizasyonuna bağlı direkt etki olarak düşünülebilir. İkincil etkisi ise, vazokonstrüksiyon, anjiogenez, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentez artışı ve artmış lökosit oksidatif öldürme fonksiyonlarını içermektedir (19-22).

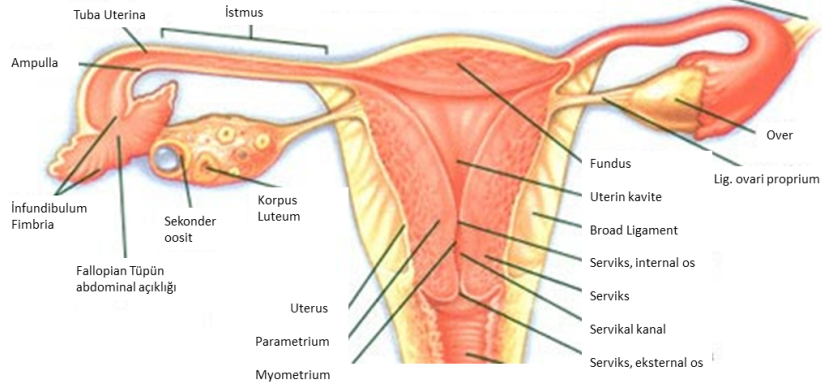
Over torsiyonuyla benzer mekanizmalara sahip olan testis torsiyonunda HBOT ile ilgili olarak çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar neticesinde klinik pratikte de kullanılmaya başlanmıştır (13,23,24).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over

2.1.1. Anatomisi

Overler, uterusun her iki yanında küçük pelviste yerleşmiş asılı pelvik organlardır. Boyutları 2.5-5 x 1.5-3 x 0.7-1.5 cm'dir. Kütlesi 4-8 gramdır. Ana ilyak arter bifurkasyonunun hemen altında fossa ovarica denilen boşlukta yerleşmişlerdir. Ayrıca overlerin, fossa ovaricanın hemen altında obturator sinirle komşulukları vardır (Şekil-1).



Şekil-1: Kadın iç genital sistemi anatomisi

Overler periton tarafından örtülmezler ve hilus adı verilen yerinden lig. latuma (broad ligaman) tutunurlar. Overin tüm damar sinir paketi overe bu hilustan girer. Bu bölgede bir mezonefrik kalıntı olan rete ovarii de bulunabilmektedir. Over abdominal aortadan ayrılan ovaryan arter tarafından beslenir. Ovaryan arter lig. suspensorium ovarii içinde seyrederek ve hilustan overe girer. Ayrıca lig. ovarii proprium içinde seyreden uterin arterin ovaryan dalı da overin beslenmesine katkıda bulunur ve ovaryan arterin dalları ile anastomoz yapar. Ovaryan arterin kanlanmasının bozulması durumunda bu anastomoz sayesinde overin beslenmesi devam eder (25). Overin venleri de arterleri takip ederek mesovaryum katları arasında pampiniform pleksusu oluştururlar. Sol ovaryan ven sıklıkla renal vene, sağ ovaryan ven ise vena cava inferiora drene olurlar (26-28). Overin lenfatikleri temel olarak folliküllerin teka tabakalarından köken alır. Olgun follikülün korpus luteum tabakası lenfatiklerden zengindir. Buna karşılık granuloza tabakası da lenfatiklerden yoksundur. Overin lenfatikleri damarlardan bağımsız olarak stromada ilerlerler ve hilusta pleksus yaparak kan damarlarına yakın olarak seyrederek. Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba uterina ve uterustan gelen dallarla birlikte subovaryan pleksusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar üst paraaortik lenf nodlarına drene olurlar. Bu lenf nodları böbreğin alt polü hizasında bulunur. Ayrıca aksesuar lenfatikler subovaryan pleksusu atlayarak broad ligamanı üzerinden internal ilyak, eksternal ilyak ve interaortik lenf nodlarına ya da round ligamanı üzerinden ilyak ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar (29-31).

Over, sempatik innervasyonunu aortikorenal pleksustan alır. Ayrıca bu pleksus, overin damarlarıyla birlikte infundibulopelvik ligamente uzandığı için hipogastrik pleksuslardan da sempatik uyarı alabilir. Overin innervasyonundan sorumlu sempatik liflerin, spinal kordun T10 ve T11 seviyesinde intermediolateral hücrelerden köken aldığına ve torasik splanknik sinirlerin içinde abdomene geçtiği düşünülmektedir. Bu sinirler superior mezenterik arter çevresindeki ganglionlarla sinaps yapmaktadır. Parasempatik lifler ise, inferior hipogastrik pleksustan, yani S2-S4 seviyesindeki pelvik splanknik sinirlerden gelir. Bu innervasyonun vazodilatör etki yaptığı düşünülmektedir. Overden çıkan visseral duyu lifleri, spinal kordun T10,T11 seviyesindeki spinal sinirlere torasik splanknik sinirlerle taşınır. Over kaynaklı ağrıların akut appendisitte olduğu gibi umblikus çevresinde hissedilmesinin nedeni de bu yansıyan ağrıdır. Ayrıca over kaynaklı ağrılar bazen obturator sinir yoluyla uyluk iç yüzünde de bir ağrıya neden olabilir. Buna Howsip- Romberg Belirtisi denir. Bunun nedeni ise muhtemelen peritonun ağrı liflerinin obturator sinirden de sağlanmasıdır (28,32).

2.1.2. Histolojisi

Overin temel olarak korteks ve medulla olmak üzere 2 bölümü vardır: Korteksin dış kısmı follikülleri de barındıran asellüler kollajenöz bağ dokudan oluşurken, iç kısmı fibroblastlara benzeyen sıkı yerleşimli içsel hücrelerden oluşmaktadır. Medulla ise, daha gevşek formda mezenkimal hücrelerden oluşmuş damarları ve sinirleri barındıran bir tabakadır (33,34).

Overin yüzey epiteli tüm overi çevreleyen kısmen psödostrafiye peritoneal hücrelerden oluşmuştur. Bu epitel ; keratin , CA-125 ,vimentin, östrojen ve progesteron reseptörleri, EGF ve FSH ile pozitif boyanma gösterir. Hücreler ise genelde kolumnar epitel olabileceği gibi küboidal da olabilir. Yüzey epiteli kortikal invajinasyonlarla birlikte inklüzyon glandları oluşturur. Bazı otörler, yüzey epitel tümörlerinin çoğunun bu invajinasyonlar sayesinde olduğunu belirtmektedir (33).

2.1.3 Embriyolojisi

Embriyolojik hayatın 7. Haftasına kadar morfolojik olarak gonadlar dişi ve erkek olarak farklılaşmamışlardır. Primordial germ hücreleri 4. Haftada yolk sac duvarında belirirken 5.-6. Haftalarda ürogenital kıvrıma göç etmektedir. Ürogenital kıvrımın mezodermal epitelini gonad epitelini ve stromasını oluşturmak üzere proliferer olur ve endodermal kökenli germ hücreleri bu proliferer epitel hücreleri içerisinde overi oluşturur. 7. Haftadan sonra primordial germ hücrelerinde mayoz bölünmeler gerçekleşir ve çevrelerini mezonefrik hücreler ve çöломik epitel hücreleri sarar.

2.1.4 Rat Overi

Ratlarda over, böbreklerin kaudalinde bikornual yapıdaki uterusun her iki yanında yer alır. Overle uterus arasındaki bağlantı helezonik yapıdaki tuba uterina sayesinde olur (Şekil-2).



Şekil-2: Rat Overi

Ratlardaki ovaryan gelişim temel olarak insandakine çok benzemektedir; ancak farklılık zamanlamasıdır. Primordial germ hücreleri ileri embriyolojik gelişim sürecinde oogonia oluşturmak üzere gonadlara göç eder. Doğumda rat ovaryumu kordon ve oogonyalardan oluşmaktadır. Primordial folliküller doğumdan sonra 3.günde oluşurlar. İlk follikül dalgasının antral folliküle kadar gelişimi yaklaşık 3 haftadır. İyi gelişmiş sekonder folliküller ise yedinci günde gözükür. Puberte veya ilk östrus 34. Gün civarında meydana gelir. Düzenli östrus siklusu 10-12. Aylarda düzensiz siklusların oluşumuna kadar devam eder. 12-14. Ayların sonunda

hayvanlar persistent siklusa geçerler.Bunun ardından da anöstrus siklusu meydana gelir. Follikulogenez , premordial follikülden preovulatar follikül evresine 60 günden fazla bir sürede ulaşır (ortalama 15 östrus siklusu). Primordiyal follikülün sekonder folliküle gelişim aşaması 30 günden uzun olabilir. Sekonder follikülden ovulasyona kadarki süre ise ortalama 28 gündür (35,36).

2.2. Over ve Fallopian Tüp Torsiyonu

2.2.1 Tanım ve Tarihçe

Adneksiyal Torsiyon , ilk defa izole tubal torsiyon olarak 1890 yılında Bland-Sutton tarafından tanımlanmıştır (37). Over torsiyonu, overin kendini besleyen ve destekleyen bağlarının (infundibulopelvik ligament ve utero-ovaryan ligament) etrafında kısmi veya tam olarak dönmesi neticesinde perfüzyonunun bozulması ve iskemik değişikliklerin ortaya çıkması şeklinde tanımlanabilir (1,2). Genellikle fallop tüpü de torsiyonda overe eşlik eder. Bu durumda adneksiyal torsiyon olarak tanımlama daha doğru olacaktır. Daha nadir olarak izole tubal torsiyon da görülebilir ve tubal fonksiyonu olumsuz etkileyebilir (1,2,38).

2.2.2 Epidemiyoloji

Over torsiyonunun görülme sıklığı ile ilgili net bir veri olmamakla birlikte; 10 yıllık verilerin değerlendirildiği bir metaanalizde cerrahi acillerin % 2.7' sini oluşturduğu bildirilmiştir (3). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte olguların çoğu 20 ile 50 yaş arasındadır (4-6). Adneksiyal Torsiyon, cerrahi müdahale gerektirir acillerin, ektopik gebelik, hemorajik korpus luteum kist rüptürü, pelvik inflamatar hastalık ve akut appendisitten sonraki beşinci en sık nedenidir (39).

2.2.3 Risk Faktörleri

Over torsiyonunda birincil risk faktörü ovaryan kitle mevcudiyetine bağlı olarak ağırlık artışıdır. Olgu serilerinde, torsiyon hastalarının % 80'den fazlasında ovaryan kitle olduğu bildirilmiştir (4,5,7). Kitlenin boyutu ile ilgili alt ve üst sınır belirlemek mümkün görünmemektedir. Torsiyon olgularının % 80'inden fazlasında over boyutunun 5 cm ya da daha büyük olduğu bildirilmiştir ve bu kitlelerin çoğunun

benign olduğu saptanmıştır. Özellikle genç yaş grubunda fonksiyonel kist ihtimali artacağı için malign kitleye bağlı torsiyon ihtimali daha da azalacaktır (4,7,8). Ayrıca benign kitlenin malign kitleden daha fazla oranla torsiyone olabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Bunun en temel nedeni de muhtemelen malign kitlenin çevre dokuya invaze olarak büyümesi şeklinde yorumlanabilir (40,41).

Öte yandan, her boyutta overin torsiyone olabileceği özellikle pediatrik popülasyon için akılda bulundurulmalıdır(42). On beş yaş altı over torsiyonu olgularının yarısından fazlasında overlerin normal olduğu gösterilmiştir (9). Normal overde görülen torsiyonlarda ise sebepler arasında; sigmoid kolondaki distansiyon, uzun süreli konstipasyon, uzun tuba uterina, küçük uterus ve nispeten büyük over, premenarşal dönemde artan hormonal aktivite nedeniyle adneksiyal venöz konjesyon risk faktörleri olarak değerlendirilebilir (43,44).

Gebelikte torsiyon riski artmaktadır. Seksenden fazla hastayı kapsayan over torsiyonu olgu serilerinde olguların % 10-22'sinin gebelikte gerçekleştiği bildirilmiştir (4-6).

Over torsiyonunun tekrarlama oranı net olarak bilinmemekle beraber 216 olguluk bir seride rekürrens oranı % 11 olarak bildirilmiştir (6).

İnfertilite tedavisinde uygulanan ovulasyon indüksiyonu da uygulanan tedaviye bağlı büyük boyutta ovaryan follikül kisti ihtimalini artırdığı ve hiperstimülasyona bağlı olarak overde büyük genişlemeler yaptığı için ovaryan torsiyon ihtimalini artırmaktadır. Bir seride ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda over torsiyonu ihtimalini yüzde 8 olarak bildirmiştir (45).

Hematosalpinks, Hidrosalpinks, Paratubal kist varlığı, tubal ektopik gebelikler de adneksal torsiyona ya da izole tubal torsiyona neden olabilmektedir (46-50).

Adneksiyal Torsiyon sağ tarafta sol tarafa göre daha fazla görülmektedir. Bunun muhtemelen 2 temel nedeni vardır: Birincisi, sağ uteroovaryan ligamanın sola göre daha uzun olması , ikincisi, sol adneksin sigmoid kolon varlığı nedeniyle daha dar bir alanda kalması ve torsiyone olacak alan bulamamasındandır (38,51).

2.2.4 Patogenez

İfundibulopelvik ligaman (Lig. suspensorium ovarii), broad ligaman (Lig. latum uteri) katlantısı olup lateralde pelvik yan duvara bağlıdır ve overin asıci bağlıdır. Ovaryan damarlar bu infundibulopelvik ligamentin içinde geçer. Overin diğer destekleyici bağları overi uterusu bağlayan uteroovaryan ligaman (Lig. ovarii)

proprium) ve mesovaryumdur. Torsiyon meydana geldiğinde over, hem infundibulopelvik ligament etrafında hem de uteroovaryan ligament etrafında dönmektedir (32,52).

İfundibulopelvik ligamentin rotasyonu ovaryan damarların kompresyonuna neden olur. Kompresyon neticesinde over dokusunun öncelikle lenfatik ve venöz drenajı bozulur. Over dokusunun boyutu artar ve ödem gelişir. Kompresyon ve ödemin etkisiyle arteriyel perfüzyonun da bozulması nekroz, infarkt ve lokal hemorajiye neden olur.

Bu kısır döngüye müdahale edilmezse iskemik ilerleyiş, over ve fallop tüpünün tamamının nekrozuna neden olur. Nekrozun oluşmasını adneksin tamamen kaybı takip eder. Bu da fertilitenin olumsuz etkilenmesi anlamına gelmektedir. Ayrıca bu nekrotik süreçle ilgili olarak literatürde nadir de olsa pelvik tromboflebit veya peritonit gibi mortaliteyle sonuçlanabilecek komplikasyonlar bildirilmiştir (38).

2.2.5 Klinik Presentasyon

Klinik bulguları genellikle nonspesifik olduğu için tanı ve tedavide gecikmeler yaşanabilmektedir (53).

Over torsiyonunda genellikle klinik presentasyon; pelvik kitlesi olduğu bilinen bir kadında , ani başlangıçlı, şiddeti ortadan şiddetliye kadar değişebilen pelvik ağrı şeklinde olmaktadır. Sıklıkla bu pelvik ağrıya bulantı ve kusma da eşlik edebilmektedir (8,54,55). Ayrıca adneksal kitlenin olmadan da torsiyon olabileceği göz önünde bulundurulduğunda tanıda şüpheli olmak oldukça önemlidir. Aksi takdirde overdeki fonksiyon kaybı ve sekeller kaçınılmaz olacaktır.

Semptom ve bulguların sıklığını genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırmak uygun olacaktır (5,6,56,57) :

Pelvik Ağrı (%90) , Over torsiyonunda en sık görülen semptomdur. Ağrı sıklıkla akut başlangıçlıdır ve hastaların büyük bir çoğunluğu ilk 3 gün içerisinde ağrısının nedeninin değerlendirilmesi amacıyla acil servise başvurmaktadır (5-56). Ağrı genellikle torsiyon olan taraf alt abdomende hissedilir. Keskin, künt, kolik, kramp şeklinde ya da bıçak saplanır tarzda olabilmektedir. Yana, arkaya ya da kasıklara yayılabilmektedir (58). Ancak hastaların nadir de olsa bir kısmında akut başlangıçlı ağrı olmadan da torsiyon görülebilmektedir (59).

Adneksiyel Kitle (%86-95) , Ovaryan torsiyonu olan çoğu hastada adneksiyel kitle bulunmaktadır. Kitle, bir ovaryan kist ya da tümoral bir oluşum olabileceği gibi ovaryan hiperstimülasyon sendromu ya da polikistik over sendromu gibi overin

diffüz olarak büyüdüğü durumlar da olabilir. Kitlenim 5 cm ya da daha büyük olduğu durumlarda torsiyon riski daha fazla olmaktadır. Yine bir paraovaryan ya da paratubal kist de kendi pedinkülü etrafında dönebilmektedir.

Bulantı ve Kusma (% 47-70) , Genellikle ağrıyla birlikte başlayan kusmanın da eşlik edebildiği bulantı görülebilmektedir (5,6,56,57). Ağrıya ya da peritoneal iritasyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (2,56,59).

Ateş (%2-20) , Daha nadir olmak üzere bazı hastalarda görülebilir. Genellikle subfebril karakterdedir. Nekrozu düşündürmesi açısından önemlidir (5,6,56,57).

Anormal Vajinal Kanama (%4) , Oldukça nadirdir.

Bunların dışında abdominal dolgunluk (%16), menstrual disfonksiyon (%9), diyare (%7), Disüri (%7), Rektal Dolgunluk (%2), Konstipasyon (%5), Senkop (%2) eşlik edebilmektedir (60,61).

2.2.6 Şüpheli Torsiyon Hastasının Değerlendirilmesi

2.2.6.1 Anamnez

Pelvik ağrının tipi, yayılımı, bulantı ve kusmanın eşlik edip etmediği sorgulanmalıdır. Adneksiyel kitle varlığı over torsiyonu ihtimalini artırdığı için hastanın önceki jinekolojik muayenelerindeki adneksiyel kitlesi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bu şekilde over torsiyonunu destekleyen şüpheli bulguların varlığında yakın zamanda kuvvetli egzersiz varlığı durumunda öncelikle over torsiyonu düşünülmelidir.

2.2.6.2. Fizik Muayene

Over torsiyonu şüphesi olan hastalarda mutlaka abdominal ve pelvik muayene yapılmalıdır. Çoğu hastada adneksiyel kitlenin olduğu tarafta ya da diffüz olarak pelvik hassasiyet bulunur. Yine palpasyonda hassasiyet olan tarafta palpabl adneksiyel kitle (%41-70) bulunabilir (62). Bazı hastalarda subfebril bir ateş görülebilir. Şiddetli ağrıya bağlı olarak artmış nabız sayısı görülebilir. Nadiren ise peritoneal iritasyon bulguları görülür ve nekrozla ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu bulguların hepsi değişken ve nonspesifik olduğu için hiçbirisi tek başına tanı koydurmaz.

2.2.6.3 Laboratuvar

Over torsiyonu tanısında herhangi bir spesifik laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Hafif artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve lökositöz görülebilir. Artmış lökosit sayısının doku nekrozuyla ilişkisi bulunamamıştır (62-65). Reprodüktif yaşta özellikle Human Chorionic Gonadotropin (HCG) bakılması önem arz etmektedir. Bunun 2 nedeni vardır: Birincisi gebelikte over torsiyonu riskinin artması iken ikincisi ektopik gebeliğin dışlanmasıdır. C-reaktif peptid (CRP) over torsiyonunda artabilir. Ancak akut appendisitteki kadar fazla yükselmez. Hemogram, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Üre, Kreatinin, Serum Elektrolitleri, Protrombin Zamanı (PTZ), Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-Dimer çalışılabilir. İnterkölin-6 (IL-6) ve D-dimer seviyesinde artış görülmekle birlikte bunlar diagnostik değildir. Malignitenin ekartasyonu açısından tümör markerları (özellikle ca-125, ca19-9, ca 15-3, hcg) çalışılabilir. Ürolojik nedenlerin ekartasyonu açısından Tam İdrar Tetkiki ve İdrar kültürü de yol gösterici olabilmektedir (38,62,64-68).

2.2.6.4 Görüntüleme Yöntemleri

2.2.6.4.1 Ultrasonografi (USG)

Torsiyon şüphesinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Tanı değerleri Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile benzer olmasına karşın onlardan maliyet olarak daha etkin olması ve daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilmelidir. Bu yüzden Transabdominal ve yapılabilirse Transvajinal Ultrasonografi pelvik bölgedeki patolojileri göstermede oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle renkli doppler ultrasonografi torsiyone bir overdeki kan akımı durumunu saptamada çok önemli bir yer tutmaktadır. Ultrasonun genel olarak torsiyon tanısındaki sensitivitesi %46-75 olarak bildirilmiştir (69,70). Yine bir başka çalışmada ise doppler ultrasonografinin pozitif prediktif değeri %100 olarak bildirilmişken, negatif prediktif değeri %60 olarak bildirilmiştir (71).

Ultrasonografide en sık bulgu asimetric olarak genelde 5 cm üzerinde olan ovaryan büyümedir. Bu asimetric büyümenin nedeni ödem, vasküler ve lenfatik tıkanıklıktır. Venöz akımın tıkanması stromal ödem yaparak overin büyümesine neden olur. Bu stromal ödem, overde heterojen bir görüntü oluşturarak folliküllerin periferde doğru yer değiştirmesine neden olmaktadır (4,62,72-74).

Bazı durumlarda torsiyon olsa bile ovaryan kan akımı görülebilmektedir. Bunun nedeni overin ikili kan desteği olmasıdır. Dolayısıyla akım görülmemesi torsiyon tanısını koydurabilirken akımın görülmesi torsiyonu ekarte ettirmemektedir. Bu durum üç nedene bağlanabilmektedir; 1- Venöz akımdaki tıkanıklığın arteryel tıkanıklıktan daha önce olması ve doppler ultrasona bu aşamada bakılması. 2- Overin ikili kanlanması nedeniyle uterin arterin dallarından halen kanlanmanın devam ediyor olması. 3- Ovaryan torsiyonun aralıklı olması. Torsiyon durumunda venöz kan akımının izlenmesi ise overin canlı olduğunun bir göstergesidir. İnternal akımın olmaması ise torsiyona spesifik bir bulgu değildir. Ovaryan kistlerde de akım izlenmeyebilir. Ancak aralarındaki fark ovaryan kistlerde periferik kan akımının devam ediyor olmasıdır (62,71-76). Dopplerde gri skalada santralde konsantrik hipoekoik alan ve onu çevreleyen hiperekoik alanların görülmesiyle tanısının konulduğu girdap bulgusu (whirlpool sign) görülebilir (77,78).

2.2.6.4.2 Bilgisayarlı Tomografi

Over torsiyonu tanısında rutin bir inceleme yöntemi olmamakla birlikte akut batın ile başvuran hastanın ayırıcı tanısında ve ovaryan kitlenin tipini belirlemede faydalı olabilmektedir (66). Yine over torsiyonu BT'de, büyümüş over ve periferinde yerleşmiş folliküller, kontrast maddenin torsiyon olan tarafta daha az tutulması ve vasküler pedinkülün kendi etrafında dönmesi bulgularıyla tanı koydurabilir. Ayrıca bazen torsiyone olan adneks etrafında yağ dokusu da bulunabilir. Ancak bu tuboovaryan abse ve piyosalpenkste de görülebileceği için tanı koydurucu değildir (62,72,79,80).

2.2.6.4.3 Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRG ile saptanan bulgular USG ve BT ile benzerdir. Ancak hızlı tanı imkanı olmadığı için kullanımı sınırlıdır. Yumuşak doku çözünürlüğünün daha iyi olması nedeniyle ovaryan kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Ayrıca MRG hemorajiyi, BT'den daha iyi göstermektedir (79,80).

2.2.6.5 Tanı

Over Torsiyonunda kesin tanı cerrahi olarak torsiyone olmuş overin direkt görülmesidir. Hastaya cerrahi endikasyon kararı, semptomlar, fizik muayene,

laboratuvar bulguları ve ultrasonun birlikte değerlendirilmesiyle verilir. Torsiyon tanısı temel olarak adneksiyel kitlesi olan bir kadının pelvik ağrıyla başvurmasıyla konulur. Bu aşamada hastadan tuboovaryan abse, ektopik gebelik rüptürü, over kist rüptürü ve akut appendisit gibi antiteler dışlanmalıdır. Bu tanılar dışlandıktan sonra over torsiyonu tanısını koymak çok zor olmayacaktır. Pelvik ağrıya bulantı, kusma ve ateşin eşlik etmesi tanıyı destekler bulgulardır. Adneksiyel kitle olmadan da over torsiyonu olabileceği göz önünde bulunulmalıdır, adneksiyel kitlesi olmayan pelvik ağrılı hastalarda torsiyon kolaylıkla ekarte edilmemelidir. Her ne kadar over torsiyonunun tanısını koymak eldeki verilerle makul olabilir desek de yapılan 115 serilik bir adneksiyel torsiyon vaka serisinde ancak yüzde 38 hastada preoperatif tanının doğru olduğunu göstermiştir (81).

2.2.6.6 Ayırıcı Tanı

Akut Pelvik ağrısı ve Adneksiyel kitlesi olan kadında öncelikle ektopik gebelik, ovaryan kist rüptürü ve tuboovaryan abse ekarte edilmelidir. Beta Hcg değerinin negatif olması gebelikle ilgili antiteleri dışlar. Over torsiyonunda genellikle ağrıya bulantı ve kusmanın eşlik ettiği görülürken, ektopik gebelikte ise genellikle beraberinde vajinal kanama sürece eşlik eder. Her iki durumda da acil tanı koyulmalı ve tedavi seçenekleri geç kalınmadan düşünülmelidir.

Rüptüre over kistinde ise genellikle kist içeriğinin batın içerisine dağılmasına bağlı olarak özellikle douglasta serbest sıvı ya da hematooperitoneum görülür (69). Ayrıca kist rüptürü tipik olarak midsiklusta cinsel beraberlik sonrası başlayan pelvik ağrı şeklinde prezente edilebilir. Ancak tüm bu ayırıcı tanılara rağmen tanıyı preoperatif olarak koymak her zaman kolay olmamakta, çoğu zaman cerrahi olarak kesin tanı konulabilmektedir.

Tubeovaryan absede enfeksiyon belirteçlerinin daha gürültülü olduğu görülürken özellikle ateş ön plandadır. Ayrıca sonografik olarak torsiyonda gözlemlenmeyen kompleks multiloküler ekojenite görülmektedir.

Over torsiyonuyla ilgili karışabilecek bir başka cerrahi antite de Akut Appendisitir. Çoğu zaman klinik bulgu ve semptomlar torsiyonla benzerdir. Ayırımı fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerine göre yapmak önemlidir. Özellikle Beyaz Küre ve CRP 'deki artışın torsiyondan daha fazla olması yol gösterici olabilmektedir (82).

Ayrıca ayırıcı tanıda akut pelvik ağrıyla kendisini gösterebilen ya da akut pelvik ağrıyla karışabilen nefrolithiazis, idrar yolu enfeksiyonu ya da kolon perforasyonu, divertikülit gibi patolojiler de düşünölmelidir.

2.2.6.7 Tedavi

2.2.6.7.1 Cerrahi Kararı ve Yönetimi

Over torsiyonunda cerrahi kararı, hastanın klinik evaluasyonuna göre torsiyon tanısının konulmasıyla verilir. Hastada kuvvetle over torsiyonundan şüphelenildiğinde kesin tanı ve tedavi ilk aşamada mutlaka cerrahi olacaktır. Ayrıca cerrahiyle birlikte torsiyonun kesin tanısı torsiyone overin gözle görülmesiyle konulmuş olacak, tuba ve overlerin doku durumu da değerlendirilmiş olacaktır. Nekrozun gelişme derecesiyle ilgili olaraksa torsiyonun derecesi ve torsiyonda kalma süresi ile ilgili net bir bilgi yoktur. Eskiden nekrotik olarak görölen overde ooferektomi tek tedavi yaklaşımıyken günümüzde konservatif kalınarak sadece detorsiyone edilmesi son yıllarda giderek popülerite kazanmıştır. Bunun nedeni ise aşırı uzamış iskemiler dışlandığında overde şiddetli hasarın izlendiği torsiyon olgularında bile overin fonksiyonlarının koruduğunun görülmesindedir. Bu yüzden özellikle fertilitenin korunmasının istendiği olgularda mümkün olduğunca konservatif yaklaşım seçilmesi önemlidir(86,87). Genelde overlerde belirgin bir nekrotik görünüm yoksa overler canlı olarak kabul edilmektedir (83-85). Yaklaşım günümüzde ön planda malignite düşünölmüyorsa genellikle laparoskopik olarak tercih edilmektedir (84).

Geçmişte ovaryan torsiyon vakalarında mutlaka ooferektomi gerektirdiği görüşü genel olarak hakim olan görüştü. Bunun nedeni de geçmişte torsiyone olan pedinkülün emboliye neden olacağı görüşü savunulurdu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda ovaryan kistektomi ve detorsiyon yapılan, ooferektomi yapılmayan vakalarda herhangi bir tromboembolik komplikasyonda artış görülmemiştir. Ayrıca ileri derecede canlılığını kaybetmiş gibi görölen over dokusunda bile sıklıkla overin fonksiyonunun düzeldiği görölmüştür (88).

2.2.6.7.2 Rekürrensın Önlenmesi

Over torsiyonunun rekürrensının risk faktörlerinin ve insidansının net olarak bilinmemektedir. Rekürrensi önlemek için birtakım seçenekler vardır.

Over kist supresyonu : Yüksek doz oral kontraseptif (≥ 50 mcg estrogen) kullanımı sonucu daha az ovulasyon ve kistle sonuçlanacağından over torsiyonu ihtimali de azalacaktır. Ama oral kontraseptifin uzun dönem kullanımının tromboembolik komplikasyon riskindeki artış tartışmalıdır. Bu risk uzun dönem kullanımı kısıtlamaktadır (89-91). Düşük doz oral kontraseptiflerin yapılan çalışmalarda ovaryan kisti azaltmadığı gösterilmiştir (92).

Ooferopeksi veya Ovaryan Fiksasyon : Rutin olarak önerilmemektedir. Bu yaklaşımın etkinliğinin gösterildiği üst düzey bir çalışma ve veri olmamasına rağmen over torsiyonunda nüksü önlemek için uygulanabilmektedir (93,94). Bu işlem, tekrarlayan ya da cerrahın intraoperatif olarak uzun bir uteroovaryan ligaman görmesi gibi tekrarlayacağı öngörülen olgularda önerilir (95). Ancak ooferopeksinin torsiyon riskini tamamen elimine etmediği de unutulmamalıdır.

Ooferopeksi yapılırken fertilitenin etkilenme riski vardır. Overin yerinin sabitlenerek değiştirilmesi nedeniyle tuboovaryan etkileşimdeki bozukluklar, suturasyonun over dokusuna zarar vermesi fertilitayı olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Ayrıca torsiyon nedeniyle ureterlerin de yerinin değişmiş olabileceği riski göz önünde bulundurulmalı, ovaryan fiksasyon yaparken mutlaka o taraf ureterler visualize edilmelidir. Tüm bu riskler göz önünde bulundurulduğunda ovaryan fiksasyon rutin olarak uygulanmamalı, klinik olarak seçilmiş olgularda yapılmalıdır.

Ooferopeksi tekniği ile ilgili olarak literatürde birçok yöntem tarif edilmiştir.

Bunlardan en çok kabul görenleri;

- 1- Overin monofilaman suturlerle broad ligamanın arkasına, pelvik yan duvara ve sakrouterin ligamana suture edilmesi
- 2- Uzun olan uteroovaryan ligamanın kısaltılması
- 3- Uteroovaryan Ligamanın uterus arkasına suture edilmesi (96,97).

2.3 İskemi ve Reperfüzyon

2.3.1 İskemi ve Reperfüzyon Hasarı

İskemi, arteriyel ya da venöz kan akımındaki azalmanın neden olduğu organ ve dokudaki yetersiz perfüzyona bağlı dokuların hipoksik kalması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu duruma bağlı olarak doku ve organlar oksijenden yoksun kalacağı gibi oluşan artık ürünlerin de uzaklaştırılmaması sonucu hücre hasarı olabilmektedir. Bu tablo geri dönüşümlü hücre hasarına neden olabileceği gibi geri

dönüşümsüz hasar da olabilmektedir (98). İskemik dokunun rejenerasyonu ve biriken toksik metabolitlerin hasarlanan dokudan temizlenmesi için akımın tekrar eskiye dönmesi gerekmektedir. Ancak iskemik dokunun yeniden reperfüze olması da sadece iskemi ile oluşan hasardan çok daha fazla bir hasara yol açmaktadır(99). Reperfüzyon hasarı denilen bu durumda hücre içine moleküler oksijenin girişi ile birlikte birtakım serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve zar lipidleri, proteinler, nükleik asitler başta olmak üzere tüm hücre bileşenleri olumsuz etkilenebilmektedir (100).

İskemik dokuda birtakım metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Dokuya gelen oksijenin azalmasıyla birlikte oksidatif fosforilasyon azalmaktadır. Oksidatif fosforilasyonun azalması sonucunda da Adenozin 5'-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır. Hücredeki bu enerji depolarının boşalması sonucunda da hücre zarında görev yapan Na⁺-K⁺-ATPaz pompasının aktivitesi azalmaktadır. Buna bağlı olarak da hücre içinde Sodyum (Na⁺) ve Kalsiyum (Ca⁺⁺) artarken, Potasyum (K⁺) azalmaktadır. Hücre içindeki Ca⁺⁺ artışı hücre için toksiktir. Ayrıca hücre içinde artan isoosmotik basınçla birlikte hücredeki ilk değişiklik olan akut hücresel şişme meydana gelmektedir (101-104). Hücre iyon konsantrasyonundaki bu değişim hücrede proinflamatuvar sitokinlerin yapımında artışa neden olurken antioksidan enzimlerin oluşumunda azalmaya neden olur. Reperfüzyon hasarının bu denli gürültülü olmasının nedeni de budur. İskemi olduğunda Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi durmakta, ancak kullanımı devam etmektedir. Bu tablo da hücre içinde ATP'nin azalmasına, Adenozin Monofosfat (AMP) ve adenozinin artmasına neden olmaktadır. Hücre içinde artan adenozin difüzyonla hücre dışına taşınmakta ve burada inozin ve hipoksantine metabolize olmaktadır. Sonuç olarak iskemi durumunda yüksek enerjili fosfat bileşikleri azalırken, hipoksantin ve ksantin gibi pürin metabolitleri ve ksantin oksidaz üretimi artmaktadır. Hipoksi durumunda hipoksantinün ürik asite dönüşümü ksantin oksidaz tarafından yapılacağı için bu tepkimede elektron alıcısı moleküler oksijen olacaktır (105-106).

Ayrıca azalan ATP, anaerobik glikolizde artmaya neden olarak glikojen depolarının boşalmasına neden olmaktadır. Artan glikoliz de laktik asitin birikmesine neden olarak hücre içi asidoz tablosuna neden olabilmektedir. Bu asidoz durumu ayrıca

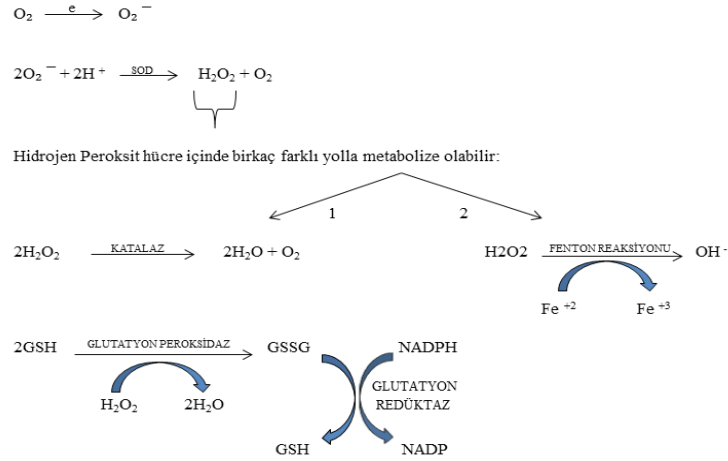
granüllü endoplazmik retikulumlardaki ribozomların ayrılmasına neden olarak protein sentezini olumsuz etkilemektedir (107).

İskemi sonucunda dokuda biriken toksik metabolitlerin uzaklaştırılması ve yeniden enerji ihtiyacının karşılanması için doku kan akımının yeniden sağlanması olayına reperfüzyon adı verilmektedir. Ancak bu reperfüzyon durumu çoğu zaman paradoksal olarak iskeminin meydana getirdiğinden çok daha gürültülü bir hasara neden olabilmektedir. Bu hasara reperfüzyon hasarı adı verilmektedir (12,108). İskemi – reperfüzyon hasarının patofizyolojisiyle ilgili birbirleriyle ilişkileri karmaşık birtakım humoral ve hücrel mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan özellikle 4 tanesi önemlidir (109-110) :

- 1- Serbest Oksijen Radikalleri
- 2- Polimorf Nüveli Lökositler (PMNL)
- 3- Kompleman Sistemi
- 4- Endotel Hücreleri

2.3.2 Serbest Oksijen Radikalleri

Eşlenmemiş elektron içeren atom ya da moleküle serbest radikal denmektedir. Bu moleküllerin genellikle kimyasal reaktiviteleri yüksektir. Genellikle moleküllerin dış yörüngelerinde bulunan elektronlar eşlenik hale gelme ve kararlı yapıya dönme eğilimindedir. Ancak bu kararlı moleküllere elektron ilavesi ya da elektronun kaybı onları etkileşime açık hale ve dolayısıyla reaktif hale getirir (111,112) (Şekil-3).



Şekil-3: Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller fizyolojik olarak organizmanın savunmasında belirli oranda oluşur ve biyolojik mekanizmalarla organizmada yapabileceği muhtemel zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan endojen serbest radikal kaynakları; oksijen, nitrik oksit (NO), mitokondri elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, uyarılmış nötrofil, peroksizom ve plazma membranı olarak sıralandırılabilir.

Soluduğumuz oksijenin yaklaşık olarak %95 kadarı mitokondrilerde ATP üretiminde kullanılırken, %5 kadarı son yörüngesinde paylaşılmamış elektron barındıran ve bu reaktif kararsız hali nedeniyle de serbest oksijen radikaline dönüşmeye meyilli olarak metabolizmada bulunmaktadır.

Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektronun katılımıyla oluşmaktadır ve bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) katalizörlüğüyle birlikte hidrojen peroksit (H₂O₂) indirgenir. Hidrojen peroksit tek başına bir serbest radikal değildir. Çünkü elektronlarının hepsi eşlenmiştir (113).Buraya kadar bahsedilen endojen serbest radikal kaynaklarının yanında ekzojen kaynaklı da birtakım serbest radikal kaynakları vardır. Sigara, alkol, radyasyon, uyuşturucu, hava kirliliği, stres gibi antiteler de organizma için serbest radikal kaynağı olabilmektedir (114).

Sonuçta yukarıdaki şekilde de reaksiyon kaskadı görülen Fenton Reaksiyonu sonucu oluşan hidroksil radikali reaktif ve metabolizma açısından oldukça toksik

bir maddedir. Hidroksil molekülü büyük yapısı ve elektronegativitesi nedeniyle hücre içerisinde Deoksiribonükleik Asit (DNA), karbonhidrat, lipid ve proteinler gibi büyük moleküllerle tepkimeye girerek oksidatif hasara neden olabilmektedir (113). Bu oksidatif hasar geri dönüşlü olabileceği gibi geri dönüşümsüz hasarlara da neden olabilmektedir. Bu serbest radikal hasarından en fazla etkilenen makromolekül ise lipidlerdir (114).

Serbest radikaller, organellerdeki ve hücre zarındaki doymamış yağ asitleri ve kolesterolle etkileşerek lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonunun ilk aşaması da burada başlamaktadır. Serbest radikal doymamış yağ asitinden hidrojen atomu uzaklaştırarak lipid radikali ve onun oksidasyonu sonucu lipid peroksit radikali oluşturmaktadır. Lipid peroksitleri de malondialdehit (MDA) başta olmak üzere birtakım yıkım ürünlerine dönüşmektedir (113).

2.4 Hiperbarik Oksijen Tedavisi

2.4.1 Tanım

Hiperbarik oksijen tedavisi, deniz seviyesinden daha yüksek bir basınç altında, %100 oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavi modalitesidir. Bu tedavi modalitesinde kapalı bir sistem içerisinde; maske, başlık veya ortamdan solutulma yapılabilmektedir (17,20,21). Deniz seviyesinde atmosfer basıncı 1ATA (760 mmHg) 'dır. Deniz seviyesinden 10 m derinlikte 2 ATA, 20 metre derinlikte ise 3 ATA'dır (17). Bu yöntemle arteryel oksijen basıncı 2000mm Hg'ye, doku oksijen basıncı ise 400 mmHg'ye kadar çıkabilmektedir(19-115).

2.4.2 Tarihçe

İlk hiperbarik sistemi 1662 yılında Henshaw tarafından domicilium adı verilen körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içerisinde, yüksek basıncın yanında alçak basınç sağlamaya da olanak verecek şekilde tasarlanmıştır. Oksijen 1775'te Priestly tarafından keşfedilmiş, Lavoiser ve Seguin de konsantre oksijenin toksik olduğunu göstermiştir. Bundan sonra 1870'lerde Paul Bert'in oksijenin fizyolojik temellerini keşfedene kadar bu sistem oksijen kullanılmadan uygulanmıştır. Oksijen uygulamasının karbonmonoksit zehirlenmesinde faydalı olabileceği ise ilk defa 1868 yılında gösterilmiştir. 1930'lardan sonra ilk defa

İngiliz Donanması tarafından dalgıçlar için dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemin klinik entegrasyonu ise 1940'larda olmaya başlanmıştır. Hiperbarik Oksijen Sisteminin ise daha organize ve profesyonel olarak klinik prensip halini alması ise 1960'ların başlarına uzanmaktadır. Çünkü bu zamanlarda doku ve kan fizyolojisi daha iyi anlamaya başlanmıştır. Literatüre geçen ilk hiperbarik oksijen tedavisi vakası ise 1961 yılında Boereme ve Brummelkamp tarafından bu tedavinin gazlı gangren hastasında kullanılmaya başlanmasıyla modern klinikteki yerini almıştır. Bunu takiben 1963 yılında Amsterdam'da ilk uluslararası Hiperbarik Oksijen (HBO) toplantısı yapılmıştır. Bu aşamadan sonra da endikasyonları ve tedavi modaliteleri sürekli güncellenerek primer tedavi seçeneği ya da primer tedaviye yardımcı tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (17,19).

Ülkemizde ise ilk olarak 1984 yılında GATA Haydarpaşa Hastanesi bünyesinde Deniz ve Sualtı Hekimliği anabilim kurularak bu tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Bunu hemen sonra İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji'ye bağlı bir bilim dalı kurulmak suretiyle hiperbarik tıp faaliyeti takip etmiştir. 1989 yılında ise İstanbul Tıp Fakültesinde anabilim dalı yapılanmasına gidilmiştir. 2001 yılında ise bu iki öncü merkeze Ankara GATA da katılarak ülkemizde hiperbarik tedavi alanında hizmet veren 3 büyük merkez olarak hizmet vermeye başlamıştır (17,19).

2.4.3 Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Temel Fiziksel İlkeleri

Oksijen de bir gaz olduğu için diğer gazlar gibi gaz yasalarına göre hareket etmektedir. Basınç ve gazlar arasındaki ilişkilerin tanımlandığı 2 adet yasa vardır:

- Boyle-Mariotte Yasası : Gazların sıkıştırılabilmesi kanunu olarak bilinen bu kanun 17. Yüzyılda İngiltere'de Robert Boyle ve Fransa'da Edme Mariotte tarafından aynı zamanda bulunmuştur. Sıcaklığın sabit kaldığı bir ortamda gazın basıncıyla volumunun çarpımı daima sabittir. Yani başka bir ifadeyle herhangi bir gazın belli bir kütlesi pistonlu bir silindir içerisinde kapatılarak gazın hacmi küçültülürse basıncı artar. Aslında bu yasa gazların sıkıştırılabilir olduğunu ispat eden bir yasadır.
- Henry Yasası : Çözünmüş gaz miktarını, gaz fazındaki kısmi basınçla orantılı olduğunu gösteren bu yasa 19. Yüzyılda İngiliz Kimyager William

Henry tarafından bulunmuştur. Sabit bir ısıda, bir sıvı içerisinde çözünen gazın miktarı, sıvı üzerinde kalan gazın parsiyel basıncıyla doğru orantılıdır (19,116).

2.4.4 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Mekanizmaları

Hiperbarik oksijen tedavisinin organizamaya faydalı etkilerinin çoğu gaz konsantrasyonu, volümü ve basıncı arasındaki basit ilişkilerle belirlenir. HBO çoğunlukla doku hipoksisi, gaz embolisi ve dekompresyon hastalığının olduğu durumlarda, dokuya kan akımının bir şekilde kesildiği durumlarda primer tedavi ya da primer tedaviye destek amacıyla kullanılır (117).

- Artmış oksijen çözünürlüğü : Henry Yasası , çözelti içinde çözünen gaz miktarının, kısmi basınçla doğru orantılı olduğunu belirtmektedir. Deniz seviyesinde 1 atm basınç altında plazmada çözünmüş halde bulunan oksijen konsantrasyonu 0,3 ml/dl'dir. İstirahat halinde normal perfüzyona sahip dokular, 100 ml kandan 5-6 ml oksijen kullanırlar. Deniz seviyesinde %100 oksijen solunması durumunda ise, kandaki çözünmüş oksijen miktarı 5 kata kadar (1,5 ml/dl) çıkabilmektedir. 3 atm basınç altında hiperbarik oksijen'de ise plazmada çözünmüş oksijen miktarı 6 ml/dl'ye kadar çıkabilmektedir. Bu durumdaki fizyolojide hemoglobinin oksijen havuzundan bağlı olarak istirahat dokusu oksijenini karşılamada tek başına yeterli olmaktadır. HBO'nun bu oksijen içeriğini artırma ve tek başına istirahat doku oksijen gereksinimini karşılama kabiliyeti bu uygulamanın derin anemi, toksikasyon durumları, akut ve kronik iskemi durumlarında kullanılabilirliğini artırmıştır (118-120).
- Gaz kabarcıklarının hacminin küçültülmesi : Boyle-Mariotte Kanunu, kapalı ortamdaki bir gazın basıncıyla hacmi arasındaki ters orantıyı belirtmektedir. Yani kapalı ortamdaki gazın basıncı arttıkça hacmi küçülmektedir. HBO uygulamasındaki gaz kabarcıklarının hacminin küçülmesi de bu prensibe dayanmaktadır. 3 atm basınç altında gaz kabarcıklarının hacminde ortalama olarak 2/3 oranında küçülme sağlanmaktadır. Dekompresyon hastalığı ve hava embolilerinde HBO tedavisinin altın standart tedavi haline gelmesinin temel nedeni de budur. Dekompresyon hastalığında tüpten solunan nitrojen gazının yüksek basınç

altında vücutta akümülyasyonu ve bu biriken nitrojen derişimi belirli bir seviyenin üzerine çıktığında azalan basınçla birlikte damar içerisinde yüksek volümlü azot gazıyla dolması ve bu tablonun doku perfüzyonunu etkilemesi ile tanımlanabilir. HBO uygulamasında Boyle Kanununun gereği gaz kabarcığı hacmi küçülerek doku perfüzyonunun oluşması sağlanacak, ayrıca %100 HBO tedavisi inert gaz kabarcıklarının oksijenle yer değiştirmesini sağlayarak rekompresyon sağlamış olacaktır (118).

- Karbonmonoksit Antagonizması : Karbonmonoksit, hemoglobine oksijeninkinden 200-250 katı affiniteyle bağlanır. Hemoglobine bağlanmış karbonmonoksite karboksihemoglobin adı verilir. Karboksihemoglobin varlığı ise hemoglobin – oksijen disosiasyon eğrini sola dayanmasına neden olarak, dokulara oksijenin teminini zor hale getirmektedir. Ayrıca ortam havasında karboksihemoglobinin yarılanma ömrü 4 ile 6 saattir. %100 normobarik oksijende ise bu oran 40-80 dk'ya düşerken, hiperbarik oksijen tedavisinde ise yarı ömür 15-30 dk'ya kadar düşebilmektedir. HBO'nun CO intoksikasyonunda altın standart tedavi haline gelmesinin temel 2 nedeni de budur (121,122).
- Yara İyileşmesinin Hızlandırılması : İn vitro şartlarda HBO, akut ve kronik yaranma, iskemi ve enflamasyon gibi durumların lokal ve sistemik etkilerini modüle eder (123-125). Etkilerinin bir çoğuna dokuda oluşan reaktif oksijen türevleri (oksijen kaynaklı serbest radikaller, hidrojen peroksit, hipoklorik asit gibi) ve reaktif nitrojen türevleri (nitrik oksit gibi) aracılık eder (18). Lokal hiperoksi vazokonstrüksiyonu indükler ve akut travma sonrası vazojenik ödemi azaltarak antiödem etki yapar (123). HBO iskemi-reperfüzyon hasarının neden olduğu lökositözü engeller. Lokal hipoksinin dinamiklerini ve koşullarını değiştirerek fibroblast proliferasyonu, anjiogenez ve yara iyileşmesini kolaylaştırır (16). Ayrıca HBO nötrofillerin bakterisidal aktivitesini artırır. Clostridial ekzotoksin ve spor üretimini sınırlayarak antibakteriyel etki gösterir (16).

2.4.5 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Uygulama Tekniği

Çok katlı basınç odaları kritik hastaların yakından izlenmesine imkan verirken, tek kişilik odalar ise daha çok durumu stabil hastaların, kronik durumlarının

tedavisi için uygun olmaktadır (118). Kabin basıncı genellikle endikasyonuna göre değişmekle birlikte 2.5-3.0 atm basınca ayarlanmakta ve tedavi süresi 45-300 dk arasında değişmektedir. Akut tedavilerde bir veya iki seans tedavi olabilmekteyken , kronik hastalıklarda bu tedavi süresi 30 veya daha da fazla planlanabilmektedir. Tipik olarak hiperbarik tedavi oksijenle uygulanırken havayla da uygulanabilmektedir. Özellikle uzun süreli hiperbarik seanslarına maruz kalma, 2.8-3.0 atmyi aşan basınçlar nörolojik komplikasyonlar ve oksijen toksisitesi riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Ayrıca bazı dekompresyon hastalıkları durumlarında bir helium ve oksijen karışımı olan heliox ve bir nitrojen ve oksijen karışımı olan nitrox olarak da kullanılabilir (126,127).

2.4.6 HBO Tedavisinin Kontraendikasyonları

HBO Tedavisinin bilinen tek gerçek komplikasyonu tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Relatif kontrendikasyonları ise, obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer grafisinde görülen asemptomatik blep ya da büller, üst solunum yolu ya da sinüs enfeksiyonu, yakın zamanda geçirilmiş kulak ya da göğüs cerrahisi, kontrolsüz ateş ve klostrofobi (128). Gebelerde genellikle HBO kontrendike olarak kabul edilmekle birlikte Karbonmonoksit (CO) intoksikasyonu gibi hayati durumlarda kullanılabilir (122).

Daha önce nöbetle ilişkilendirilmiş bozukluğu olan hasta grubu, yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı merkezi sinir sistemi toksisitesi açısından risk altındadırlar (117,129). Normal riskli hastalarda SSS komplikasyonlarının görülme sıklığı azdır ve uygun endikasyonların varlığında HBO tedavisinin kullanımını kısıtlamamaktadır. Ancak geçirilmiş beyin cerrahisi ya da nöbet öyküsü gibi bazal riskin arttığı hasta grubunda risk tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda HBO tedavisi kararı, kar zarar oranı dikkatlice irdelenerek, potansiyel risklerin ve faydaların birlikte değerlendirilmesiyle vaka bazında verilmelidir (117).

Ayrıca çeşitli ilaçlarının yan etkilerinin HBO tedavisi ile birlikte kötüleştiği düşünülmektedir. Ancak bu etkilerle ilgili veriler yetersizdir. Çalışmaları kısıtlıdır. Örneğin bleomisin tedavisi alan hastalarda yapılan HBO 'nin pulmoner toksisiteyle ilişkisi olabileceği belirtilmişken, yapılan bir başka

çalışmada ise bleomisin tedavisi alan 15 hastada HBO ile ilişkilendirildiğinde sinerjik bir etki bulunamamıştır (130). Doksorubisin ile eş zamanlı olarak alınan HBO oksidatif strese bağlı kardiyotoksitesi artırabileceği endişesiyle tedavide bir kontrendikasyon olarak tanımlanmıştır. Ama bununla birlikte yapılmış bir rat modelinde hiperbarik oksijene maruz kalmanın kardiyak sistolik fonksiyon bozukluğunu ve doksorubisine bağlı histopatolojik değişiklikleri azalttığı bulunmuştur (131).

2.4.6 HBO Tedavisinin Komplikasyonları

Hiperbarik Tedavi genellikle güvenlidir ve iyi tolere edilir. Yan etkilerinin çoğu hafif ve geri dönüşümlü yan etkilerdir. Nadiren ciddi sonuçlar doğuran yan etkiler bildirilmiştir (117).

Kulakta barotravma hiperbarik oksijenin en sık görülen yan etkisidir. Genellikle hafif ve orta seviyede görülebilen barotravmanın yaklaşık olarak insidansı yüzde 2 civarındadır (117). Bu yan etki genellikle multiple tedaviler altındaki hasta grubunda daha sıklıkta görülmektedir (132). Orta kulakta effuzyonlu otit ve timpanik membran rüptürü de oldukça nadir insidansla görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar genellikle yüzden 1'den daha az olarak bildirilmiştir (117).

Sinuslerdeki barotravma hiperbarik oksijen tedavisinin ikinci en sık komplikasyonu olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyon genellikle hastada zeminde üst solunum yolu enfeksiyonu ya da alerjik rinit olması durumunda görülmektedir. Premedikasyon olarak hiperbarik oksijen tedavisinin öncesinde nazal dekonjestan, steroid ya da antihistaminik verilerek bu komplikasyon minimize edilebilmektedir (117).

Bazı hastalarda oksijenin gözdeki lense direkt toksisitesine bağlı olarak geçici myopi durumu olabilmektedir. Etyolojisi tam bilinmemekle genellikle son tedaviyi müteakip en geç bir hafta içerisinde tablo düzelmektedir (117).

Akciğer barotravması genellikle olağandışı olarak kabul edilir. Daha önce pnomotoraks öyküsü ve dekompresyon durumu olanlarda nadir de olsa rastlanabilir (118). Pulmoner ödem ise CO intoksikasyonunun HBO ile tedavisinde karşılaşılabilecek bir komplikasyondur (133).

Santral sinir sistemi toksisitesine bağlı nöbet HBO Tedavisi sürecinde nadir görülen ancak dramatik sonuçlar doğurabilecek bir komplikasyondur. 2334 hastada analiz edilen 62614 HBO seanslarında sadece bir seans esnasında

oksijen toksisitesine bağlı nöbet durumu görülmüştür (134). Bu riskin 2.8-3.0 atmden daha fazla basınçta ve 90-120 dakikadan daha uzun süre kalınan seanslarda artabileceği öngörülmüştür. Ayrıca hastalar HBO seanslarına alınmadan önce santral sinir sistemi üzerine toksik etkisi olabilecek ilaçları alıp almadığı sorgulanmalı, yine hastalarda HBO Tedavisine bağlı nöbetlerle karıabilecek bir SSS hastalığı olup olmadığı ve özellikle diyabete bağlı insülin kullanan hasta grubunda hipoglisemiye eğilimi olup olmadığı sorgulanmalıdır (129).

Azot içeren basınçlı hava soluyan hastalarda dekompresyon hastalığı görülebilmektedir. Bu ihtimal tedavi periyodunun sonuna doğru yüzde 100 oksijen uygulamak suretiyle azaltılabilir. Dekompresyon hastalığı yüzde 100 oksijen alan hasta grubunda olmamaktadır (129).

2.4.6 HBO Tedavisinin Klinik Uygulamaları

Hiperbarik Oksijen Tedavisi primer tedavi seçeneği olarak kullanılabilen gibi, primer tedaviyi destekleyici tedavi olarak da kullanılabilir (118,135,136).

* Karbonmonoksit veya Siyanid Zehirlenmesi : CO zehirlenmesi, zehirlenmeden kaynaklanan mortalitenin önemli nedenlerinden birisidir. HBO tedavisi, ciddi CO zehirlenmesinin neden olacağı geç kognitif bozuklukların önlenmesi için karboksihemoglobinin yarı ömrünü azaltarak rol üstlenmektedir (118,135,136).

* Dekompresyon Hastalığı ve Hava Embolisi : Çok hızlı bir Şekilde yüzeye geri dönen basınçlı havayı soluyan dalgıçlar ve 5500 metreden daha fazla yükselen havacılar dekompresyon hastalığı ve arter gazı embolisi açısından risk altındadırlar. Dokularda veya kandaki bu kabarcık formasyonunun oluŐumu, çoğunlukla azot olan inert gazın kısmi basıncının ortam havasını aŐtıęı zaman meydana gelir. Damarların ve lenfatiklerin bu kabarcıklar tarafından tıkanmasına durumuna, lökositlerin aktivasyonu, endotel hasarı ve kılcal damar geçirgenliğinde artış gibi değişiklikler eşlik eder (126).

Dekompresyon Hastalığı, kendi kendini sınırlayan kızarıklık veya eklem ağrısından, fokal nörolojik defisitlere, paralizilere, nöbetlere, hipovolemik Őoka ve hatta ölüme kadar ilerleyebilen bir dizi bulgularla kendisini gösterebilir. Genelde

semptomlar birkaç saat içinde gelişirken, hızlı başlayan şiddetli semptomlar daha kötü seyir gösterir.

Arteryel ve venöz gaz embolisi, pulmoner aşırı havalanma ve müteakiben alveolar rüptür sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu emboliler, dalış esnasında kontrolsüz dalış veya mekanik havalandırma sırasında ortaya çıkar. Ayrıca, santral venöz kateter yerleştirme, kardiyak, nörolojik ya da baş-boyun cerrahisi dahil çeşitli yollardan verilen havalar da damar embolilerine sebebiyet verebilmektedir (118,126).

HBO Tedavisi, dekompresyon hastalığı ve arter gazı embolisinin primer tedavisidir (22).HBO'nun asıl etkinliğinin kabarcıkların azalmasına mı ya da kabarcıkların aracılık ettiği patolojik değişikliklerinin etkilerinin modülasyonuna mı bağlı olup olmadığı açık değildir. Ama her iki duruma da olumlu etkisinin olduğu bilinen bir gerçektir(118). Tanı konulan hastalar mümkün olan en kısa sürede HBO Tedavisine başlamalıdır; çünkü hava embolilerindeki serebral tedavideki başarı, 4-5 saatlik bir gecikmeden sonra dramatik olarak düşmektedir (137,138).

*Akut travmatik veya termal hasarlanma : HBO, ezilme yaralanmaları olarak bilinen crush sendromu, kompartman sendromu ve damarsal patolojiler de dahil olmak üzere birtakım akut iskemik ve travmatik antiteler için ek tedavi modalitesi olarak önerilmiştir (119). Hayvan çalışmalarında, iskemi ve kompartman sendromu modelleri defalarca denenmiş, sonuç olarak HBO'nun yararlarını artıran doku oksijenizasyonu ile birlikte, hiperoksinin neden olduğu vasospazm yoluyla antiödem etkisi, hiperoksi olmasına rağmen reperfüzyon hasarından ciddi oranda koruyucu etki ve antimikrobiyal etki olarak sıralamak mümkündür. (119,123,139,140)

*Enfeksiyon : Clostridial myonekroz, nekrotizan fasiit ve fournier gangreni gibi agresif yumuşak doku enfeksiyonları için primer tedavi antibiyotik ve geniş debridmandır. Yapılan çalışmalarda, HBO'nun bu şekilde tanımlanan şiddetli, hayatı ve uzuvu tehdit edici nekrotizan enfeksiyonlar açısından yardımcı bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmesine neden olmuştur (141,142).

Ayrıca HBO, anaerob mikroorganizmaların spor ve endotoksin oluşturma yeteneğini azaltır. Lokal mikrodolaşımı artırarak, yüksek lökosit fonksiyonunun ile mikroorganizmaların fagositozunu ve makrofaj aktivasyonunu artırarak antibakteriyel etkisini göstermiş olur (19).

HBO tüm bu klinik uygulamaların yanında; Radyasyon Yaralanmaları, iyileşmeyen ülserler, yaralar, cilt greftleri ,sensörinöral işitme kayıpları gibi durumlarda da

primer tedaviyi destekleyici tedavi olarak çoğu hiperbarik oksijen tedavisi merkezlerinde kullanılmaktadır.

Ayrıca gelecekte kullanılması öngörülen klinik olarak tam doğrulanamamış birtakım klinik endikasyonlar da vardır. Özellikle iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine çalışmalar bilim insanlarının yeni uğraş alanları olarak göze çarpmaktadır. Akut koroner sendrom, sepsis, travmatik beyin yaralanmaları, orak hücre hastalığı , donma, testis torsiyonu, fibromyalji, akut inme gibi durumlar klinik olarak net kanıtlanamamış; ancak gelecekte özellikle destekleyici tedavi olarak kullanılması kaçınılmaz olan endikasyonlardır. Ancak bu çalışmaların tam olarak klinik kullanımları için hayvan çalışmalarından başlayan ve gerektiği yerde insan çalışmalarını da içerisine alacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olacaktır (19, 125,143,144).

2.5 Torsiyon Sonrası Detorsiyon Yapılan Overdeki Patolojik ve Biyokimyasal Değişiklikler

Torsiyone Overdeki değişiklikler overi besleyen kan akımının azalmasına ya da tamamen kaybolmasına bağlı iskemik değişiklikler olarak karşımıza çıkmaktadır. İntraoperatif olarak teşhis edilen over torsiyonunda ilk ve temel tedavi cerrahi olarak ovaryan detorsiyondur. Ancak detorsiyon yapılan overdeki değişiklikler tamamen pozitif olarak geri sağlıklı over haline çoğu zaman dönemmemektedir. Hatta buradaki değişiklikler çoğu zaman iskeminin yaptığı değişikliklerden daha kötü olabilmektedir. Bu değişikliğin neden olduğu hasara reperfüzyon hasarı denilmektedir. Bu reperfüzyon hasarındaki değişiklikler lokal olabileceği gibi sistemik değişimler de olabilmektedir. Nötrofillerden adezyon moleküllerinin salınımıyla başlayan iskemi-reperfüzyon hasarı süreci, reaktif oksijen ve nitrojen moleküllerinin salınımının artmasıyla devam etmektedir. Bu reaktif moleküller belli bir seviyeyi aştığında ise vücudun savunma amacıyla bölgede çoğalttığı antioksidan enzimleri de bloke etmektedir. Bu pozitif kısır döngü şeklinde ilerleyerek hücre membranlarındaki lipidlerin peroksidasyonuna , hücre içerisindeki DNA'ların hasarına ve apoptozise neden olmaktadır.

Metabolizmada katalaz, Glutasyon Peroksidaz (GSH) ve Süperoksit Dismutaz (SOD) ile antioksidan tablo ölçülürken, Malondialdehit (MDA), 8-Hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG) ile de oksidatif süreç ölçülebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız , Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (SBÜ- Hamidiye HADYEK)'nun 10.04.2019 tarih ve 2019-04/01 sayılı toplantısında görüşülerek 46418926-605.02 onay numarası ile etik açıdan uygun olduğuna kanaat getirildikten sonra 18 Kasım 2019 Tarihinde başlanmak suretiyle SBÜ Sultan Abdülhamit Han Külliyesi içindeki Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Ayrıca bu tez, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi (BAP) tarafından 2019/045 nolu proje olarak desteklenmiştir. Çalışmamızda, 200-250 gr ağırlığında 27 adet Sprague- Dawley cinsi sağlıklı erişkin gebe olmayan dişi rat kullanıldı. Bu ratlar 12 saat ışık (09.00-21.00) ve 12 saat karanlık (09:00-21.00) gündüz-gece döngüsü olan iyi havalandırılmış, %60 rölatif nem oranına ve 24°C ortam sıcaklığına sahip odalarda 30x60x30 cm boyutlarındaki kafeslerde barındırıldı. Kafeslerde altlık olarak mısır koçanı granülü kullanıldı. Yemler özel olarak çelik kaplarda normal rat yemi (pellet halinde) olarak ; su, cam biberonlarda normal çeşme suyu olarak tüketimleri sınırlandırılmadan verildi.

Tüm işlemler genel anestezi altında ve steril koşullarda gerçekleştirildi. Genel Anestezi amacıyla her bir rata 80mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer) ve 20mg/kg dozunda ksilazin hidroklorür (Vetaxyl®, Vet-Agro) intraperitoneal olarak uygulandı.

Toplamda 27 rat , Grup I sham kontrol grubunda 6 rat, diğer gruplarda 7 rat olmak üzere gruplara ayrıldı:

Grup I : Sham Kontrol grubu : Bu grupta sadece operasyon stresi uygulamak ve bağımsız değişken olarak kullanılmak üzere bazal değerleri elde etmek adına, yalnızca laparotomi yapılarak uterus ve adneksler görüldükten sonra kapatıldı ve 3 saat sonra relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı. Kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi.

Grup II : İskemi (Torsiyon) Kontrol Grubu : Bu grupta, bilateral overler nazikçe açığa çıkarılarak ovaryan iskemi modelini oluşturmak amacıyla tuba ve ovaryan

damarları içeren adneksiyel yapının yaklaşık 1 cm altından 5/0 polidiakson suture ile kolayca geri çözülmeye elverişli olacak şekilde bağlandı. Bekleme süresi boyunca batın cildi 4.0 ipek suture ile kapatıldı. 3. Saatin sonunda relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı, kardiyak ponksiyon yapılmak suretiyle kan örnekleri de alınarak ratlar sakrifiye edildi.

Grup III: İskemi ve Reperfüzyon (Torsiyon/Detorsiyon) Tedavi Kontrol

Grubu: Bu grupta, bilateral overler nazikçe açığa çıkarılarak ovaryan iskemi modelini oluşturmak amacıyla tuba ve ovaryan damarları içeren adneksiyel yapının yaklaşık 1 cm altından 5/0 polidiakson suture ile kolayca geri çözülmeye elverişli olacak şekilde bağlandı (Şekil 4). Bekleme süresi boyunca batın cildi 4.0 ipek suture ile kapatıldı. 3. Saatin sonunda relaparotomi yapılarak bilateral overler tekrar açığa çıkarıldı. Geri çözülebilir olarak bağlanan suture alınıp ovaryan iskemi sona erdirilerek overler eski haline döndürüldü. Batın cildi ve fasyası 4.0 vicryl suture ile kapatıldı. Hiperbarik Oksijen Tedavisi alan grupla eşzamanlı olarak yedinci günün sonunda relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı, kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi.

Grup IV :HBO Tedavisi Yöntemi Uygulanan Grup: Bu grupta da, bilateral overler nazikçe açığa çıkarılarak ovaryan iskemi modelini oluşturmak amacıyla tuba ve ovaryan damarları içeren adneksiyel yapının yaklaşık 1 cm altından 5/0 polidiakson suture ile kolayca geri çözülmeye elverişli olacak şekilde bağlandı (Şekil-4). Bekleme süresi boyunca batın cildi 4.0 ipek suture ile kapatıldı. 3. Saatin sonunda relaparotomi yapılarak bilateral overler tekrar açığa çıkarıldı. Geri çözülebilir olarak bağlanan suture alınıp ovaryan iskemi sona erdirilerek overler eski haline döndürüldü. Batın cildi ve fasyası 4.0 vicryl suture ile kapatıldı. Detorsiyon sonrası 3. Saatten itibaren overlerin reperfüzyonunun sağlanmasından sonra ratlar protokole uygun olacak şekilde yedi gün süre ile hiperbarik oksijen tedavisi seanslarına alındı. Bu protokole ratlar, cerrahi işlemi takiben Sultan Abdulhamid Han SUAM Deniz ve Su Altı Hekimliği Kliniğinde bulunan ratlar için özel olarak dizayn edilmiş, tek bölmeli, 0.2 m³ hacminde 10 bar çalışma basıncına sahip , yerli yapım deney basınç odasında HBO tedavisine alındı. 10 dk kompresyon, 50 dk tedavi ve 10 dk dekompresyon sürdürülecek şekilde HBO tedavi protokolü uygulandı. Uygulama boyunca basınç odası sürekli ventilasyon yolu ile %98'in üzerinde saf oksijen 2.4 ATA basınç kullanıldı. Bu değerler bir

oksijen ölçer ile deney boyunca denetlendi. Cerrahi izleyen ilk iki gün 60 dakikalık 4'er seanstan 8 seans, 3., 4. Ve 5. Günlerde 60 dakikalık 3'er seanstan 9 seans, 6 ve 7. Günlerde 60 dakikalık 2'şer seanstan 4 seans olacak şekilde toplam 21 seans olarak uygulandı (19,21,118). 7. günün sonunda relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı, kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi.



Şekil-4: Ratlarda Ovaryan I/R Modeli

3.1 Ratlarda Deneysel Ovaryan İskemi-Reperfüzyon Modeli

(Şekil-4)

1. Rat overlerinde iskemi-reperfüzyon modeli oluşturmak için anestezi madde olarak, 80mg/kg ketamin ve 20mg/kg ksilazin intraperitoneal olarak uygulanmak suretiyle tercih edildi. Operasyon modeline anesteziyi takiben başlandı.
2. Dorsal pozisyonda operasyon masasına sabitlendi.

3. İnsizyon bölgesi traş edildi.
4. %10 povidon – iyot ile cilt temizlenerek steril şartlar sağlandı.
5. Karın cildi ve abdomen 2cm.lik alt orta hat insizyonu ile açıldı.
6. Bilateral overler açığa çıkarılarak tuba ve ovaryan damarları içeren adneksiyal yapının yaklaşık 1 cm altından 5/0 polidiakson sutur ile kolayca geri çözülmeye elverişli şekilde bağlandı.
7. Bekleme süresi boyunca insizyon hattı 4.0 ipek sutur ile kapatıldı.
8. Bu sürenin sonunda cilt insizyonu açılıp çözülebilir sutur alınarak overlerin yeniden perfüze olması sağlandı.
9. Karın cildi ve fasyası 4.0 vicryl ile suture edilerek kapatıldı. Cildin %10 povidon-iyot ile pansumanı yapıldı.
10. Bu esnada ratları hipotermiden korumak için çalışma süresi boyunca operasyon masası alttan ısıtıldı.
11. Grup III ve Grup IV için postoperatif üç gün boyunca analjezi amacıyla Ketorolak (Medrolgin[®] , World Medicine) 50mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı.
12. Tüm rat grupları için kardiyak ponsiyon yöntemi ile kan örnekleri alındıktan hemen sonra overler çıkarılıp ratlar genel anestezi altında servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi. Overler %10 formaldehit içerisinde saklandı. Kan örnekleri ise 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ELISA yöntemiyle yapılacak çalışmalar için eppendorf tüplerine konarak -80 °C 'de saklandı.

3.2 Serum ELISA Kitlerinin Analizleri

3.2.1 Serum 8-OHDG Analizi

Serum 8-OHDG değerleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntem için ‘‘Rat 8-Hydroxy-Desoxyguanosine ELISA Kit’’ isminde Bioassay Technology Laboratory marka ticari kit (Katalog Numarası: E0031Ra) kullanılmıştır. 8-OHDG kiti yarışmalı enzim immunoassay

prensibiyle çalışmaktadır. Bu kit bir sandwich ELISA kitidir. Çalışmada kullandığımız mikrotitre kabının kuyucukları 8-OHDG antikoruyla (yakalama antikoları) önceden kaplanmıştır. Örnekte mevcut olan 8-OHDG eklenerek kuyucuklarda kaplı olan antikolarla antijen-antikor kompleksinin oluşması sağlanmıştır. Daha sonra biyotinile edilmiş rat 8-OHDG antikoru eklenerek bunun örnekteki 8-OHDG 'e bağlanması sağlanmıştır. Sonrasında streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) eklenmiş ve bu da biyotinile edilmiş 8-OHDG antikoruyla bağlanmıştır. İnkubasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir dizi yıkama basamağı sonrasında ayrılmıştır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilmiş ve rat 8-OHDG seviyesiyle orantılı olacak şekilde renk gelişimi izlenmiştir. Bu reaksiyon da asidik "stop solusyonunun" bağlanmasıyla sonlanmıştır. 450 nm 'de absorbansları ölçülerek ve standart eğri kullanılarak örnek derişimleri ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.2.2 Serum GSH-PX Analizi

Serum GSH-PX değerleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntem için "Rat Glutathione Peroxidase ELISA Kit" isminde Bioassay Technology Laboratory marka ticari kit (Katalog Numarası: E1759Ra) kullanılmıştır. GSH-PX kiti yarışmalı enzim immunoassay prensibiyle çalışmaktadır. Bu kit bir sandwich ELISA kitidir. Çalışmada kullandığımız mikrotitre kabının kuyucukları GSH-PX antikoruyla (yakalama antikoları) önceden kaplanmıştır. Örnekte mevcut olan GSH-PX eklenerek kuyucuklarda kaplı olan antikolarla antijen-antikor kompleksinin oluşması sağlanmıştır. Daha sonra biyotinile edilmiş rat GSH-PX antikoru eklenerek bunun örnekteki GSH-PX 'e bağlanması sağlanmıştır. Sonrasında streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) eklenmiş ve bu da biyotinile edilmiş GSH-PX antikoruyla bağlanmıştır. İnkubasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir dizi yıkama basamağı sonrasında ayrılmıştır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilmiş ve rat GSH-PX seviyesiyle orantılı olacak şekilde renk gelişimi izlenmiştir. Bu reaksiyon da asidik "stop solusyonunun" bağlanmasıyla sonlanmıştır. 450 nm 'de absorbansları ölçülerek ve standart eğri kullanılarak örnek derişimleri U/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.2.3 Serum MDA Analizi

Serum MDA değerleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntem için "Rat Malondialdehyde ELISA Kit" isminde Bioassay Technology Laboratory marka ticari kit (Katalog Numarası: E0156Ra) kullanılmıştır. MDA kiti yarışmalı enzim immunoassay prensibiyle çalışmaktadır. Bu kit bir sandwich ELISA kitidir. Çalışmada kullandığımız mikrotitre kabının kuyucukları MDA antikoruyla (yakalama antikorları) önceden kaplanmıştır. Örnekte mevcut olan MDA eklenerek kuyucuklarda kaplı olan antikorlarla antijen-antikor kompleksinin oluşması sağlanmıştır. Daha sonra biyotinile edilmiş rat MDA antikoru eklenerek bunun örnekteki MDA 'ya bağlanması sağlanmıştır. Sonrasında streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) eklenmiş ve bu da biyotinile edilmiş MDA antikoruna bağlanmıştır. İnkubasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir dizi yıkama basamağı sonrasında ayrılmıştır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilmiş ve rat MDA seviyesiyle orantılı olacak şekilde renk gelişimi izlenmiştir. Bu reaksiyon da asidik "stop solusyonunun" bağlanmasıyla sonlanmıştır. 450 nm 'de absorbansları ölçülerek ve standart eğri kullanarak örnek derişimleri nmol/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.2.4 Serum SOD Analizi

Serum SOD değerleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntem için "Rat Super Oxidase Dimutase ELISA Kit" isminde Bioassay Technology Laboratory marka ticari kit (Katalog Numarası: E0168Ra) kullanılmıştır. SOD kiti yarışmalı enzim immunoassay prensibiyle çalışmaktadır. Bu kit bir sandwich ELISA kitidir. Çalışmada kullandığımız mikrotitre kabının kuyucukları SOD antikoruyla (yakalama antikorları) önceden kaplanmıştır. Örnekte mevcut olan SOD eklenerek kuyucuklarda kaplı olan antikorlarla antijen-antikor kompleksinin oluşması sağlanmıştır. Daha sonra biyotinile edilmiş rat SOD antikoru eklenerek bunun örnekteki SOD 'ye bağlanması sağlanmıştır. Sonrasında streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) eklenmiş ve bu da biyotinile edilmiş SOD antikoruna

bağlanmıştır. İnkubasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir dizi yıkama basamağı sonrasında ayrılmıştır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilmiş ve rat SOD seviyesiyle orantılı olacak şekilde renk gelişimi izlenmiştir. Bu reaksiyon da asidik "stop solusyonunun" bağlanmasıyla sonlanmıştır. 450 nm 'de absorbanları ölçülerek ve standart eğri kullanarak örnek derişimleri ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.2.5 Serum MIS/AMH Analizi

Serum MIS/AMH değerleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntem için "Rat Mullerian Inhibiting Substance / Anti-Mullerian Hormone ELISA Kit" isminde Bioassay Technology Laboratory marka ticari kit (Katalog Numarası: E0456Ra) kullanılmıştır. MIS/AMH kiti yarışmalı enzim immunoassay prensibiyle çalışmaktadır. Bu kit bir sandwich ELISA kitidir. Çalışmada kullandığımız mikrotitre kabının kuyucukları MIS/AMH antikoruyla (yakalama antikoru) önceden kaplanmıştır. Örnekte mevcut olan MIS/AMH eklenerek kuyucuklarda kaplı olan antikolarla antijen-antikor kompleksinin oluşması sağlanmıştır. Daha sonra biyotinile edilmiş rat MIS/AMH antikoru eklenerek bunun örnekteki MIS/AMH 'ya bağlanması sağlanmıştır. Sonrasında streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) eklenmiş ve bu da biyotinile edilmiş MIS/AMH antikoruyla bağlanmıştır. İnkubasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir dizi yıkama basamağı sonrasında ayrılmıştır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilmiş ve rat MIS/AMH seviyesiyle orantılı olacak şekilde renk gelişimi izlenmiştir. Bu reaksiyon da asidik "stop solusyonunun" bağlanmasıyla sonlanmıştır. 450 nm 'de absorbanları ölçülerek ve standart eğri kullanarak örnek derişimleri ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.3 Overlerin Histopatolojik Olarak Değerlendirmesi

Rat overleri %10'luk tamponlu formol içerisinde 24 saat süre ile fiksasyona bırakıldı. Rutin doku takip işleminin ardından hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı ve hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandı. H&E boyalı kesitler, ovaryan iskemi reperfüzyon hasarı açısından ışık mikroskobu ile incelendi ve sonuçlar semikantitatif olarak değerlendirildi.

Her bir over dokusu ödem,folliküler hücre hasarı, vasküler konjesyon, hemoraji, nötrofil infiltrasyonu ve kohezyon kaybı açısından ‘0:hasar yok , 1: hafif hasarlı , 2: orta hasarlı , 3: şiddetli hasarlı ‘ olarak kategorize edildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 22.0 istatistik paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0, SPSS Inc, Chiago, III, USA) ile bilgisayar ortamında yapılmıştır. Kan numunelerinden elde edilen sonuçlar, ortalama değer \pm standart sapma (SS) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılacak hayvan sayısının belirlenmesi için hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılan, minimum denekle istatistiksel olarak anlamlı değer elde etmeye imkan sağlayan varyans analizinin serbestlik derecesi esasına dayanan ANOVA temelli ‘E’ değeri kullanılmıştır. E değeri 10 ile 20 arasında olmalıdır. Eğer E değeri 10’dan küçükse istatistiksel olarak anlamlı değer elde edebilmek için hayvan sayısını artırmak gerekmektedir. E değerinin 20’den büyük olduğu durumlarda da daha fazla sayıda hayvan eklemek istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmayacağı gibi gereksiz yere israf olacaktır (145-148).

E değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$E = \text{Toplam hayvan sayısı} - \text{Toplam grup sayısı}$$

Her grupta 6 rat kullanacağımızı varsaydığımızda birisi kontrol grubu olmak üzere toplam 4 grubumuz olacaktır. Dolayısıyla toplam hayvan sayımız 24 olacak, E değerimiz de $24-4=20$ olacaktır.

Daha önceki benzer çalışmaların sonuçları da incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonucu elde edebilmek için beklenen yıpranma ve deney hayvanlarının ölümü oranını hesaplamak gerekmektedir. Yapılan çoğu benzer çalışmada yıpranma ve deney hayvanlarının ölümü oranı %10 ile %20 arasında hesaplanmış ve deney hayvanları ona göre belirlenmiştir. Bu değer de gerçek örneklem büyüklüğü olarak hesaplanmış olacaktır (149).

Düzeltilmiş Örneklem Büyüklüğü = Örnek büyüklüğü / (1- [1- yıpranma yüzdesi])

Bu oranı yüzde 10 olarak belirlediğimizde ; $24 / (1- 0.1) = 26.6$ olarak hesaplanmış olacaktır.

8-OHDG, GSH-Px ve MDA değerlerinin istatistiksel analizi için Shapiro Wilk, Kruskal Wallis ve Mann Whitney U Testleri kullanılırken, SOD ve AMH değerlerinin istatistiksel analizi için Shapiro Wilk , One-Way ANOVA ve Tukey Testi kullanılmıştır.

Histopatolojik değerlendirme sonuçlarının gruplar arasındaki farklılıklarının tespiti için Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

Güven aralığı %95 kabul edildiği için $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilen çalışmada toplam 27 adet Sprague-Dawley cinsi gebe olmayan dişi rat kullanılmıştır. Çalışmanın her aşamasında laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı deneysel çalışmalarda Avrupa Konseyi'nin (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes , ETS 123) önerdiği standartlara titizlikle uyulmuştur. Çalışma süresi boyunca bütün ratlar çalışmayı tamamlamıştır.

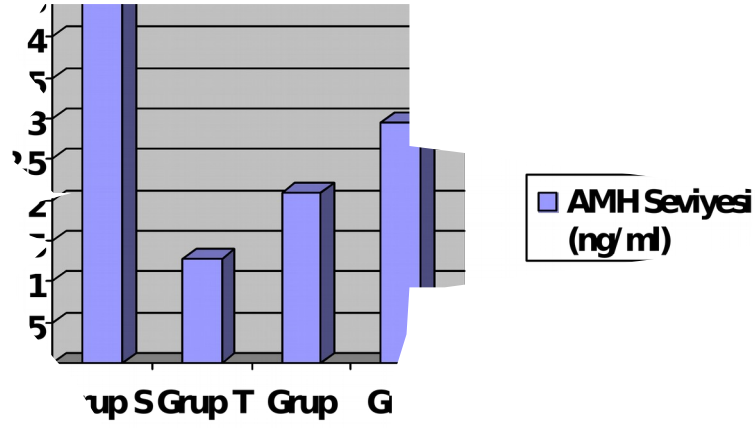
4.1 Serum Örneklerinde Biyokimyasal Analizler (Ek-1)

4.1.1 8-OHDG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) değerleri

4 grup için de ortalama değer ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler aşağıdaki tabloda ayrı ayrı belirtilmiştir(Tablo-1) (Şekil-5):

Tablo-1: 8-OHDG değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri

	8-OHDG DEĞERİ (ng/ml)
SHAM GRUBU (GRUP S) (1)	2.35 ± 0.38
TORSİYON KONTROL GRUBU (GRUP T) (2)	2.59 ± 3.46
TORSİYON/DETORSİYON GRUBU (GRUP T/DT) (3)	3.75 ± 2.59
HBO TEDAVİ GRUBU (GRUP HBO) (4)	2.22 ± 0.47



Şekil-5: Deney gruplarının 8-OHDG değerleri

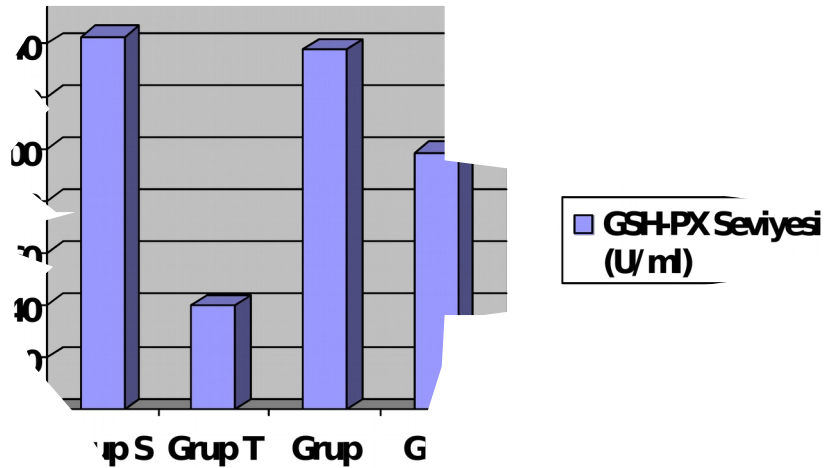
Serumda bakılan 8-OHDG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) ortalama değerleri Grup HBO'da 2.22 ± 0.47 seviyesi ile en düşük, Grup T/DT 'de 3.75 ± 2.59 seviyesi ile en yüksek bulunmuştur. 8-OHDG değerinin gruplar arasında normal dağılıma uyup uyumadığı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Grup T/DT 'de sig yani p değeri <0.05 (0.000) olduğu için 8-OHDG değerinin gruplar arasında normal dağılmadığına kanaat getirilmiş ve istatistiksel analiz için parametrik koşulların sağlanamadığı 3 veya daha fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında kullanılan Kruskal Wallis Testi tercih edilmiştir. Yapılan Kruskal Wallis Testi sonucunda 8-OHDG değeri için $p < 0.05$ (0.000) olduğu için karşılaştırılan 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğuna kanaat getirilmiş; bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının anlaşılması için bir ikili grup karşılaştırması olan Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Grup T/DT(3) grubundaki değerler diğer 3 gruptaki değerlerden yüksek saptanmış olup, bu değerler her üç grup için de istatistiksel olarak anlamlıdır. (p değerleri; Grup S için 0.046, Grup T için 0.002, Grup HBO için 0.025). Grup HBO(4) grubundaki değerler, diğer 3 gruptaki değerlerden düşük saptanmış olup bu değerler Grup S(1) için istatistiksel olarak anlamsız ($p:0.474$) iken Grup T(2) ve Grup T/DT(3) için istatistiksel olarak anlamlıdır. (p değerleri : Grup T: 0.002, Grup T/DT: 0.025)

4.1.2 GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) değerleri

4 grup için de ortalama değer ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler aşağıdaki tabloda ayrı ayrı belirtilmiştir(Tablo-2)(şekil-6):

Tablo-2: GSH-Px değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri

	GSH-PX DEğERİ (U/ml)
SHAM GRUBU (GRUP S) (1)	142.74 ± 28.22
TORSİYON KONTROL GRUBU (GRUP T) (2)	39.86 ± 29.67
TORSİYON/DETORSİYON GRUBU (GRUP T/DT) (3)	137.80 ± 44.32
HBO TEDAVİ GRUBU (GRUP HBO) (4)	98.37 ± 42.99



Şekil-6: Deney gruplarının GSH-PX değerleri

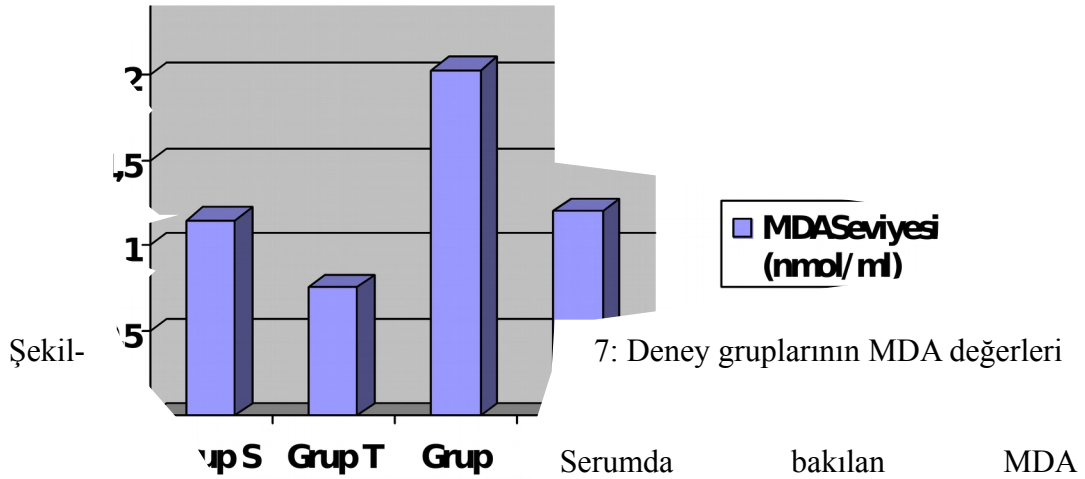
Serumda bakılan GSH-PX (Glutasyon Peroksidaz) ortalama değerleri Grup T’de 39.86 ± 29.67 seviyesi ile en düşük, Grup Sham’da 142.74 ± 28.22 seviyesi ile en yüksek bulunmuştur. GSH-Px değerinin gruplar arasında normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Grup T’de p değeri <0.05 (0.001) olduğu için GSH-Px değerinin gruplar arasında normal dağılmadığına kanaat getirilmiş ve istatistiksel analiz için parametrik koşulların sağlanamadığı 3 veya daha fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında kullanılan Kruskal-Wallis Testi tercih edilmiştir. Yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda GSH-Px değeri için $p<0.05$ (0.002) olduğu için karşılaştırmada 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğuna kanaat getirilmiş; bu farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığının anlaşılması için bir ikili grup karşılaştırılması olan Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Grup T/DT(3) grubundaki değerler Grup S’deki değerlerden düşük saptanmış olup, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamsızdır ($p:0.886$, >0.05). Ancak bu gruptaki değerler, Grup T ve Grup HBO ‘daki değerlerden yüksek saptanmış olup, bu yükseklik Grup T için istatistiksel olarak anlamlı iken ($p:0.004$, $p<0.05$) , Grup HBO için istatistiksel olarak anlamsızdır ($p:0.085$, $p>0.05$). Grup HBO grubundaki değerler Grup T ‘deki değerlerden yüksek saptanmış olup , bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.009$, $p<0.05$). Ancak Grup HBO’daki değerler Grup S ve Grup T/DT değerlerinden düşük saptanmış olup, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Grup S için $p: 0.86$ >0.05 , Grup T/DT için $p:0.085$ >0.05).

4.1.3 MDA (Malondialdehit) değerleri

4 grup için de ortalama değer ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler aşağıdaki tabloda ayrı ayrı belirtilmiştir (Tablo-3)(Şekil-7):

Tablo-3: MDA değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri

	MDA DEğERİ (nmol/ml)
SHAM GRUBU (GRUP S) (1)	1.32 ± 0.34
TORSİYON KONTROL GRUBU (GRUP T) (2)	0.76 ± 0.24
TORSİYON/DETORSİYON GRUBU (GRUP T/DT) (3)	2.03 ± 0.59
HBO TEDAVİ GRUBU (GRUP HBO) (4)	1.20 ± 0.19



MDA (Malondialdehit) ortalama değerleri Grup T’de 0.76 ± 0.24 seviyesi ile en düşük, Grup T/DT’de 2.03 ± 0.59 seviyesi ile en yüksek bulunmuştur. MDA değerinin gruplar arasında normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Grup T’de p değeri <0.05 (0.000) olduğu için MDA değerinin gruplar arasında normal dağılmadığına kanaat getirilmiş ve istatistiksel analiz için

parametrik koşulların sağlanmadığı 3 veya daha fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında kullanılan Kruskal Wallis Testi tercih edilmiştir. Kruskal Wallis testi sonucunda MDA değeri için $p < 0.05$ (0.001) olduğu için karşılaştırılan 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğuna kanaat getirilmiştir. Bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının saptanması için bir ikili grup karşılaştırılması olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Grup T/DT grubundaki değerler diğer 3 gruptaki değerlerden yüksek saptanmış olup bu değerler her üç grup için de istatistiksel olarak anlamlıdır (p değerleri; Grup S için 0.032, Grup T için 0.003, Grup HBO için 0.013). Grup HBO grubundaki değerler, Grup S ve Grup T/DT'den düşük, Grup T'den yüksek olarak saptanmış olup bu değerler Grup S için istatistiksel olarak anlamsız ($p: 0.520$, > 0.05) iken Grup T/DT için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir $p: 0.013$, < 0.05). Ayrıca Grup HBO'deki değer, Grup T'ye göre yüksek ve $p: 0.013$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

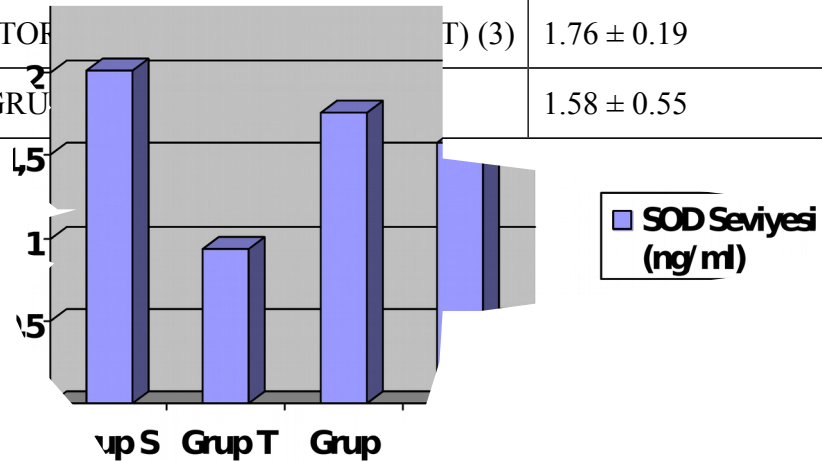
4.1.4 SOD (Süperoksit Dismutaz) değerleri

4 grup için de ortalama değer ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Bu değerler aşağıdaki tabloda ayrı ayrı belirtilmiştir (Tablo-4)(Şekil-8):

Tablo-4: SOD değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri

	SOD DEĞERİ (ng/ml)
SHAM GRUBU (GRUP S) (1)	2.01 ± 0.55
TORSİYON KONTROL GRUBU (GRUP T) (2)	0.94 ± 0.11
TORSİYON/DETOR (GRUP T) (3)	1.76 ± 0.19
HBO TEDAVİ GRUBU (4)	1.58 ± 0.55



Şekil-8: Deney gruplarının SOD değerleri

Serumda bakılan SOD (Süperoksit Dismutaz) ortalama değerleri Grup T’de 0.94 ± 0.11 seviyesi ile en düşük, Grup S’de 2.01 ± 0.55 seviyesi ile en yüksek bulunmuştur. SOD değerinin gruplar arasında normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Her 4 grup için de p değeri >0.05 (sırasıyla 0.698,0.142,0.409,0.369) olduğundan dağılımın normal dağılımdan anlamlı bir farklılık sergilemediği yorumu yapılmış olup, parametrik grupların sağlanması durumunda 3 veya daha fazla bağımsız grup karşılaştırmasında kullanılan tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi tercih edilmiştir. One-Way ANOVA Testi sonucunda gruplar arasındaki SOD değerleri için anlamlı fark olup olmadığı test edilmiştir. Yapılan testin sonucunda $p:0.000$ ($p<0.05$) olarak hesaplandığı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. ANOVA testinde saptanan istatistiksel olarak bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığının tespiti için gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapmaya imkan veren Tukey Testi kullanılmıştır. Tukey Testi sonucuna göre ; Grup T ile diğer gruplar arasındaki farklılıkların tümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grup S $p:0.000$, Grup T/DT $p:0.004$, Grup HBO $p:0.028$). Grup T düşünülmediğinde, Grup T/DT ve Grup HBO’daki değerler Grup S’den küçük olsa da farklılıkların tümü istatistiksel olarak anlamsız olarak hesaplanmıştır (Tablo-5).

Tablo-5: Tukey Testi Sonucuna Göre SOD’un p değerleri

		SOD	P
4.1.5 mullerian değerleri 4 grup ortalama	GRUP S	GRUP T	0.000
		GRUP T/DT	0.679
		GRUP HBO	0.241
	GRUP T	GRUP S	0.000
		GRUP T/DT	0.004
		GRUP HBO	0.028
	GRUP T/DT	GRUP S	0.679
		GRUP T	0.004
		GRUP HBO	0.833
	GRUP HBO	GRUP S	0.241
		GRUP T	0.028
		GRUP T/DT	0.833

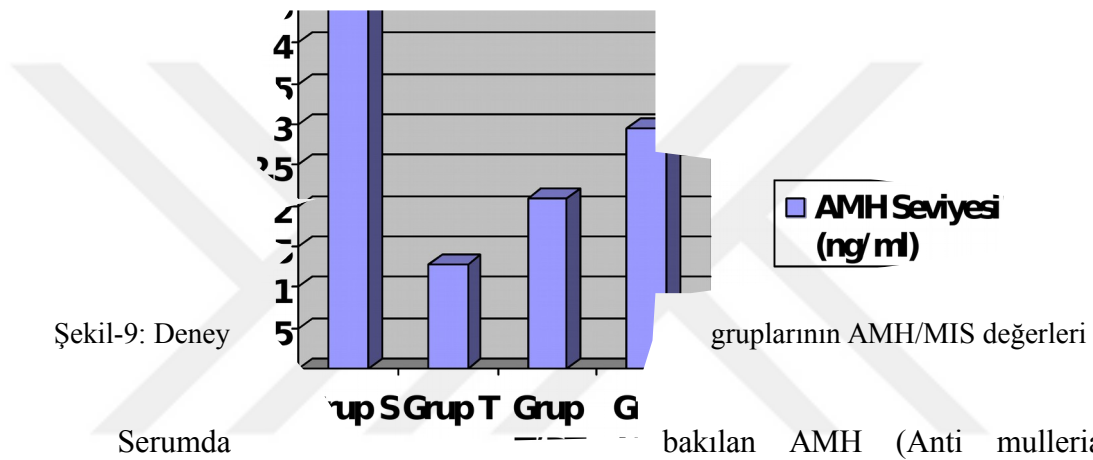
AMH (Anti hormon)

için de değer ve

standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler aşağıdaki tabloda ayrı ayrı belirtilmiştir (Tablo-6)(Şekil-9):

Tablo-6: AMH değerinin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri

	AMH DEĞERİ (ng/ml)
SHAM GRUBU (GRUP S) (1)	4.48 ± 1.09
TORSİYON KONTROL GRUBU (GRUP T) (2)	1.27 ± 0.88
TORSİYON/DETORSİYON GRUBU (GRUP T/DT) (3)	2.10 ± 0.97
HBO TEDAVİ GRUBU (GRUP HBO) (4)	2.95 ± 0.56



AMH (Anti mullerian hormon) ortalama değerleri Grup T'de 1.27 ± 0.88 seviyesi ile en düşük, Grup S'de 4.48 ± 1.09 seviyesi ile en yüksek olarak bulunmuştur. AMH seviyesinin gruplar arasında normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Her 4 grup için de p değeri >0.05 (sırasıyla 0.138,0.389,0.339,0.941) olduğundan dağılımın normal dağılımdan anlamlı bir farklılık sergilemediği yorumu yapılmış olup, parametrik grupların sağlanması durumunda 3 veya daha fazla bağımsız grup karşılaştırmasında kullanılan tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi tercih edilmiştir. One-Way ANOVA Testi sonucunda gruplar arasındaki AMH değerleri için anlamlı fark olup olmadığı test edilmiştir. Yapılan testin sonucunda $p:0.000$ ($p<0.05$) olarak hesaplandığı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. ANOVA testinde saptanan istatistiksel olarak bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığının tespiti için gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapmaya imkan veren Tukey Testi kullanılmıştır. Tukey Testi sonucuna göre; Grup S ortalama AMH değeri, diğer 3 gruptan yüksek ve 3 grup için de bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p : 0.000, 0.000, 0.026$).

Grup T/DT ve Grup HBO ‘daki AMH değerleri Grup T’den yüksek ve bu yükseklik de istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p: 0.324,0.009). Grup HBO için AMH değeri ise Grup T/DT için AMH değerinden yüksek olarak saptansa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.308, <0.05) (Tablo-7).

Tablo-7: Tukey Testi Sonucuna Göre AMH’ın p değerleri

	AMH	P
GRUP S	GRUP T	0.000
	GRUP T/DT	0.000
	GRUP HBO	0.026
GRUP T	GRUP S	0.000
	GRUP T/DT	0.324
	GRUP HBO	0.009
GRUP T/DT	GRUP S	0.000
	GRUP T	0.324
	GRUP HBO	0.308
GRUP HBO	GRUP S	0.026
	GRUP T	0.009
	GRUP T/DT	0.308

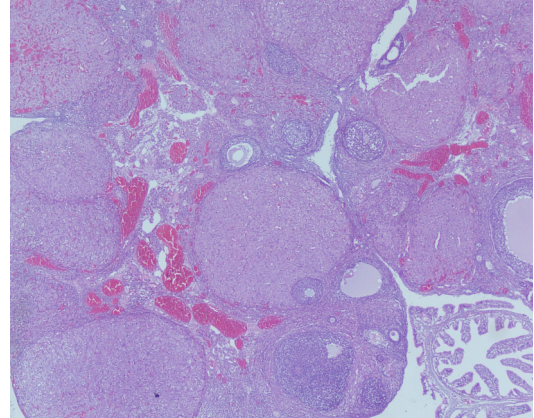
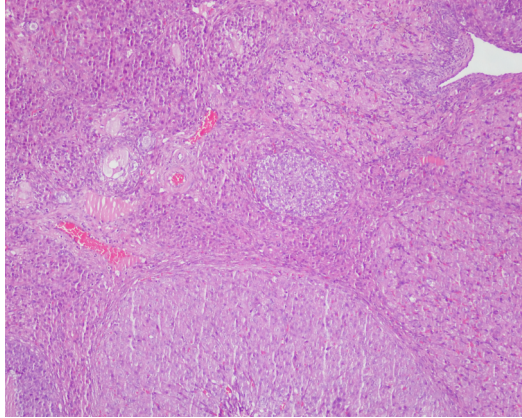
4.2
Dokusunun
Analizi
Over
patolojik
bulgular
verilmiştir.

Over
Patolojik
dokusunun
analizindeki
Tablo-8’de
Çalışmamızda

bilateral overler çıkarılmış ve ayrı ayrı histopatolojik değerlendirmeye alınmıştır. Bu histopatolojik değerlendirmede her 4 grup için, 6 farklı parametre bakılmıştır (Tablo-8) (Ek-2).

Ödem açısından her gruptaki overler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Grup S’de tüm overlerde ödeme rastlanmamıştır. Bunun yanında Grup T/DT’de orta-şiddetli ödem belirgin olarak görülürken , bu değer Grup T ve Grup HBO’nun her ikisinden de fazla ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla p:0.002, p:0.007). Grup T ve Grup HBO kıyaslandığında ise her iki grup için de hafif ödem baskın olarak görülürken, Grup T , Grup HBO’dan daha az olarak görülmüş olmasına rağmen, bu seviye istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.065).

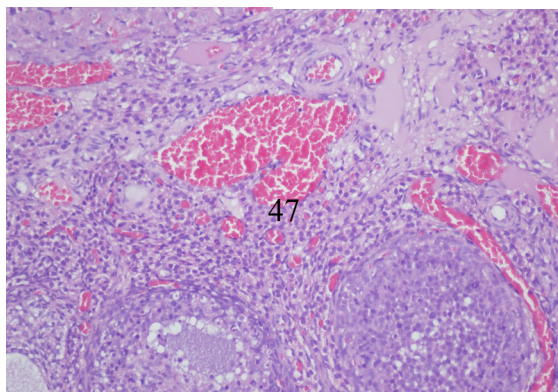
Vasküler konjesyon açısından her gruptaki overler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Grup S’de çok hafif düzeyde konjesyon görülürken, Grup T ve Grup T/DT ‘da orta-şiddetli seviyesinde vasküler konjesyon görülmüştür ve bu fark Grup S ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır (p sırasıyla, 0.010 ve 0.004). Grup HBO ile Grup T ve Grup T/DT ayrı ayrı kıyaslandığında ise, Grup HBO’da vasküler konjesyonun belirgin olarak azaldığı görülmüştür (p sırasıyla, 0.000 ve 0.000). Grup T ve Grup T/DT, kendi aralarında kıyaslandığında Grup T/DT’deki hasar daha şiddetli olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.826). Grup HBO, Grup S ile kıyaslandığında ise Grup HBO’daki vasküler konjesyon Grup S’ye göre bir miktar fazladır ve bu fark istatistiksel olarak



anlamlıdır (p:0.044) (Şekil 10,11,12).

Şekil 10: Sham grubundaki hafif vasküler konjesyon (HE X 100)

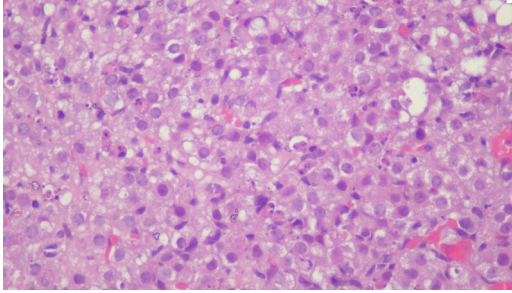
Şekil 11: HBO grubundaki hafif-orta vasküler konjesyon (HE X 40)



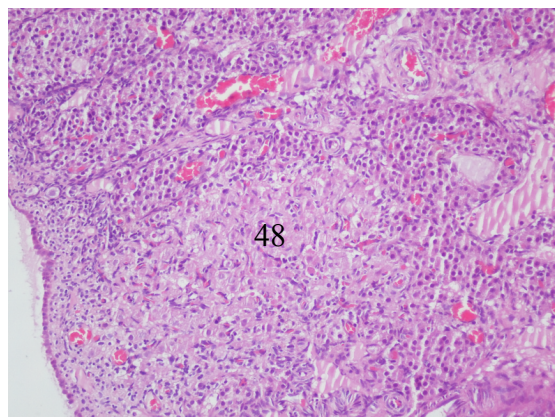
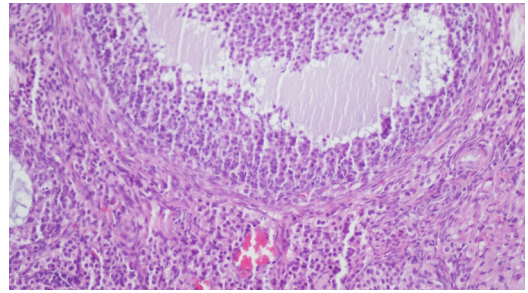
Şekil 12: T/DT grubundaki ileri vasküler konjesyon (HE X 200)

Nötrofilik infiltrasyon gruplar arasında değerlendirildiğinde; Grup S 'de infiltrasyon görülmemiştir. Grup T ve Grup T/DT 'de orta-şiddetli seviyesinde infiltrasyon görülürken , Grup HBO'da bu hafif seviyesine gerilemiştir ve bu fark her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlıdır (p sırasıyla; 0.000 ve 0.000). Grup T/DT 'de Grup T'ye göre biraz daha şiddetli infiltrasyon görülürken bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p:0.064) (Şekil 13,14,15).

Şekil 13: Sham grubundaki normal-hafif düzeydeki nötrofilik infiltrasyon (HE X 400)

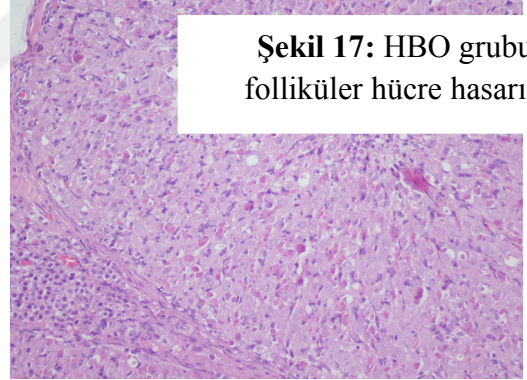
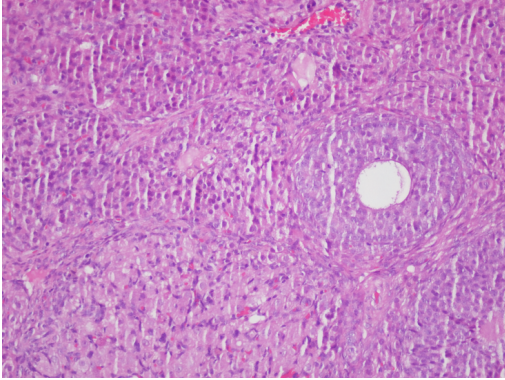


Şekil 14: HBO grubundaki hafif-orta düzeydeki nötrofilik infiltrasyon (HE X 200)

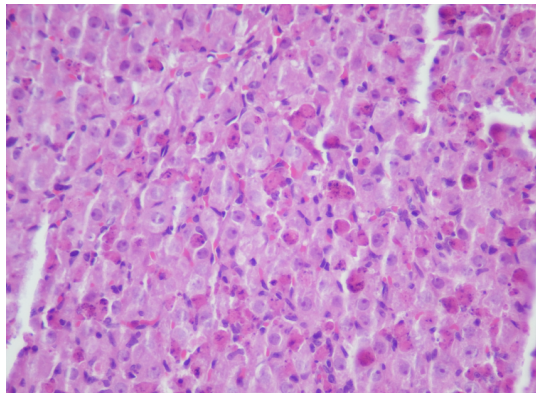


Şekil 15: T/DT grubundaki şiddetli düzeydeki nötrofilik infiltrasyon (HE X 200)

Foliküler hücre hasarı Grup S ve Grup T'de hiç görülmemişken, Grup T/DT'de orta-hafif , Grup HBO 'da ise hafif olarak görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.024) (Şekil 16,17,18).



Şekil 17: HBO grubundaki hafif folliküler hücre hasarı (HE X 200)

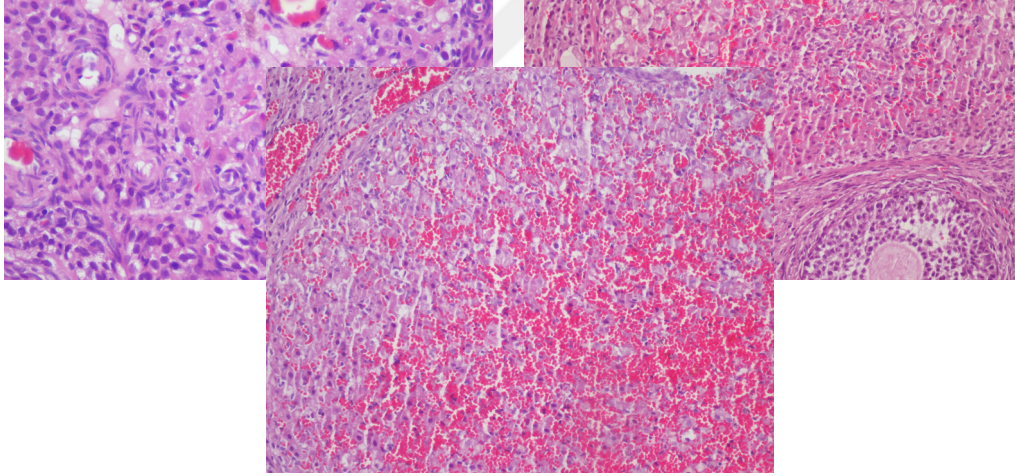


Şekil 18: T/DT grubundaki şiddetli folliküler hücre hasarı (HE X 400)

Hemoraji açısından gruplar değerlendirmeye alındığında Grup S’de hiçbir overde hemoraji görülmemişken, Grup T’de bir ratın sağ overinde orta şiddetle hemoraji dışında diğer overlerde hiç hemoraji görülmemiştir. Grup HBO ve Grup T/DT’nin her ikisinde de hafif düzeyde hemoraji görülürken aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p:0.705) (Şekil 19,20,21).

Şekil 19: HBO grubundaki hafif düzeyde hemoraji (HE X 400)

Şekil 20: T grubundaki bir ratta görülen orta düzeyde hemoraji (HE X 200)



Şekil 21: T/DT grubundaki bir ratta görülen şiddetli hemoraji (HE X 200)

Kohezyon kaybı açısından gruplar değerlendirilmeye alındığında ise, Grup S’de hiç görülmezken, Grup T , Grup T/DT ve Grup HBO’da hafif düzeyde kohezyon kaybı görülmüş ve bu hafif hasarlanma gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Grup T, Grup T/DT ve Grup HBO ile kıyaslandığında sırasıyla ; p:0.097, p: 0.336), Grup T/DT ve Grup HBO arasında p:0.142).

Tablo-8: Deney Grupları Over Dokularının kesikli puanlama değerleri

		GRUP S		GRUP T		GRUP T/DT		GRUP HBO	
		SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL
ÖDEM	0	6	6	2	3	0	0	1	0
	1	0	0	5	4	4	3	6	7
	2	0	0	0	0	3	4	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
VASKÜLER KONJESYON	0	2	2	0	0	0	0	0	1
	1	3	3	2	1	1	1	7	6
	2	1	1	4	5	6	3	0	0
	3	0	0	1	1	0	3	0	0
FOLLİKÜLER HÜCRE HASARI	0	6	6	7	7	4	5	7	5
	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	2	0	0	0	0	3	2	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
HEMORAJİ	0	6	6	7	6	4	4	3	3
	1	0	0	0	0	3	3	4	4
	2	0	0	0	1	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
NÖTROFİL İNFİLT.	0	6	6	1	0	0	0	6	5
	1	0	0	5	4	0	4	1	2
	2	0	0	1	3	7	3	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
KOHEZYON KAYBI	0	6	6	2	0	0	0	1	1
	1	0	0	5	5	7	7	6	6
	2	0	0	0	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

5.TARTIŞMA

Deneysel olarak over torsiyonu ve sonrasında detorsiyon yapılan ratlarda sonuç olarak bir ovaryan iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulmuştur. Oluşturulan bu hasar, over dokusunda fonksiyonel ve hücrel hasarlara neden olmuştur. Bu hasarın nedeni iskemiden kaynaklanabileceği gibi detorsiyon sonrası reperfüzyon hasarından da kaynaklanabilmektedir. Hatta literatür de incelendiğinde reperfüzyon hasarının çoğu durumda iskemik hasardan fazla tahribata neden olduğu bilinen bir gerçektir. Bu çalışmada da over torsiyonuyla karşılaşan, özellikle fertilitate beklentisi olan hastalarda yapılan “ovaryan detorsiyon cerrahisi” sonrasındaki iskemi-reperfüzyon hasarını; dolayısıyla ovaryan rezervinin azalmasını bu hasta gruplarında engellemek ya da en azından minimize etmek amacıyla literatürde daha önce denenmemiş görünen doku oksijen çözünürlüğünü belirgin artıran, antiinfektif özelliklerinin baskın olduğu, buna karşılık hücrel oksidatif stresin artmadığının, hatta antioksidan özelliklerinin gösterildiği Hiperbarik Oksijen Tedavisi kullanılmıştır.

Daha önce ovaryan iskemi- reperfüzyon modeli uygulanıp birtakım tedaviler denenerek ovaryan hasarını önlemek için literatürde oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı hayvan çalışması iken , bunların da çok büyük bir kısmı ratlar üzerinde denenmiştir. Bunlardan birkaçı; L-Karnitin ve N-asetilsistein(150), Nigella Sativa (Çörek Otu)(151), Growth Hormon Deriveleri(152), Genistein(153), Hesperetin(154), Kuersetin(155), Selenyum(156), C Vitamini(157),Mannitol(157), Verapamil(157), Erdosteine(158),Lipoik Asit(158), Circumin(159), Morrabium Cordatum (Yayla Dermesi)(160), Pentoksifilin(161), E Vitamini(161), Vardanafil(162), Eritropoetin(163) gibi maddeler kullanılmış, ayrıca hipotermik ortam(164) oluşturmak suretiyle ve hidrojen zengin salin solüsyonu(165) kullanılmak suretiyle tedavi çalışmaları olmuştur.

Çalışmamızda torsiyon / detorsiyon modelinde 3.saatin sonunda detorsiyon yapılmıştır. Literatür verileri incelendiğinde farklı sürelerde iskemi-reperfüzyon uygulanmakla birlikte genellikle bu süre 2-4 saatlik ve 720 derecelik torsiyonlar şeklinde olmuştur(161-165). Torsiyon süresi- ovaryan iskemi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise over dokusundaki hasarın en erken 3. Saatte başladığı

ve 24. Saatte en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir (164,165). Biz de çalışmamızda her bir rat için ayrı ayrı torsiyon olur olmaz süre hesaplanması kronometre yardımıyla yapılarak 3 saatlik bir iskemi süresi tercih edilmiştir. Tetkik sonuçlarının da istatistiksel olarak anlamlı olması ($p<0.05$), 3 saatlik bir sürenin ratlar açısından iskemi-reperfüzyon modeli olarak yeterli bir süre olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın HBO Tedavi grubuna çalışma öncesinde literatür verileri de incelenerek optimal şartlarda bir tedavi protokolü seansları düzenlenmiştir. Burada en çok dikkat dikkat ettiğimiz nokta seansların az olması durumundaki tedavi etkisizliği ve karşıt olarak tedavinin çok verilmesi durumunda ratların uğrayacağı HBO Tedavisinin komplikasyonları olmuştur. Bizim çalışmamızdaki HBO Tedavisiyle ilgili olarak en büyük avantaj aynı kurum bünyesinde Su Altı Hekimliği olması ve burada ratlar için özel olarak tasarlanmış bir HBO kabini olmasıydı. Daha önce başarılı sonuçlar almış HBO Tedavi protokolleri de titizlikle incelenerek tedavi grubumuzda uygulanacak HBO protokolleri belirlenmiştir (19,21,118,166). HBO tedavisi uygulanan rat grubunda karşılaştığımız en büyük dezavantaj ratları HBO kabininin içine sığacak küçük kafeslerle Hiperbarik Oksijen Tedavisi ünitesine transportu olmuştur. Burada ratlar kuşkusuz küçük kafes içerisinde ve nispeten soğuk havada ek bir strese maruz kalmışlardır. Burada ratların soğuk havanın etkisinden bir nebze olsa korunması için kalın bir battaniye yardımıyla transportu sağlanmıştır. Ayrıca HBO kabininin karanlık olması da ratların gündüz-gece döngülerini 1 saatliğine de olsa olumsuz yönde etkilemiştir.

Modifiye bir baz olan 8-hidroksi-2'deoksiguanozin, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı 20'den fazla oksidatif hasar ürününden birisi olup guaninin 8. Karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir(167). Serbest oksijen radikallerinin DNA'da yaptığı bu baz hasar türlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHDG'dir. Bu nedenle de 8-OHDG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır(167,168).Biz de bu yüzden çalışmamızda 8-OHDG değerlerine bakmayı tercih ettik. Grup T/DT 'ye göre Grup HBO'daki 8-OHDG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük

saptanması ($p<0.05$), HBO Tedavisinin oksidatif stres sonucundaki DNA hasarlanmasını belirgin bir biçimde azalttığını gösterir. Hatta Grup T'ye göre kıyaslandığında bile Grup HBO'daki değerlerin yine istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanması ($p<0.05$), HBO Tedavisinin kısa süre torsiyonda kalmış overde bile koruyucu etkisinin olabileceği , hatta hasarlanmış over dokusundaki DNA tahribatına bile olumlu etkisinin olabileceğini göstermiştir. Ancak bunu net olarak söyleyebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalar ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Glutasyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunup H_2O_2 'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Glutasyon peroksidaz, elektron kaynağı olarak glutasyonu (GSH) kullanarak H_2O_2 'yi ve organik hidroperoksitleri (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) metabolize eden bir enzimdir. Bu metabolize etme reaksiyonları sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H_2O_2 ve hidroperoksitler indirgenirken GSH okside olur (169). Okside glutasyon, glutasyon disülfittir (GSSG). Glutasyon redüktaz (GR) enzimi varlığında okside glutasyon redükte glutasyon haline geri indirgenir(169). Dolayısıyla GSH , karaciğerde baskın olmak üzere çoğu dokuda hücreleri oksidan hasara karşı koruyan hücre içi en önemli antioksidan bileşiktir (165). Yapılan birçok çalışmada da ovaryan torsiyon modeliyle iskemi reperfüzyon oluşturulduğunda dokuda antioksidan karakterde olan GSH düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (150-167). Bizim de çalışmamızda HBO Tedavisinin antioksidan etkilerinin olup olmayacağını anlaşılmaması adına bu değere bakılmıştır. Çalışmamızda Grup T'deki değerler diğer 3 gruptan da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Bunun anlamı, torsiyon yapıldığında mevcut iskemiye bağlı olarak antioksidan kapasitenin de belirgin düşmesinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Nitekim detorsiyon yapılan her iki grupta da (Grup T/DT ve Grup HBO) antioksidan kapasitenin belirgin artmış olduğu görülmüştür. Buradan tek başına yapılan detorsiyonun bile organizmanın antioksidan kapasitesini artırdığı görülmüştür. Ancak Grup HBO'daki değerlerin istatistiksel olarak anlamsız olsa da ($p>0.05$) , Grup T/DT 'daki değerlerden düşük saptanmış olması HBO Tedavisinin antioksidan kapasiteyi baskıladığı şüphesini uyandırmıştır. Bunun nedeni oksidatif stresi belirgin azaltan HBO'nun organizmada görece olarak

antioksidan kapasitenin aşağıda kalması olabileceği gibi HBO'nun gerçekten antioksidan kapasiteyi az da olsa baskıladığı da olabilir. Bunun net olarak anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Malondialdehit (okside LDL), LDL (Low Density Lipoprotein) kolesterolün oksijen radikalleriyle reaksiyonu sonucu oluşan oksidasyona uğramış şeklidir (Lipid peroksidasyonu ürünü). MDA, dolaşımdaki yarı ömrünün de uzun olması nedeniyle organizmanın oksidatif yükünü gösteren çok iyi bir parametredir(169). Çalışmamızda en yüksek MDA değeri Grup T/DT'de saptanmış iken Grup S ve Grup HBO'daki değerler birbirine yakın olarak saptanmıştır ve iki değer de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) düşüktür. Bu da HBO Tedavisinin oksidatif stresi baskılamada ne kadar etkili olduğunu göstermiştir. Grup T'nin Grup S'den istatistiki olarak düşüklüğünü ($p<0.05$) açıklayabilecek bilimsel bir dayanak olmamakla birlikte bunun net olarak anlaşılabilmesi için kapsamlı çalışmalara gerek olacaktır. Burada Grup T/DT'nin Grup T'den belirgin yüksek olması ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak anlamlı olması ($p<0.05$), ovaryan iskemii-reperfüzyon modelinde asıl hasarın reperfüzyona bağlı oksidatif hasar nedeniyle olduğunu göstermektedir.

Süperoksit Dismutaz (SOD) enzimi , organizmada serbest radikali substrat olarak kullanan tek enzimdir (169). Sitoplazmada ve mitokondride bulunabilir. Oksidatif hasarın mitokondrial boyutunu göstermesi açısından anlamlıdır. Bizim çalışmamızda da Grup T'nin Grup T/DT ve Grup HBO'dan düşük saptanmış ($p<0.05$, $p<0.05$) olması antioksidan kapasitenin detorsiyondan sonra oksidatif sürece karşıt olarak artmış olabileceğini gösterirken, Grup HBO ve Grup T/DT arasında anlamlı bir fark olmaması ($p>0.05$); bizim çalışmamızda HBO Tedavisinin tek başına organizmanın antioksidan kapasitesini artırmada yeterli olmadığını göstermektedir. Bunun nedeni HBO Tedavisi, organizmanın oksidan kapasitesini belirgin olarak azalttığından, vücutta kompanzasyon olarak antioksidan kapasitenin görece olarak aşağıda kalması olabileceği değerlendirilmiştir. Ancak yine de bunun net olarak anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gerek duyulması kaçınılmazdır.

Ovaryan rezervi göstermede antral follikül sayısı, FSH (Follikül Stimulan Hormon) düzeyi bakılabilir. Ancak ovaryan rezervi en iyi gösteren parametre anti müllerian hormon seviyesi olarak düşünülmektedir (170). Ayrıca AMH, primordiyal follikül havuzunu gösteren en ideal parametredir (170,171). Seviyesi siklus, gebelik, hormon kullanımından bağımsızdır. Yaş ile olan ilişkisi FSH, luteinizan hormon (LH), inhibin B, Estriolden (E2) daha kuvvetlidir (171). Bizim de çalışmamızda bu nedenlerden dolayı ovaryan rezervin tespiti adına AMH değerine bakılması tercih edilmiştir. Grup T'nin Grup S'den anlamlı ($p < 0.05$) olarak düşük saptanmış olması torsiyona maruz kalmış overde ovaryan rezervin belirgin azaldığını göstermiştir. Grup T/DT değerinin Grup S'den istatistiksel olarak ($p < 0.05$) düşük, Grup T'den ise istatistiksel olarak ($p < 0.05$) yüksek olması reperfüzyon sonrası ovaryan rezervin düzelmeye çalıştığı; ancak torsiyon öncesi durumuna gelemediğini göstermektedir. Bu da reperfüzyon sonrası nekroz düzelse bile ovaryan rezervin azalmaya devam edebildiğini göstermektedir. Literatür verileri de incelendiğinde benzer çalışmalarda da aynı durum görülmektedir (170). Grup HBO AMH değerleri incelendiğinde ise Grup S 'den istatistiki olarak ($p < 0.05$) düşük olduğu, Grup T/DT'den ise yüksek olduğu, ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür. Buradan HBO Tedavisinin AMH'ı detorsiyon kontrol grubuna göre yükselttiği; ancak bu değer in yeterli bir yükseklik olmadığı görülmüştür. Burada daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olabileceği gibi, yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olamamasının nedeni HBO Tedavi seanslarının yetersizliği olabilmektedir.

Daha önce literatürde over dokusundaki I/R hasarını göstermek için histopatolojik olarak; ödem, vasküler konjesyon, folliküler hücre hasarı, hemoraji, nötrofilik infiltrasyon ve kohezyon kaybı bakılmıştır (150-165, 172).

Gruplar arasındaki ödem incelendiğinde, en şiddetli ödemin Grup T/DT'de görülmesi ve bunun şiddetinin Grup T'den anlamlı şekilde fazla olması reperfüzyon hasarının, iskeminin kendisinin neden olduğu hasardan daha fazla olduğunu göstermektedir. Grup HBO'daki belirgin düşüklük ise HBOT'un antiödem etkisinin anlamlı şekilde overlerdeki ödemin şiddetini azalttığını göstermiştir. Vasküler konjesyon ve nötrofilik infiltrasyon incelendiğinde, ödemle

benzer değişiklikler olsa da Grup T ve Grup T/DT arasındaki farklılığın anlamlı olmaması reperfüzyon tablosunun vasküler konjesyon açısından kayda değer bir kötüleşme yapmadığını göstermiştir. Ancak her iki grup için de Grup HBO'dan anlamlı yüksekliğin olması, HBOT'un vasküler konjesyon açısından da iyileştirici etki yaptığını göstermiştir. Ayrıca Grup HBO'daki nötrofilik infiltrasyonundaki düşüklük, HBOT'un lökosit öldürme fonksiyonunu artırıcı etkisinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Folliküler hücre hasarı ve hemoraji incelendiğinde, her ikisi için de Grup S ve Grup T'de hasar görülmemiştir. Sadece hemoraji açısından Grup T'deki bir overde orta şiddette hemorajiye rastlanmıştır. Bunun nedeninin sakrifikasyon esnasında overler alınırken operatif komplikasyondan olabileceği düşünülmüştür. Grup T/DT'ye göre kıyaslandığında Grup HBO'daki şiddetin azalmış olması HBOT'un ovaryan I/R hasarını azaltıcı etkisini desteklemiştir. Kohezyon kaybı durumunda ise her üç grupta da benzer düzeyde (hafif) görülmesi ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olması, iskemi süresinin overleri tümüyle nekroza götüreceğ kadar fazla olmamasına bağlanmıştır.

Doku oksijenizasyonunu belirgin artıran , bunun yanında vazokonstrüksiyon yapan , anjiogenezi artıran, kollejen ve fibroblastların sentezini artırarak doku iyileştirici etkileri bulunan, lökosit öldürme fonksiyonuyla birlikte antienfektif özelliği olan Hiperbarik Oksijen Tedavisi, yapmış olduğumuz ovaryan iskemi- reperfüzyon modelinde gerek biyokimyasal olarak, gerekse de histopatolojik olarak over hasarını azaltmıştır. HBOT, uygulanabilirliğinin kolay olması, komplikasyonlarının görece olarak az olması ve organizmayı farklı mekanizmalarla etkileyerek doku iskemisi durumlarında yüz güldürücü etkileri olması nedeniyle klinik pratikte ovaryan detorsiyon cerrahisi yapılan hasta gruplarında cerrahi tedaviyi destekleyici olarak kullanılabilir bir tedavi modalitesi gibi görünmektedir.

6. SONUÇ

Deneysel olarak oluşturduğumuz ovaryan iskemi-reperfüzyon modelinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliği aşağıdaki gibi bulunmuştur:

- 1- Grup T ve Grup T/DT'deki serum 8-OHDG, MDA, GSH-Px, SOD, AMH değerleri ve histopatolojik sonuçlar Grup S'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p<0.05$).
- 2- Grup HBO'da, Grup T ve Grup T/DT'ye göre 8-OHDG ve MDA seviyeleri belirgin azalmış olarak bulunmuştur ($p<0.05$).
- 3- Grup HBO'da , Grup T'ye göre kıyaslandığında GSH-Px ve SOD seviyeleri belirgin artmış olarak görülmüşken ($p<0.05$), Grup T/DT'yle kıyaslandığında aralarında belirgin bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).
- 4- Grup HBO, Grup T ve Grup T/DT ile kıyaslandığında AMH seviyesinin belirgin olarak artmış olduğu görülmüştür ($p<0.05$).
- 5- Grup HBO, histopatolojik yönden incelendiğinde; ödem, nötrofilik infiltrasyon, vasküler konjesyon, folliküler hücre hasarı ve hemoraji açısından Grup T ve Grup T/DT'ye göre daha az görülmüştür ($p<0.05$).
- 6- Grup HBO, kohezyon kaybı açısından incelendiğinde Grup T ve Grup T/DT'ye göre belirgin farklı görülmemiştir ($p>0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Rock, J.A., and J.D. Thomson. 2003. Surgery for benign disease of the ovary: operative gynecology, 9th ed, 648–649. Philadelphia: Lippincott Raven.
2. McWilliams GD, Hill MJ, Dietrich CS 3rd. Gynecologic emergencies. Surg Clin North Am 2008; 88:265.
3. Hibbard LT. Adnexal torsion. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:456.
4. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. Ann Emerg Med 2001; 38:156.
5. White M, Stella J. Ovarian torsion: 10-year perspective. Emerg Med Australas 2005; 17:231.
6. Tsafirir Z, Hasson J, Levin I, et al. Adnexal torsion: cystectomy and ovarian fixation are equally important in preventing recurrence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 162:203.
7. Varras M, Tsikini A, Polyzos D, et al. Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31:34.
8. Oltmann SC, Fischer A, Barber R, et al. Cannot exclude torsion--a 15-year review. J Pediatr Surg 2009; 44:1212.
9. Anders JF, Powell EC. Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159:532.
10. Laufer MR. Ovarian and fallopian tube torsion UpToDate. Dec. 2018.
11. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. J Pineal Res.2008;44:280–287.
12. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am. 1992;72(1):65–83.
13. Javanmardi S, Khordadmehr M. Benidipine reduces ischemia/reperfusion injury following testicular torsion/detorsion in rats. Iranian Journal of Veterinary Surgery. 2017;12(2):21–30.
14. Dr. Haftacı S M, Dr. Albayrak M , Dr. Demir Ş , Dr. Yıldırım Ü: Rat Overinde Oluşturulan Adneksiyal Torsiyon Modelinde Perioperatif Selenyum ve C Vitamini Uygulamasının Ovaryan Nekroz Üzerine Etkinliğinin Değerlendirilmesi
15. Nevin S, Ucler K and Alpaslan A. Ischaemia-reperfusion injury of rat ovary and the effects of vitamin C, mannitol and verapamil. Human Reproduction. 2002; 17(11): 2972-76.

16. Dayangan Sayan C , Karaca G : What is the protective effect of metformin on rat ovary against ischemia- reperfusion injury? ; The Journal Of Obstetrics and Gynaecology Reserarch , doi: 10.111/jog.13524
17. Topal T, Korkmaz A. Hiperbarik Oksijen Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28(2): 206-16
18. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficiency. Plast Reconstr Surg 2011;127 Suppl 1:131S–41S.
19. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. QJM 2004; 97:385.
20. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med 2017; 47:24.
21. Sanderson P, Goodwin PC. Evidence for the use of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT). A Review. Manchester Metropolitan University; 2015.
22. Moon RE. Hyperbaric oxygen treatment for air or gas embolism. Undersea Hyperb Med 2014; 41:159
23. Koksall M, O_guz E, Baba F, et al. Effects of melatonin on testis histology, oxidative stress and spermatogenesis after experimental testis ischemia-reperfusion in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16:582-588.
24. Zhang Yu, Lv Yan, Liu Yan-Juan : Hyperbaric Oxygen Therapy in Rats Attenuates Ischemia- reperfusion Testicular Injury Through Blokade of Oxidative Stress, Suppression of Inflammation , and Reduction of Nitric Oxide Formation
25. Varras M, Tsikini A, Polyzos D, et al. Uterin adnexal torsion: patologic and gray scale ultrasonographic finding. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31:34 – 8.
26. Moore K. The developing human. Clinically oriented embryology. WB Saunders Company, Philadelphia, 3rd ed, Chapter 1982:2-13.
27. Premium Ozan Anatomi, 3.Baskı , 2014. Prof. Dr. Hasan OZAN
28. Karabulut AK. Kadın Genital Sistemi Anatomisi. (Ed: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. S.: 26-30, Güneş Kitabevi. Ankara, 2006.
29. 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, pp649-650.
30. Clement PB. : Histology of the Ovary. In Sternberg SS (ed): Histology for pathologists, 2nd ed. Lippincott-Raven, New York, 1997, pp 927-958)
31. Reeves G: Spesific stroma in the cortex and medulla of the ovary. Cell types and vascular supply in relation to follicular apparatus and ovulation. Obstet Gynecol 1971; 37: 833-849
32. Crum CP. The Female Genital Tract. In: Cotran RS, editör. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.p. 1034-1040
33. Rosai J. : Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 2, 9th ed. Mosby. Edinburgh, London, New York, Oxford. 2004, pp 1648-1709)
34. Crum CP.: The Female Genital Tract. In Cotran RS (ed) : Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1999, pp 1036-1038.

35. Mülazımoğlu SB, Ide T, Aslan S. Ratlarda Üreme. Journal of clinical and Analytical Medicine, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji ABD, Ankara, Türkiye, 2011
36. Mazaud S, Guigon C.J, Lozach A, Coudouel N, Forest M.G, Coffigny H. et.al. Establishment of the reproductive function and transient fertility of female rats lacking primordial follicle stock after fetal gamma-irradiation. Endocrinology 2002.
37. Bland-Sutton J. Salpingitis and some of its effects. Lancet. 1890; 2:1146-8.
38. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 May; 150 (1) :8-12
39. Bouguizane S, Bibi H, Farhat Y, et al. (Adnexal torsion: a report of 135 cases). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2003; 32:535.
40. Sommerville M, Grimes DA, Koonings PP, et al. Ovarian neoplasms and the risk of adnexal torsion. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 577-8.
41. Bernardus RE, Van der Slikke JW, Roex AJ, Dijkhuizen GH, Stolk JG. Torsion of the fallopian tube: some considerations on its etiology. Obstet Gynecol. 1984 Nov; 64(5): 675-8.
42. Schultz LR, Newton WA Jr, Clatworthy HW Jr. Torsion of previously normal tube and ovary in children. N Engl J Med 1963; 268:343
43. James DF, Barber HRK, Graber EA. Torsion of normal uterin adnexa in children. Obstet Gynecol 35: 226-230, 1970
44. Germain M, Rarick T, Robins E. Management of intermitten ovarian torsion by laparoscopic oophorepexy. Obstet and Gynecol 88: 715-717, 1996
45. Gorkemli H, Camus M, Clasen K. Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF or ICSI and its conservative treatment. Arch Gynecol and Obstet 2002; 267:4)
46. Dietrich JE, Heard MJ, Edwards C. Uteroovarian ligament torsion of the due to a paratubal cyst. J. Pediatr Adlesc Gynecol , 2005 Apr; 18(2): 125-7.
47. Harmon JC, Binkovitz LA, Binkovitz LE. Isolated fallopian tube torsion: sonographic and CT features. Radiol. 2008 Feb; 38(2) :175-9.
48. Antoniou N, Varras M, Akrivis C, Kitsiou E, Stefanaki S, Salamalekis E. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature. Clin Exp Obstet Gynecol 2004;31(3):235- 8
49. Ding DC, Hsu S, Kao SP. Isolated torsion of the hidrosalpinx in a postmenopausal woman. JSLS. 2007 Apr-Jun; 11(2):252-4.
50. Krissi H, Shalev J, Bar-Hava I, Langer R, Herman A, Kaplan B. Fallopian Tube Torsion: laparoscopic evaluation and treatment of a rare gynecological entity. J Am Board Fam Prac. 2001 Jul-Aug; 14 (4):274-7.
51. Beauoyer M, Chapdelaine J, Bouchard S, Oimet A. Asynchronous bilateral ovarian torsion. J Pediatr Surg 2004; 39:746
52. Jones HW, Jones GS. Novak Textbook of Gynecology, 10th ed, WoltersKluwerLippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1981.p.471.
53. Baker TE, Copas PR. Adnexal torsion, a clinical dilemma. J Reprod Med 1995; 40(6): 447-9
54. Kokosha ER, Keller MS, Weber TR. Acute ovarian torsion in children. Am J Surg 2000; 180:462

55. Rousseau V, Massicot R, Darwish AA, et al. Emergency management and conservative surgery of ovarian torsion in children: a report of 40 cases, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21:201
56. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med* 2001; 38:156
57. Huchon C, Panel P, Kayem G, et al. Does this woman have adnexal torsion? *Hum Reprod* 2012; 27:2359.
58. Cohen A, Solomon N, Almog B, et al. Adnexal torsion in Postmenopausal Women: Clinical Presentation and Risk of Ovarian Malignancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24:94.
59. Lomano JM, Trelford JD, Ullery JC. Torsion of uterine adnexa causing an acute abdomen. *Obstet Gynecol* 1970; 35:221-5.
60. Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 Mar-Apr; 21(2) : 196-202
61. Duntan C. Torsion of the ovary. (Ed: Bengubi GI) *Obstetric and gynecologic emergencies*. P.275-281, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
62. Chiou SY, Lev-Toaff AS, Masuda E, et al. Adnexal torsion: new clinical and imaging observations by sonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1289-301.de
63. Descargues G, Tinlot- Mauger F, Gravier A, Lemoine JP, Marpeau L. Adnexal torsion: a report on forty-five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2001 Sep; 98 (1): 91-6
64. Kruger E, Heller DS. Adnexal torsion: a clinicopathologic review of 31 cases. *J Reprod Med* 44: 71-75, 1999
65. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Sep; 49(3): 459-63
66. Cass DL. Ovarian torsion. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14(2): 86-92.
67. Cohen SB, Weisz B, Seidman DS, et al. Accuracy of the preoperative diagnosis in 100 emergency laparoscopies performed due to acute abdomen in nonpregnant women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8(1):92-4.
68. Kirsten, Sasaki MD and Charles E. Miller, MD Adnexal Torsion: Review of the Literature *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Volume 21, Issue 2, March-April 2014, Pages 196-204.
69. Wilkinson C, Sanderson A. Adnexal torsion. A multimodality imaging review. *Clin Radiol* 2012; 67:476.
70. Mashiaach R, Melamed N, Gilad N, et al. Sonographic diagnosis of ovarian torsion: accuracy and predictive factors. *J Ultrasound Med* 2011;30:1205.
71. Pena JE, Ufberg D, Cooney N, Denis AL. Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertil Steril* 2000;73(5):1047-50.
72. Hiller N, Appelbaum L, Simanovsky N, et al. CT features of adnexal torsion. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:124-129.
73. Lee EJ, Kwon HC, Joo HJ, et al. Diagnosis of ovarian torsion with color Doppler sonography: depiction of twisted vascular pedicle. *J Ultrasound Med* 1998;17:83-89.
74. Albayram F, Hamper UM. Ovarian and adnexal torsion: spectrum of sonographic finding with pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2001;20:1083-1090.

75. Hasson J, Tsafir Z, Azem F, Bar-On S, Almog B, Mashiach R, Seidman D, Lessing JB, Grisaru D. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun;202(6): 536.e1-6.
76. Rosado W, Trambert M, Gosink B. Adnexal torsion: diagnosis by using doppler sonography. *American Journal of Radiology* 59: 1251-1253, 1993.
77. Valsky DV, Esh-Broder E, Cohen SM, et al. Added value of the gray-scale whirlpool sign in the diagnosis of adnexal torsion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:630.
78. Vijayaraghavan SB, Senthil S. Isolated torsion of the fallopian tube: the sonographic whirlpool sign. *J. Ultrasound Med.* 2009;28:657.
79. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Jung JI, Choi BG, Kim BS, Kim H, Lee JM. CT and MR imaging features of adnexal torsion. *Radiographics.* 2002 Mar-Apr;22(2):283-94.
80. Duigenan S, Oliva E, Lee SI. Ovarian torsion: diagnostic features on CT and MRI with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198:W122-W133
81. Argenta PA, Yeagley TJ, Ott G, Sondheimer SJ. Torsion of the uterine adnexa. Pathologic correlations and current management trends. *J Reprod Med* 2000;45:831.
82. McCloskey K, Grover S, Vuillermin P, Babl FE. Ovarian torsion among girls presenting with abdominal pain: a retrospective cohort study. *Emerg Med J* 2013;30:e11.
83. Moravec WD, Angerman NS, Reale FR, Hajj SN. Torsion of the uterine adnexa: a clinicopathologic correlation. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;18(1):7-14.
84. Mage G, Canis M, Mahnes H, et al. Laparoscopic management of adnexal torsion. A review of 35 cases. *J Reprod Med* 1989;34:520-4.
85. Porpora MG, Gomel V. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1997;68:765-79.
86. Oelsner G, Bider D, Goldenberg M et al. Long-term follow up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. *Fertil Steril* 1993;60:976-9.
87. Ben Rafael, Bider D, Mashiach S. Laparoscopic unwinding of twisted ischemic hemodutgic adnexum after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:569-71.
88. Chapron C, Capella-Allouc S, Dubuisson B. Treatment of adnexal torsion using operative laparoscopy. *Hum.Reprod* 1996;11:990-1010.
89. Functional ovarian cysts and oral contraceptives. Negative association confirmed surgically. A cooperative study. *JAMA* 1974;228:68
90. Caillouette JC, Koehler AL. Phasic contraceptive pills and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1538.
91. Mishell DR Jr. Noncontraceptive benefits of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1993;38:1021.
92. Grimes DA, Godwin AJ, Rubin A, et al. Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 83:29.
93. Djavadian D, Braendle W, Jaenicke F. Laparoscopic oophoropexy fort he treatment of recurrent torsion of the adnexa in pregnancy: case report and review. *Fertil Steril.* 2004; 82:933.
94. Kaleli B, Aktan E, Gezer S, Kırkali G. Reperfusion injury after detorsion of unilateral ovarian torsion in rabbits. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:99.
95. Nagel TC, Sebastian J, Malo JW. Oophoropexy to prevent sequential or recurrent torsion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4: 495-8.

96. Fuchs N, Smorgick N, Tovbin Y, et al. Oophoropexy to prevent adnexal torsion: how, when, and for whom? *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17:205-8.
97. Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, Nulsen JC. Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril* 2008; 90:2018.e1-8.e.
98. Majino G, Jorris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of the cell death. *Am. J. Pathol* 1995; 146:3-9.
99. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72:65-83.
100. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1990; 137:1-53.
101. Jenning RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med.* 1991;42:225-46
102. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim* 2009;22(3):5-13
103. Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun* 1989;7:255-64
104. Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Am Neurol* 1992; 32 Suppl: S33-42.
105. McMichael M, Moore MRM. Ischemia-reperfusion injury pathophysiology, part 1. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14:231-41.
106. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J physiol.* 1988;254 (5pt1): G768-74.
107. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. *Basic Pathology.* 7th edition 2003: P:6-11,531-533.
108. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Pina E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J. Surg Res.* 2008;147:153-9.
109. Homer- Vanniasinkam S, Crinnon JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14:195-203
110. Monsinjon T, Richard V, Fontaine M. Complement and its implications in cardiac ischemia/reperfusion: strategies to inhibit complement. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 293-306.
111. Acworth IN, Bailey B. Reactive Oxygen Species. In: *The handbook of oxidative metabolism.* Massachusetts: ESA Inc. , 1997, p.1-1 to 4-4.
112. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *Int.J.Biochem Cell Biol.* 2007;39:44-84.
113. Davies SJ, Reichardt- Pascal SY, Vaughen D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3:348-354.
114. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81: 637-47.
115. Scheinkestel C, Jones K, Myles PS, Cooper DJ, Millar IL, Tuxen DV. Where to now with carbonmonoxide poisoning? *Emergency Medicine Australia* (2004) 16, 151-154
116. Gökben M. Hiperbarik oksijen tedavisi. *Anestezi Dergisi* 2001; (4):237-244.
117. Camporesi EM, Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med* 2014; 41:247.
118. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998;317:1140

119. Wattel F, Mathieu D, Neviere R, Bocquillon N. Acute peripheral ischemia and compartment syndromes: a role for hyperbaric oxygenation. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 2:63
120. Van Meter KW. A systematic review of the application of hyperbaric oxygen in the treatment of severe anemia: an evidence-based approach. *Undersea Hyperb Med* 2005;32:61.
121. Pace N, Strajman E, Walker EI. Acceleration of carbonmonoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science* 1950; 111:652
122. Ernst A, Zibrak JD. Carbonmonoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603.
123. Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Science* 1950;111-652
124. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL. Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil concentration and pulmonary sequestration in reperfusion injury. *Arch Surg* 1996; 131:756.
125. Luongo C, Imperatore F, Cuzzocrea S, et al. Effect of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. *Crit Care Med* 1998; 26:1972.
126. Moon RE, Sheffield PJ. Guidelines for treatment of decompression illness. *Aviat Space Environ Med* 1997;68:234.
127. Shupak A, Melamed Y, Ramon Y, et al. Helium and oxygen treatment of severe air-diving-induced neurologic decompression sickness. *Arch Neurol* 1997; 54:305.
128. Toklu AS, Korpınar S, Erelel M, et al. Are pulmonary bleb and bullae a contraindication for hyperbaric oxygen treatment? *Respir Med* 2008; 102:1145.
129. Roth RN, Weiss LD. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clin Dermatol* 1994; 12:141.
130. Torp KD, Carraway MS, Ott MC, et al. Safe administration of hyperbaric oxygen after bleomycin: a case series of 15 patients. *Undersea Hyperb Med* 2012;39:873.
131. Karagoz B, Suleymanoglu S, Uzun G, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not potentiate doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:287.
132. Bessereau J, Tabah A, Genotelle N, et al. Middle-ear barotrauma after hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med* 2010; 37:203.
133. Fan D, Lv Y, Hu H, Pan S. Severe pulmonary edema following hyperbaric oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning: a case report and clinical experience. *Undersea Hyperb Med* 2017; 44:287.
134. Hadanny A, Meir O, Bechor Y, et al. Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62614 treatment seasons. *Undersea Hyperb Med* 2016; 43:21.
135. Undersea & Hyperbaric Medical Society. www.uhms.org (Accessed on August 09,2005).
136. Hyperbaric Oxygen Therapy, Undersea & Hyperbaric Medical Society <http://membership.uhms.org/?page=Indications> (Accessed on July 29,2014).
137. Leitch DR, Green RD. Pulmonary barotrauma in divers and the treatment of cerebral arterial gas embolism. *Aviat Space Environ Med* 1986; 57:931.
138. Murphy BP, Harford FJ, Cramer FS. Cerebral air embolism resulting from invasive medical procedures. Treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Surg* 1985; 201:242.
139. Uhl E, Sirsjö A, Haapaniemi T, et al. Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue. *Plast Reconst Surg* 1994; 93:835.

140. Greensmith JE. Hyperbaric oxygen therapy in extremity trauma. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12:376.
141. Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Arch Surg* 2004; 139:1339.
142. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery* 1990; 108:847.
143. Sharifi M, Fares W, Abdel-Karim I, et al. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004; 93:1533.
144. Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004818.
145. Fitts DA. Ethics and animal numbers: Informal analyses, uncertain sample sizes, inefficient replications, and type I errors. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2011;50:445-53.
146. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J* 2002;43:244-58.
147. National centre for replacement, refinement, and reduction animals in research. *Experimental design/statistics*. [about 2 screen] Available from: <http://www.nc3rs.org.uk/category.asp?catID=7> [Last cited on 2012 Nov 02].
148. Festing MF. Design and statistical methods in studies using animal models of development. *ILAR J* 2006;47:5-14.
149. Naduvilath TJ, John RK, Dandona L. Sample size for ophthalmology studies. *Indian J Ophthalmol* 2000;48:245-50.
150. Usta U, Inan M, Erbas H, Aydogdu N, Oz Puyan F, Altaner S. Tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: effects of L-carnitine and N-acetyl cysteine. *Pediatr Surg Int*. 2008 May; 24(5):567-73.
151. Bayır Y, Karagoz Y, Karakus E, Albayrak A, Sengul O, Can I, et al. *Nigella sativa* reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: oxidative stress, proinflammatory response and histopathological evaluation. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74(1):41-9.
152. Yiğiter M, Halici Z, Odabasoglu F, Keles ON, Atalay F, Unal B et al. Growth hormone reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Jul; 157(1):94-100.
153. Yazici G, Erdem O, Cimen B, Arslan M, Tasdelen B, Cinel I. Genistein attenuates postischemic ovarian injury in a rat adnexa torsion-detorsion model. *Fertil Steril*. 2007 Feb;87(2):391-6.
154. Cakir Gungor AN, Gencer M, Karaca T, Hacivelioglu S, Uysal A, Korkmaz F, et al. The effect of hesperetin on ischemia-reoerfusion injury in rat ovary. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Oct;290(4):763-9.
155. Gencer M, Karaca T, Güngör AN, Hacivelioglu SÖ, Demirtas S, et al. The protective effect of quercetin on IMA levels and apoptosis in experimental ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jun;177:135-40.
156. Bozkurt S, Arikan DC, Kurutas EB, Sayar H, Okumus M, Coskun A, et al. Selenium has a protective effect on ischemia/reperfusion injury in a rat ovary model: biochemical and histopathologic evaluation. *J Pediatr Surg*. 2012 Sep;47(9):1735-41.

157. Sağsöz N, Kisa U, Apan A. Ischemia-reperfusion injury of rat ovary and the effects of Vitamin C, mannitol and verapamil. *Hum Reprod.* 2002 Nov;17(11):2972-6.
158. Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H, Kurt RK, Ozcan O, Ozturk S, et al. Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Dec; 183:23-7.
159. Sak ME, Soydinc HE, Sak S, Evsen MS, Alabalik U, Akdemir F, et al. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Int J Surg.*2013;11(9):967-70.
160. Cigremis Y, Kart A, Karaman M, Erdag D. Attenuation of ischemia-reperfusion injury with *Marrubium cordatum* treatment in ovarian torsion-detorsion model in rabbits. *Fertil Steril.* 2010 Mar 15;93(5):1455-63.
161. Uguralp S, Bay Karabulut A, Mizrak B. Effects of pentoxifylline and vitamin E on the bilateral ovary after experimental ovarian ischemia. *Eur J Pediatr Surg.*2005 Apr;15(2):107-13.
162. Yurtcu E, Togrul C, Ozyer S, Uzunlar O, Karatas YH, Seckin KD, et al.. Dose dependent protective effect of vardenafil on ischemia-reperfusion injury with biochemical and histopathologic evaluation in rat ovary. *J Pediatr Surg.*2015 Jan 14. Pii:S0022-3468(14)00848-3.
163. Bakan V, Çıralık H, Tolun F. Protective effect of erythropoietin on torsion/detorsion injury in rat model *Journal of Pediatric Surgery* (2009) 44,1988-1994.
164. Türk E, Karaca İ, Ozcinar E, Celebiler A, Aybek H, Ortac R, et al. The effect of hypothermia on adnexal torsion/detorsion injury in a rat ovary model. *J Pediatr Surg.*2015 Jan 28. Pii:S0022-3468(15)00054-8.
165. Gokalp N, Basaklar AC, Sonmez K, Turkyilmaz Z, Karabulut R, Poyraz A, et al. Protective effect of hydrogen rich saline solution on experimental ovarian ischemia reperfusion model in rats. *J Pediatr Surg.*2016 Oct 11; 52: 492-497.
166. Xiao-Li Wang, Yan-song Zhao, Yu-Jia Yang, Min Xie, Xiao-He Yu. Therapeutic window of hyperbaric oxygen therapy for hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Brain Research.*2008 May 18;1222:87-94.
167. McDorman KS, Pachkowski BF, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact.* 2005;152 (2-3): 107-17.
168. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarker of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol.* 1999; 300,156-66.
169. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. *American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy.* Chapter 1: 1-37. 2011.
170. Ozler A, Turgut A, Soydinc HE, Sak ME, Evsen MS, Alabalik U, et al. The biochemical and histologic effects of adnexal torsion and early surgical intervention to unwind detorsion on ovarian reserve: an experimental study. *Reproductive Sciences.* 2013 Apr 12 ; 20(11) : 1349-1355.
171. Riggs, R. M., Duran, E. H., Baker, M. W., Kimble, T. D., Hobeika, E., Yin, L., et al. Assessment of ovarian reserve with anti-mullerian hormone: a comparison of the

predictive value of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. Am J Obstet Gynecol 199(2), 202 e201-208. doi: 10.1016/j.ajog.2008.05.004, 2008.
172. Sapmaz Metin M, Topcu Tarladaçalısır Y, Uz YH, Inan M, Omurlu IK, Cerkezkayabekir A, et al. Vitamin E modulates apoptosis and c-jun N-terminal kinase activation in ovarian torsion-detorsion injury. Exp Mol Pathol.2013 Oct;95(2):213-9.



8 .ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Eralp BULUTLAR
Doğum yeri ve tarihi : Eskişehir / 27 Mayıs 1988

Uyruğu : T.C.
İletişim adresi ve telefonu : Zeynep Kamil EAH, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği / 0505-912 67 32
Elektronik posta adresi : eralpbulutlar@hotmail.com
Yabancı dili : İngilizce

Eğitimi

Eskişehir İbrahim Karaoğlanoğlu İlköğretim Okulu-2002
Eskişehir Fatih Fen Lisesi-2005
Gülhane Askeri Tıp Fakóltesi-2012

Mesleki Deneyimi

TCG Osmangazi Komutanlığı Birinci Basamak Muayane Merkezi-
Eskifoça/İzmir - Tabip- 2013-2014

T.C. Genelkurmay Başkanlığı Özel Kuvvetler Komutanlığı Birinci
Basamak Muayane Merkezi Gölbaşı/Ankara - Tabip- 2014-2015

GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Servisi Üsküdar/İstanbul – Uzmanlık Öğrencisi- 2015-2016

Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum Servisi Üsküdar/İstanbul- Uzmanlık Öğrencisi- 2016-2019

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Üsküdar/İstanbul- Uzmanlık Öğrencisi-
2019-

9. EKLER

EK 1. DENEY GRUPLARI BİYOKİMYA SONUÇLARI

EK 2. DENEY GRUPLARI PATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Sıra	Grup	8-OHdG (ng/ml)		GSH-Cx (U/ml)		MDA (nmol/ml)		SOD (ng/ml)		AMH (ng/ml)		Kaybı
		Sağ Sol	Sağ Sol	Sağ Sol	Sağ Sol	Sağ Sol	Sağ Sol	Sağ Sol	Sağ Sol			
1	Sham-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Sham-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Sham-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Sham-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Sham-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	Sham-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	T1 Sham-5	1	1	2	2	0	0	0	1	1	0	0
8	T2 Sham-6	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
9	T3	6	1	0	3	2	0	0	2	2	1	1
10	T4 T-1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
11	T5 T-2	1	1	2	2	0	0	0	2	2	2	2
12	T6 T-3	1	1	2	2	0	0	2	2	2	2	2
13	T7 T-4	1	1	2	2	0	0	0	1	1	1	1
14	T/DT-1	5	1	1	1	2	2	0	1	1	1	1
15	T/DT-2	6	1	1	1	2	2	0	2	2	2	2
16	T/DT-3	7	1	1	1	2	2	0	2	2	2	2
17	T/DT-4	1	1	2	2	0	0	1	2	2	2	2
18	T/DT-2	2	2	2	2	0	0	0	1	1	1	1
19	T/DT-3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
20	T/DT-4	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
21	HBO-1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
22	T/DT-6	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
23	HBO-3	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
24	HBO-4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
25	HBO-5	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
26	HBO-6	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
27	HBO-7	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1
26	HBO-6											
27	HBO-7											

EK 3. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/01/2019-E.2774



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Eralp BULUTLAR'ın Tez Konusu
Onayı

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Dr. Eralp BULUTLAR
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İstanbul Sultan Abdülhamid Han SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	02.01.2019
Karar No:	095
Tez Konusu:	(<input checked="" type="checkbox"/>) Uygundur. (<input type="checkbox"/>) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur (<input type="checkbox"/>) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. (<input type="checkbox"/>) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu



Evrak Tarih ve Sayısı: 12/12/2018-E.34840



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Sayı : 46418926-929
Konu : As.Dr.Eralp Bulutlar

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIğINA

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde görevli uzmanlık ğrencisi
Dr.Eralp BULUTLAR'ın Tez konusu Onay Formu yazımız ekinde sunulmuştur.
Gereğini arz ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŐ
SUAM Müdürü

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40
Elektronik Aę:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Prof. Dr.Ali Rıza ODABAŐ
Unvanı: SUAM Müdürü

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Eralp BULUTLAR
Telefon:	0505 912 67 32
E-Posta:	eralpbulutlar@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Eğitim Kurumu:	Sultan Abdülhamid Han SUAM
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	07.09.2015
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi:	07.09.2019
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Ali YILMAZ
Telefon:	0505 527 27 55
E-Posta:	aliy70@hotmail.com

<p>*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)</p> <p>Deneyel Over Torsiyonu Sonrası Detorsiyon Uygulanan Ratlarda İskemi ve Reperfüzyon Hasarı Üzerine Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi</p>
<p>1-Araştırma Sorusu (Research problem)</p> <p>Temel etkisini plazmadaki çözünmüş oksijeni artırarak gösteren Hiperbarik Oksijen Tedavisi, overin kendisini besleyen ve destekleyen ligamanlarının perfüzyona engel olacak şekilde dönmesiyle sonuçlanan over torsiyonunda, ovaryan detorsiyon sonrası meydana gelecek kalıcı hasarları önleme ya da azaltma konusunda katkısı olabilir mi?</p>
<p>2-Arka Plan ve Gereçe (Background/rationale)</p> <p>Overyan torsiyon; overin kendini besleyen ve destekleyen bağlarının (infundibulopelvik ligaman ve utero-ovarian ligaman) kendi etrafında beslenmesine engel olacak kadar kısmi veya tam dönmesi olarak tanımlanır(1,2). Over torsiyonun sıklığı ile ilgili olarak net bir çalışma olmamasına karşın cerrahi müdahale gerektiren jinekolojik acillerin %2.7'sini oluşturmaktadır(3). Özellikle premenarş ve reproduktif dönemde görülse de tüm yaş grubundaki kadınlarda rastlanan jinekolojik acillerin önemli antitelerinden birisidir.Reproduktif dönemde görülülerinin önemli bir kısmında (%50-80) fonksiyonel ya da neoplastik bir kist ile karşılaşılırken,özellikle premenarşal dönemdekilerin büyük kısmında herhangi bir patoloji ile karşılaşılmamaktadır(4,5). Overin dışında adneksleri oluşturan fallop tüplerinde de torsiyon durumu görülebilmektedir. Bu duruma da adneksal torsiyon denmektedir(6).</p> <p>Sağ overde sol overe göre daha fazla torsiyon görülmektedir. Yapılan çalışmalarda genel olarak bu 2 muhtemel nedene bağlanmıştır.Birincisi sağ utero-ovaryan ligamentin sol utero-ovaryan ligamentten uzun olması torsiyon olma ihtimalini artırırken, sol tarafta yerleşimli sigmoid kolon overi torsiyondan bir miktar korumaktadır (7,8).</p> <p>Overin destek ligamentlerinden olan infundibulopelvik ligamentin kendi etrafında dönmesi sonucu arteryel, venöz ve lenfatik akım engellenir.Engellenen venöz ve lenfatik akım sonucu overde ödem gelişir ve gelişen</p>

ödem zaten azalmış olan arteriyel akım üzerine daha da azaltıcı etki gösterir. İşte bu arteriyel akımdaki azalma sonucu iskemi meydana gelir. Meydana gelen iskemi de nekroz, infark ve lokal hemoraji oluşturur. Nekroza giden over dokusu da fonksiyonunu kaybeder ve zaman içerisinde involusyona uğrar (8).

Torsiyone olan overde nekroz gelişmesi için torsiyon derecesi ve süresi ile ilgili net bir konsensus yoktur. Over torsiyonu ve inkarasyonu sonucu canlılığını yitirdiği öngörülen ve makroskopik olarak da nekrotik olarak değerlendirilen overlerde nasıl tedavi uygulanacağı halen tartışmalı olan konulardan birisidir. Burada oofektomi yapılıp yapılmaması ya da sadece detorsiyone edilmesi yaklaşımları halen uygulanan iki yöntem olmakla birlikte sadece detorsiyone edilip bırakılması yaklaşımı son yıllarda giderek önerilen bir durumdur (9,10,11,12,13).

Yapılan son çalışmalarda overde şiddetli hasar izlenen adneksal torsiyon olgularında bile overin fonksiyonlarını tamamen yitirmediği gözlenmiştir. Uzamış iskemiler dışında düşük seviyeler de bile olsa ovarian arter ya da uterin arter yoluyla overin perfüzyonu bir süre devam etmektedir. Bu nedenle ovarian torsiyon durumunda erken tanı ve tedavi seçeneği özellikle oluşabilecek geri dönüşümsüz hasarların da önüne geçmesi açısından çok önemlidir(14,15).

Overin torsiyonuyla birlikte iskemiye bağlı oluşacak lokal ve sistemik etkilerin yanında over detorsiyone edildiği zaman da overlerin reperfüzyonuna bağlı olarak birtakım lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu tablo iskemi ve reperfüzyon hasarı ve bu hasarın olası sonuçları olarak değerlendirilmektedir(16).İskemi reperfüzyon hasarından başlıca nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu, reaktif oksijen ürünleri, sitokin salınımı ve inflamasyon sorumludur. Bu iskemik dokunun iyileşmesi süreci iskemiden kaynaklanan doku hasarına göre dokuda daha fazla hasara yol açmaktadır (17). Bu fizyolojik ve patolojik değişiklikler nedeniyle meydana gelen oksidatif hasar, oksidasyon sürecinin lehine değişikliklerle gerçekleşir (18). Ovarian torsiyondaki tüm bu patofizyolojik mekanizmalar düşünüldüğünde iskemi ve reperfüzyon hasarlarına mümkün olan en kısa zamanda ve en etkili şekilde müdahale etmek kaçınılmazdır. Bu nedenle reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çalışmalar çok önemli görünmektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisi, deniz seviyesinden daha yüksek bir basınç altında, %100 oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavi modalitesidir.Bu tedavi modalitesinde kapalı bir sistem içerisinde; maske, başlık veya ortamdaki solutulma yapılabilir (19,20). Deniz seviyesinde atmosfer basıncı 1ATA (760 mmHg) 'dır. Deniz seviyesinden 10 m derinlikte 2 ATA, 20 metre derinlikte ise 3 ATA'dır (20).

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin iyileştirici etkileri temelde plazmadaki çözünmüş oksijen seviyesinin yükselmesi esasına dayanmaktadır (21). Bu tedavi tek kişilik ya da çok kişilik basınç odaları uygulanarak gerçekleştirilebileceği gibi, lokal olarak da uygulanabilmektedir (22).

Hiperbarik Oksijen tedavisinin vücut üzerindeki etkileri, birincil ve ikincil etkiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Birincil etkisi , dokunun aşırı oksijenizasyonuna bağlı direkt etki olarak düşünülebilir. İkincil etkisi ise, vazokonstriksiyon , anjiogenez, fibroblast proliferasyonu , kollajen sentez artışı ve artmış lökosit oksidatif öldürme fonksiyonlarını içermektedir (22,23).

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Fizyolojik Etkileri:

1. Doku Hiperoksijenizasyonu : Deniz seviyesinde ve normal solunumda optimum şartlarda hemoglobin yaklaşık olarak %98 civarında oksijenle doymuş halde bulunur. Ayrıca bir miktar oksijen de plazmada çözünmüş halde taşınır. HBO tedavisinde plazmadaki çözünmüş halde bulunan oksijen miktarı artırılarak doku oksijenizasyonunda artış meydana getirilir (22,24).
2. Artmış Oksijen Basıncı : Alveol havasında yüksek miktarlarda oksijen bulunması karbonmonoksit, hidrojen sülfür, siyanür gibi zehirli gazların vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olur (22).
3. Antibakteriyel Etki : Anaerob mikroorganizmaların spor ve endotoksin oluşturma yeteneğini azaltır. Lokal mikrodolaşımı artırarak, yüksek lökosit fonksiyonun ile mikroorganizmaların fagositozunu ve makrofaj aktivasyonunu artırarak antibakteriyel etkisini göstermiş olur (22).
4. Doku rejenerasyonu Etkisi: HBO tedavisi hipoksik dokuda büyüme faktörlerinin sentezini artırırken, anjiogenez ile mikrovasküler ağların genişlemesini sağlar (22).

5. Vazokonstruksiyon Etkisi (Reaktif): Hiperoksinin etkisiyle plazmada çözülmüş yüksek oksijen seviyesi ile normal doku oksijenlenmesi sürdürülürken doku ödemi azaltılmış olur (22).
6. Basınç Etkisi: Gaz kabarcıklarını hacmini azaltarak dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi gibi durumlar için avantaj oluşturmaktadır (22,25).

Eğer over torsiyonundaki bu kısır döngüye bir şekilde müdahale edilmezse over dokusu tamamen nekroze olacak şekilde tablonun şiddeti daha da artarak devam edecektir. Biz bu çalışmamızda da bu kısır döngüyü özellikle Hiperbarik Oksijen Tedavisinin verilen yüksek basınçtaki oksijen sayesinde doku hipoksisi patolojisini baskılaması ve antiödem etkilerini kullanmayı ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

Günümüzde klinik pratik ve literatür olarak Over Torsiyonunun Tedavisinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin yeri bulunmamaktadır. Yayımlanan literatürler de incelendiğinde bununla ilgili olarak somut bir çalışmaya yer verilmemiştir. Bu çalışmamızın sonucunda yeterli ve anlamlı veriler elde edilebilirse, over torsiyonu tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği gündeme gelebilir ve bunun sonucu olarak da hastaların overlerinin korunması şansını da artırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

1. Rock, J.A., and J.D. Thomson. 2003. Surgery for benign disease of the ovary: operative gynecology, 9th ed, 648-649. Philadelphia: Lippincott Raven.
2. McWilliams GD, Hill MJ, Dietrich CS 3rd. Gynecologic emergencies. Surg Clin North Am 2008; 88:265.
3. Hibbard LT. Adnexal torsion. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:456.
4. Bouguizane S, Bibi H, Farhat Y, et al. [Adnexal torsion: a report of 135 cases]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2003; 32:535.
5. Celik A, Ergün O, Aldemir H, et al. Long-term results of conservative management of adnexal torsion in children. J Pediatr Surg 2005; 40:704.
6. Schragger J, Robles G, Platz T. Isolated fallopian tube torsion: a rare entity in a premenarcheal female. Am Surg 2012; 78:118.
7. Beaunoyer M, Chapdelaine J, Bouchard S, Ouimet A. Asynchronous bilateral ovarian torsion. J Pediatr Surg 2004; 39:746.
8. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 150:8.
9. Pryor RA, Wiczak HP, O'Shea DL. Adnexal infarction after conservative surgical management of torsion of a hyperstimulated ovary. Fertil Steril 1995; 63:1344.
10. Djavadian D, Braendle W, Jaenicke F. Laparoscopic oophorectomy for the treatment of recurrent torsion of the adnexa in pregnancy: case report and review. Fertil Steril 2004; 82:933.
11. Kaleli B, Aktan E, Gezer S, Kirkali G. Reperfusion injury after detorsion of unilateral ovarian torsion in rabbits. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 110:99.
12. Dolgin SE. Acute ovarian torsion in children. Am J Surg 2002; 183:95.
13. Rousseau V, Massicot R, Darwish AA, et al. Emergency management and conservative surgery of ovarian torsion in children: a report of 40 cases. J Pediatr Adolesc Gynecol 2008; 21:201.
14. Djavadian D, Braendle W, Jaenicke F. Laparoscopic oophorectomy for the treatment of recurrent torsion of the adnexa in pregnancy: case report and review. Fertil Steril 2004; 82:933.
15. Laufer MR, Billett A, Diller L, et al. A new technique for laparoscopic prophylactic oophorectomy prior to craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. Adolesc Pediatr Gynecol 1995; 8:77.
16. Kaleli B, Aktan E, Gezer S, Kirkali G. Reperfusion injury after detorsion of unilateral ovarian torsion in rabbits. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 110:99.
17. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am. 1992;72(1):65-83.
18. Javanmardi S, Khordadmehr M. Benidipine reduces ischemia/reperfusion injury following testicular torsion/detorsion in rats. Iranian Journal of Veterinary Surgery. 2017;12(2):21-30.
19. Sahni T, Singh P, John MJ. Hyperbaric oxygen therapy: current trends and applications. J Assoc Physicians India 2003; 52:280-4.
20. Topal T, Korkmaz A. Hiperbarik Oksijen Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28(2): 206-16.
21. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficiency. Plast Reconstr Surg 2011;127 Suppl 1:131S-41S.
22. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. QJM 2004; 97:385.
23. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med 2017; 47:24.
24. Sanderson P, Goodwin PC. Evidence for the use of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT). A Review. Manchester Metropolitan University; 2015.
25. Moon RE. Hyperbaric oxygen treatment for air or gas embolism. Undersea Hyperb Med 2014; 41:159.

3-Araştırma amacı (Objectives)					
Ratlarda deneysel over torsiyonunda hiperbarik oksijen tedavisinin ovaryan detorsiyon sonrasındaki over hasarını önlemede etkisinin olup olmayacağını araştırmak					
4-Hipotez (Hypothesis)					
Hiperbarik Oksijen Tedavisi over torsiyonu sonrası detorsiyon yapılan olgularda over hasarı gelişimini azaltır.					
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)					
Prospektif / Deneysel					
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)					
SBÜ Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı					
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)					
32 adet Wistar-Albino cinsi sıçan					
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)					
Çalışmanın birincil sonuç değişkeni ovaryan hasarın histopatolojik olarak değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme; homojenize edilmiş doku örneklerinde apoptozun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan TUNEL (TdT- dUTP nick-end-labelling) yöntemi veya Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) , Katalaz, 8-hidroksi- 2' deoksiguanozin (8-OHdG) ve Malondialdehit (MDA) seviyelerinin spektrofotometrik analizi ile yapılacaktır.					
İkincil sonuç değişkeni olarak ratlardan alınan kan örneklerinden ELISA yöntemiyle Antimüllerian Hormon (AMH) seviyeleri ölçümü yapılacaktır.					
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)					
1.AY	2.AY	3.AY	4.AY	5.AY	6.AY
Proje ile ilgili olarak literatür taraması yapılması					
	Proje ekibiyle işbirliğinin yapılması				
		Çalışmaya ilgili olarak gerekli malzemelerin temini ve hazırlanması			
			Çalışmanın uygulama ve deney kısmının yapılması		
				Deney sonuçlarının değerlendirilmesi ve istatistiksel analiz	
					Projenin yazılması

Çalışmamızda ; 250-350 gr ağırlığında 32 adet Wistar-Albino cinsi sağlıklı erişkin gebe olmayan dişi rat kullanılacaktır.Bu ratlar 12 saat ışık (07.00-19.00) ve 12 saat karanlık (19:00-07.00) gündüz-gece döngüsü olan iyi havalandırılmış, %60 rölatif nem oranına ve 24°C ortam sıcaklığına sahip odalarda 30x60x30 cm boyutlarındaki kafeslerde barındırılacaktır. Kafeslerde altlık olarak ağaç talaşı kullanılacaktır. Yemler özel olarak çelik kaplarda normal rat yemi (pellet halinde) olarak ; su, cam biberonlarda normal çeşme suyu olarak tüketimleri sınırlandırılmadan verilecektir.

Toplamda 32 rat , her grupta 8 rat olmak üzere 4 gruba eşit olarak dağıtılarak çalışmaya alınacaktır:

Grup I : Sham grubu : Bu grupta bazal değerleri elde etmek adına, hiçbir işlem yapılmadan yalnızca laparotomi yapılarak uterus ve adneksler görüldükten sonra kapatılacak ve 4 saat sonra relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarılacak. Kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edilecek.

Grup II : İskemi ve Reperfüzyon Kontrol Grubu : Bu grupta bilateral overler açığa çıkarılarak saat yönünde 2 kez (720 derece) tam tur döndürülerek karın yan duvarına 5/0 polidiakson sütür ile 4 saatliğine tespit edilecektir. Üçüncü saatin sonunda batın yeniden açılarak overlerdeki tespit sütürü alındıktan sonra detorsiyone edilerek eski konumuna getirilen batın cildi sütüre edilerek kapatılacaktır. Reperfüzyon sonrası 4.saatte relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarılacak, kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edilecektir.

Grup III: İskemi ve Reperfüzyon Tedavi Kontrol Grubu: Bu grupta bilateral overler açığa çıkarılarak saat yönünde 2 kez tam tur döndürülerek karın yan duvarına 5/0 polidiakson sütür ile 4 saatliğine tespit edilecektir. 4. saatin sonunda batın yeniden açılarak overlerdeki tespit sütürü alındıktan sonra detorsiyone edilerek eski konumuna getirilen batın cildi sütüre edilerek kapatılacaktır.Yedinci günde relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarılacak, kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edilecektir.

Grup IV :HBO Yöntemi Uygulanacak Grup: Bu gruptaki ratlarda bilateral overler açığa çıkarılarak saat yönünde 2 kez 720 derece tam tur döndürülerek karın yan duvarına 5/0 polidiakson sutur ile 4 saatliğine tespit edilecek. 4.saatin sonunda batın yeniden açılarak overlerdeki tespit suturu alındıktan sonra detorsiyone edilerek eski konumuna getirilip 4 saatliğine yeniden kapatılacak. Overlerin reperfüzyonunun sağlanmasından sonra ratlar protokole uygun olacak şekilde bir hafta süre ile hiperbarik oksijen tedavisi seanslarına alınacak. Bu protokole ratlar cerrahi işlemi takiben Sultan Abdulhamid Han SUAM Deniz ve Su Altı Hekimliği Kliniğinde bulunan tek bölmeli, 0.2 m3 hacminde 10 bar çalışma basıncına sahip , yerli yapım deney basınç odasında HBO tedavisine alınacak. 10 dk kompresyon, 50 dk tedavi ve 10 dk dekompresyon sürdürülecek şekilde HBO tedavi protokolü uygulanacak. Uygulama boyunca basınç odası sürekli ventilasyon yolu ile %98'in üzerinde saf oksijen 2.4 ATA basınç kullanılacak. Bu değerler bir oksijen ölçer ile deney boyunca denetlenecek. Cerrahiye izleyen iki günde 60 dakikalık 4'er seanstan 8 seans, 3., 4. Ve 5. Günlerde 60 dakikalık 3'er seanstan 9 seans, 6. Ve 7. Günlerde 60 dakikalık 2'şer seanstan 4 seans olacak şekilde toplam 21 seans olarak uygulanacak Yedinci günde relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarılacak, kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edilecektir.

Over torsiyonunda iskemi reperfüzyon modeli, ratlar ksilazin/ketamin anestezisi uygulamasından sonra oluşturulacak. Ratlar anesteziyi takiben sırası ile ;

1. Supin pozisyonda operasyon masasına sabitlenecek.
2. İnsizyon bölgesi traş edilecek.
3. %10 povidon – iyot ile cilt temizlenecek.
4. Karın cildi ve abdomen 2cm.lik orta hat insizyonu ile açılacak.
5. Bilateral overler açığa çıkarılarak saat yönünde 720 derece (2 tam tur) döndürülecek.

<p>6. Torsiyone edilen overler karın yan duvarına 5/0 polidiakson sütün ile 3 saat süre ile tespit edilecek.</p> <p>7. Bu sürenin sonunda cilt insizyonu açılıp overler detorsiyone edilerek overlerin reperfüzyonu sağlanacak.</p> <p>Tüm ratlar için inferior vena cavadan kan örnekleri alındıktan hemen sonra overler çıkarılıp ratlar 100mg/kg intraperitoneal tiopental uygulanarak sakrifiye edilecek. Kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ELISA yöntemiyle Anti Mullerian Hormon seviyeleri ölçümleri yapılmak üzere eppendorf tüplerine konarak -800C 'de saklanacaktır.</p> <p>Over dokusunun biri 2ml'lik eppendorf tüplerinin içerisine konulup tüpün kapağı kapalı olacak şekilde -80°C'de biyokimyasal çalışma yapılana kadar muhafaza edilecek. Biyokimya laboratuvarında, Tris-HCl tamponu kullanılarak hazırlanacak. Homojenizat, spektrofotometrik yöntemle SOD, GSH-Px, Katalaz, 8 OHdG ,MDA seviyelerinin ölçümü için kullanılacaktır.</p> <p>Diğer over dokusu histopatolojik ve immunohistokimyasal inceleme için %10'luk formaldehit içinde saklanacaktır.</p> <p>Yapılacak işlemler esnasında ratları hipotermiden korumak için çalışma süresince operasyon masası alttan ısıtıcı ve üstten bir lamba ile ısıtılacak.</p>
<p>10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)</p> <p>Çalışmamızda ANOVA temelli E değeri kullanılarak örnek büyüklüğü hesaplanmıştır. E değeri hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılan, minimum denekle istatistiksel olarak anlamlı değer elde edilmesine olanak tanıyan bir hesaplama yöntemidir. Daha önceki literatür verileri de değerlendirildiğinde çalışma gruplarındaki %10 ' luk bir kayıp oranı da eklenerek her grup için 8 denek kullanılması planlanmıştır. Bu şekilde her grup için 8 denek hesaplandığında E değeri 24 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak yeterli sayıya ulaşılmış olacaktır.</p>
<p>11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)</p> <p>Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics Version 24 programı ile yapılacaktır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) kullanılacak. İkili karşılaştırmalarda Non-parametrik Mann Whitney U Testi, üçlü karşılaştırmalar için Non-parametrik Kruskal Wallis Testi kullanılacak. Oransal karşılaştırmalar Ki-Kare Testi ile yapılacak. Bağımlı değişken olarak AMH alınacak. Kovaryant olarak modele alınacak parametreler Binary Logistic Regression Analizi ile tesbit edilecek. Bu doğrultuda tesbit edilen parametrelerle bağımlı değişken AMH açısından univariate multilogistic regression analizi yapılacak. AMH için kontrol grubu ve diğer total grup arasında kestirim değeri için Rog Analizi uygulandı. AMH kestirim noktası üzerinden gruplar arasında oransal karşılaştırma Ki Kare Testi ile yapılacak.</p>
<p>12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)</p> <p>Araştırma Helsinki deklarasyonu, İy Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygun olarak planlanmıştır ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.</p>
<p>13- Anahtar kelimeler (Keywords)</p> <p>Over Torsiyonu , Hiperbarik Oksijen Tedavisi, İskemi ,Reperfüzyon.</p>

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılabilecek gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecendaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneqli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss \geq 500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Eralp BULUTLAR
Kurumu	Sultan Abdülhamid Han SUAM
Uzmanlık Alanı	Kadın Hastalıkları ve Doğum
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Deneysel Over Torsiyonu Sonrası Detorsiyon Uygulanan Ratlarda İskemi ve Reperftizyon Hasarı Üzerine Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	UYGUNDUR
3-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
4-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUNDUR
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
13- Anahtar kelimeler (Key words)	UYGUNDUR
Hakemin kararı	(..X..) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç Dr Mahmut Kuntay KOKANALI SBÜ. Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 18.12.2018

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Dr.Eralp BULUTLAR
Kurumu	İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü
Uzmanlık Alanı	Kadın Hastalıkları ve Doğum
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Deneysel Over Torsiyonu Sonrası Detorsiyon Uygulanan Ratlarda İskemi ve Reperftizyon Hasarı Üzerine Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	UYGUNDUR
3-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
4-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUNDUR
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
13- Anahtar kelimeler (Key words)	UYGUNDUR
Hakemin kararı	(.....X.....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	DOÇ. DR. İBRAHİM POLAT İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SUAM 14.12.2018

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

EK 4. HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 16/04/2019-E.12430



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 46418926-605.02
Konu : Etik Kurul Kararı (2019-04/01)
Hakkında

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali YILMAZ
(SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han SUAM Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi)

Yürütücüsü olduğunuz "*Deneyel Over Torsiyonu Sonrası Detorsiyon Uygulanan Ratlarda İskemi ve Reperfüzyon Hasarı Üzerine Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi*" başlıklı bilimsel çalışma önerisi, SBÜ Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 10.04.2019 tarih ve **2019-04/01** sayılı toplantısında görüşülerek, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde ve sunulan prosedürlere uygun olarak, 3 yıllık bir süre içerisinde gerçekleştirilmesinin etik açıdan "**uygun**" olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Sadrettin PENÇE
HADYEK Başkanı

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon: 0216 346 36 38 Faks: 0216 346 36 40
Elektronik A&: <http://sbu.edu.tr>

Bilgi için: Esra ALPTEKİN
Unvanı: Veri Giriş Personeli

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır