



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**RATLARDA OVER TORSİYONUNDA İNTRAPERİTONEAL
GHRELİN UYGULAMASININ İSKEMİ/REPERFÜZYON
HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Elçin AYDIN ERENER

(UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**RATLARDA OVER TORSİYONUNDA İNTRAPERİTONEAL
GHRELİN UYGULAMASININ İSKEMİ/REPERFÜZYON
HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Elçin AYDIN ERENER

Tez Danışmanı:
Op. Dr. Yetkin KARASU

(UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
OVER.....	3
ADNEKSİYAL TORSİYON.....	9
İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI	18
OVER İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI	26
GHRELİN	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
DENEYSEL ÇALIŞMA MODELİ	30
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	31
OVER DOKULARINDA MDA, KO, SOD, GSH-PX VE KATALAZ TAYİNİ... 31	
İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	43
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	57

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN ve Op. Dr. Yusuf ERGÜN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, tezimde de kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tecrübeleri ile bana yol gösteren, sabrını ve emeğini esirgemeyen değerli uzmanım ve abim Op. Dr. Yetkin KARASU'ya,

Uzmanlık eğitimine başladığım günden bu yana, büyük bir sabırla, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, üzerimde büyük emekleri olan değerli uzmanlarıma,

Bu zorlu ve yorucu süreci eğlenceli hale getiren, pek çok güzelliği ve sıkıntıyı beraber paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca, her zaman destekleri ve sevgileriyle yanımda olan, emeklerini ve ilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım anneme, babama ve kardeşime,

Hayatımızı birlikte paylaşmaya başladığımız günden beri sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan sevgili eşim Tamer ERENER'e en yürekten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Elçin AYDIN ERENER

Ağustos 2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	:Adenozin Difosfat
AMP	:Adenozin Monofosfat
AFP	:Alfa fetoprotein
ATP	:Adenozin Trifosfat
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CA	:Karsinojenik Antijen
Ca⁺²	:Kalsiyum
CAT	:Katalaz
CRP	:C Reaktif Protein
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
ET	:Endotelin
Fe	:Demir
GSH	:Glutasyon
GSH-Px	:Glutasyon Peroksidaz
GST	:Glutasyon S-Transferaz
HCG	:İnsan Koryonik Gonadotropin
HoBr	:Hipobromik Asit
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
HOCL	:Hipoklorik Asit
HOI	:Hipoiodik Asit
IL	:İnterlökin
1O₂	:Singlet Oksijen
İMP	:İnozin Monofosfat
I/R	:İskemi/Reperfüzyon
K⁺	:Potasyum
KO	:Ksantin Oksidaz
LT	:Lökotrien
MDA	:Malondialdehit
MPO	:Myeloperoksidaz

MR	:Manyetik Rezonans
Na⁺	:Sodyum
NAD⁺	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NO	:Nitrik Oksit
NF-Kb	:Nükleer Faktör Kappa
O₂	:Moleküler Oksijen
O₂⁻	:Süperoksit Radikali
OH⁻	:Hidroksil Radikali
PG	:Prostaglandin
PMNL	:Polimorfonükleer Lökosit
PT	:Protrombin Zamanı
PTT	:Parsiyel Tromboplastin Zamanı
RNA	:Ribonükleik Asit
SOD	:Süperoksit Dismutaz
SOR	:Serbest Oksijen Radikali
TD	:Torsiyon/Detorsiyon
Tx	:Tromboksan
USG	:Ultrasonografi
XD	:Ksantin Dehidrogenaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deney gruplarına ait hayvanların over dokularının biokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması	33
Tablo 2. Deney gruplarına ait hayvanların over dokularının histopatolojik değerlendirilmesi.....	34



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Overin embriyolojik gelişimi. A. Gelişimin 7. haftası, B. Gelişimin 5. ayında over ve genital kanalların embriyolojik gelişimi (13).....	4
Şekil 2. Overin anatomik görünümü (14)	5
Şekil 3.Overin arter ve venleri (16).....	6
Şekil 4. Dişi ratlarda ürogenital sistemin anatomisi (18).....	8
Şekil 5. Over torsiyonu(26).....	10
Şekil 6. USG de whirlpool sign görünümü(63)	14
Şekil 10. Ratlarda deneysel over torsiyonu.....	30
Şekil 11. Ghrelinin overlerdeki GSH, MDA,KO, SOD, Katalaz düzeyine etkisi.....	34
Şekil 12. Normal graff follikül (sarı ok) ve primordial follikül(siyah ok) (ghrelin) (H&E boyaması, 200'lük büyütme).....	35
Şekil 13. (Sarı ok) Hemoroji, (siyah ok) follikül dejenerasyonu (sham) (H&E boyaması, 200'lük büyütme).....	36
Şekil 14. Hiperemi (sarı ok), sekonder follikül dejenerasyonu (siyah ok) (kontrol) (H&E boyaması, 200'lük büyütme).....	36
Şekil 15. Belirgin hiperemi (kontrol) (H&E boyaması, 100'lük büyütme)	37
Şekil 16. (Sarı ok) Fibrozis, (siyah ok) follikül dejenerasyonu (kontrol) (H&E boyaması, 200'lük büyütme).....	37
Şekil 17. Graff follikül dejenerasyonu (kontrol) (H&E boyaması, 200'lük büyütme)	38

ÖZET

RATLARDA OVER TORSİYONUNDA İNTRAPERİTONEAL GHRELİN UYGULAMASININ İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Elçin AYDIN ERENER

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

Op.Dr. Yetkin KARASU, AĞUSTOS 2018, 67 sayfa

Amaç: Biz bu çalışmamızda ratlarda over torsiyonundaki iskemi/reperfüzyon hasarına ghrelinin etkilerinin değerlendirdik.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 30 adet Wistar-albino rat rastgele üç gruba ayrıldı. Gruplar sham, kontrol (torsiyon/detorsiyon) ve çalışma torsiyon/detorsiyon/ghrelin) olarak sınıflandırıldı. Bilateral adneksiyal torsiyon tüm torsiyon gruplarında 2 saat boyunca uygulandı. Ghrelin uygulanmış torsiyon/detorsiyon grubuna ghrelin 0,8 nmol/kg dozunda intraperitoneal olarak verildi. Doku kesitleri histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi. Biyokimyasal olarak over dokusu örneklerinde ksantin oksidaz, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz, katalaz ve malondialdehit düzeyleri ölçüldü. Histopatolojik olarak iskemi ve reperfüzyon hasar belirteçleri folliküler hasar, ödem, hemoraji ve konjesyon değerlendirildi. Sürekli ve non parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U; kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testleri kullanıldı.

Bulgular: Torsiyon ve detorsiyon grupları diğer gruplarla karşılaştırıldığında biyokimyasal olarak süperoksid dismutaz dışında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Ksantin oksidaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve malondialdehit düzeyleri benzerdi. Histopatolojik iskemi ve reperfüzyon hasar belirteçleri (foliküler hasar, ödem, hemoraji ve konjesyon) torsiyon grubunda daha yüksek, ghrelin verilen çalışma grubunda daha düşüktü.

Sonuç: Histopatolojik bulgulara göre ghrelin over torsiyonu olgularında iskemi/reperfüzyonun neden olduğu ovarian hasarı azaltmada etkili iken, biyokimyasal bulgulara göre anlamlı bir etki görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Ghrelin, over torsiyonu, iskemi reperfüzyon hasarı

ABSTRACT

THE EFFECT OF INTRAPERITONEAL GHRELIN ON ISCHEMIA / REPERFUSION INJURY IN OVER TORSION IN THE RATS

Dr. Elçin AYDIN ERENER

Master thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

Op.Dr. Yetkin KARASU, AUGUST 2018, 67 pages

Objective: In this study, we investigated the effects of ghrelin on ischemia / reperfusion injury in ovarian torsion in a rat model.

Materials and methods: In the study, 30 Wistar-albino rats were randomly divided into three groups. Groups were classified as sham, control (torsion / detorsion) and study (torsion / detorsion / ghrelin). Bilateral adnexial torsion was performed in all torsion groups for 2 hours. Ghrelin was administered intraperitoneally at a dose of 0.8 nmol / kg ghrelin in the study group. Tissue sections were evaluated histopathologically and biochemically. Xanthine oxidase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde levels were measured in ovaries. Statistical package for the Social Sciences (SPSS) software was used for statistical comparisons. Kruskal Wallis and Mann Whitney U in the comparison of continuous and nonparametric variables; Chi square tests were used to compare other variables.

Results: When the torsion and detorsion groups were compared with the other groups, no significant difference was observed between the groups except superoxide dismutase biochemically. Xanthine oxidase, glutathione peroxidase, catalase and malondialdehyde levels were similar. Histopathological ischemia and reperfusion injury markers (follicular damage, edema, hemorrhage and congestion) were higher in the torsion group and lower in the study group given ghrelin.

Conclusion: While ghrelin was effective histologically in reducing ovarian damage caused by ischemia / reperfusion in ovarian torsion cases, no significant effect was observed on biochemical findings.

Key words: Ghrelin, Ovarian torsion, Ischemia/reperfusion injury

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adneksial torsiyon reproduktif dönemde sık görülebilen ve ciddi sonuçlara yol açabilecek jinekolojik acillerden biridir (1). Jinekolojik acillerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Reproduktif dönemde daha sık olsa da postmenopozal kadınlar ve çocuklarda da görülebilir (2). Torsiyone yapı genelde over olup follop tüpleri de torsiyona katılabilir.

Nekroz meydana gelmesi için overin rotasyona uğrama şekli ve o şekilde geçmesi gereken süre gibi bilgiler henüz tam olarak çözülememiştir. Çünkü vasküler pediküller dönse de kanlanmanın sürmesini sağlayan iki nokta mevcuttur. Birincisi adneks; uterus ve over damarlarından beslendiği için torsiyon birini kapsamayabilir. İkincisi torsiyone durumda kan akımı devam etse de venöz göllenme nedeniyle ödem oluşur ancak infarktüs oluşmaz. İleri düzeyde ödem olunca bası etkisiyle infarktüs ve nekroz oluşabilir (3).

Çocuklarda torsiyona neden olan kitlelerin çoğunlukla benign olması ve ooforektomi geçirenlerde ileride karşı overde de torsiyon oluşabilmesi riski nedeniyle hormonal eksiklik ve infertilite riski nedeniyle organ koruyucu cerrahi yapılması önemlidir (4).

Gebelerde adneksial torsiyon en sık birinci trimestırda sırasıyla ikinci ve üçüncü trimestırda görülebilir. Tedavisi için gebelik haftasına göre laparoskopi yada laparotomi tercih edilebilir (3).

Uzayan iskemiler hariç tutulduğunda birçok torsiyone olgu da overin fonksiyonlarını koruduğu izlenmiştir. Bu nedenle tanıda amaç en hızlı sürede konulup overin detorsiyone edilmesidir (5). Ancak over reperfüze olmaya başladığında da I/R (iskemi/reperfüzyon) hasarı gibi bir risk oluşmaktadır (6).

İskemi ve reperfüzyon döneminde; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun azalması, adenzin trifosfat (ATP)'ın azalması, hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) miktarının artması ve hücre iskeleti ile membran fosfolipitlerinin bozulmasına neden olan proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu serbest oksijen radikalleri (SOR)

oluşarak, oksidatif strese neden olur (7). İskemi sırasında düşük miktarda SOR meydana gelirken; reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda SOR oluşmakta ve lipit peroksidasyonuna neden olarak doku hasarını arttırmaktadır (8).

SOR ve onların dokulara verdikleri hasar antioksidanlar ile önlenir. Bu antioksidanlar; katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST) gibi endojen kaynaklı; vitamin E, folik asit, vitamin C, gibi eksojen kaynaklı olabilir (9).

Bu nedenle birçok kimyasallar I/R hasarını önlemek için antioksidan olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda antioksidan etkisi ve doku hasarını engelleyici özelliğiyle öne çıkan ghrelin bazı organların I/R hasarında kullanılmıştır (10). Bu deneysel çalışmada ratlarda yapılan over torsiyonunda, over dokusunda gelişen I/R hasarı üzerine ghrelinin olası koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

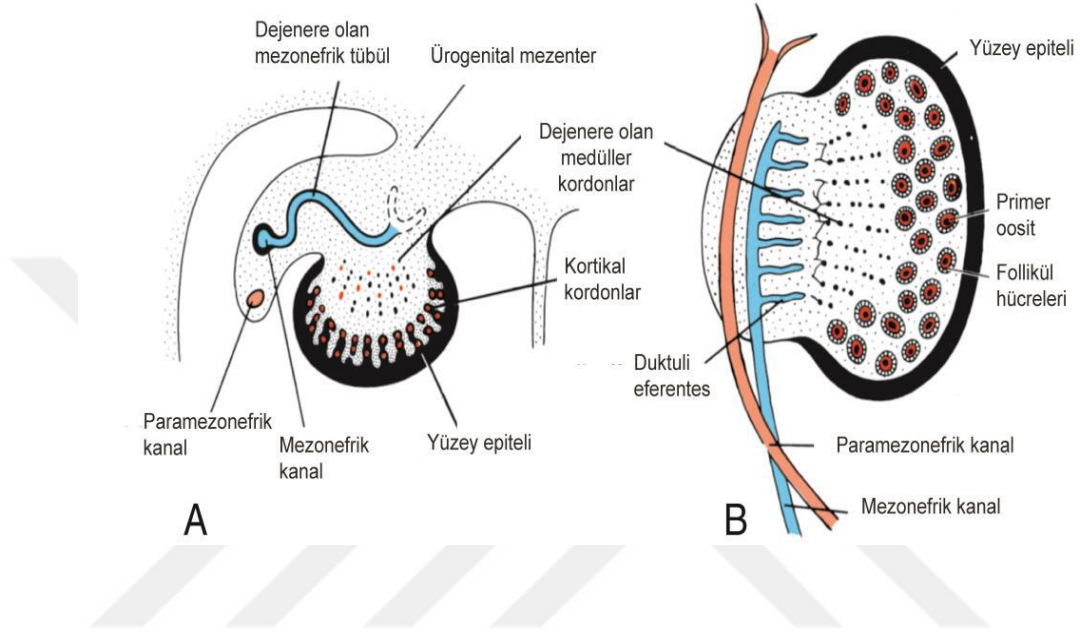
2.GENEL BİLGİLER

OVER

Embriyoloji

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

da primer oositlere dönüşürler. Aynı dönemde yüzey epitelinden aşağıya göçen ve germ hücrelerini çevreleyen epitel hücrelerinden de foliküler hücreler meydana gelir. Gonodotropinlerin etkisiyle genişleyen foliküller 36. gestasyonel haftada overin içini tıka basa doldururlar (11, 12).



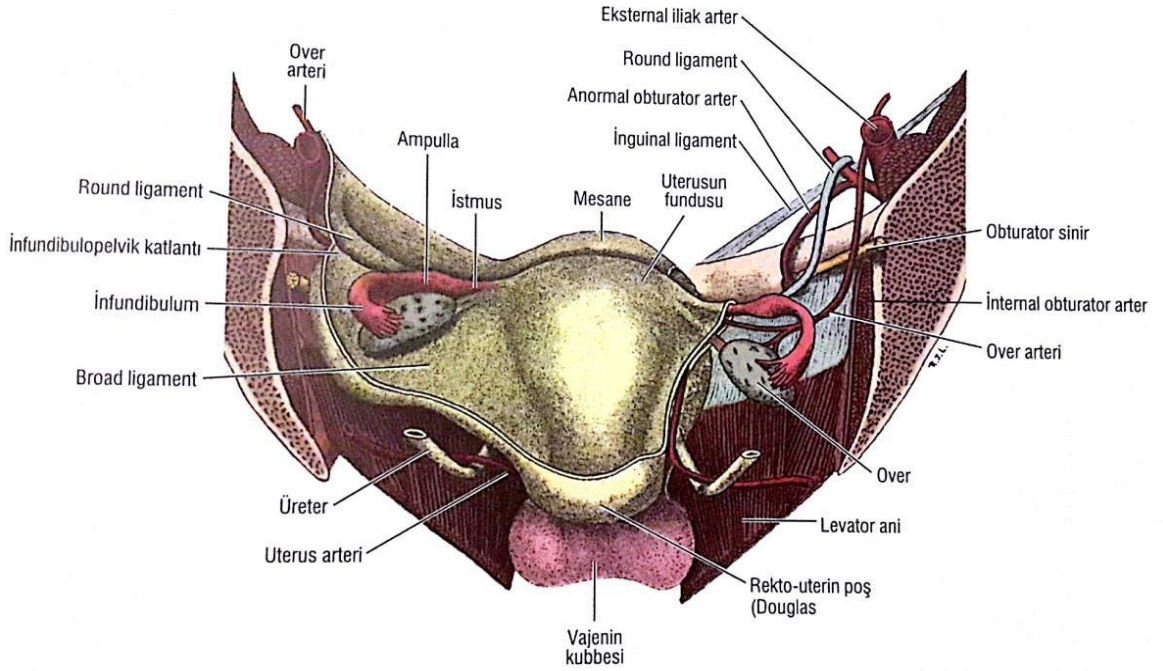
Şekil 1. Overin embriyolojik gelişimi. A. Gelişimin 7. haftası, B. Gelişimin 5. ayında over ve genital kanalların embriyolojik gelişimi (13)

Oositler doğumdan önce 1. Mayotik bölünmeye girmekte, ancak puberteye kadar profaz safhasında kalmaktadır. Pubertede, ovulasyon ile 2. mayotik bölünmenin metafaz safhasına kadar ulaşmakta, eğer döllenme olursa da 2. mayotik bölünme tamamlanmaktadır (12-13). Overlerde, intrauterin hayatın 20. haftasında germ hücre sayısı en yüksek miktarına ulaşır. Yenidoğan bir kız çocuğunun overlerinde ise 2 milyon primer oosit bulunmaktadır. Programlı hücre ölümü sonucunda bu sayı gittikçe azalır ve pubertede 400 bin kadar kalır. Bunların sadece 400 tanesi sekonder oosit haline gelmekte ve ovulasyonla atılmaktadır (14).

Anatomi

Overler fossa ovarica denilen boşlukta yer alan, ovoid şekilli, beyaz renkte iki adet pelvik gonadal organlardır. Yenidoğanda overler ortalama 13x5x3 mm boyutlarında ve 3-4 gr ağırlığındadır. Pubertede overler 30x20x15 mm, erişkinde ise yaklaşık olarak 20-50x10-30x5-15 mm ölçüde 5-8 gr ağırlığındadır. Overler asimetrik olup sağdaki soldakinden daha büyüktür.

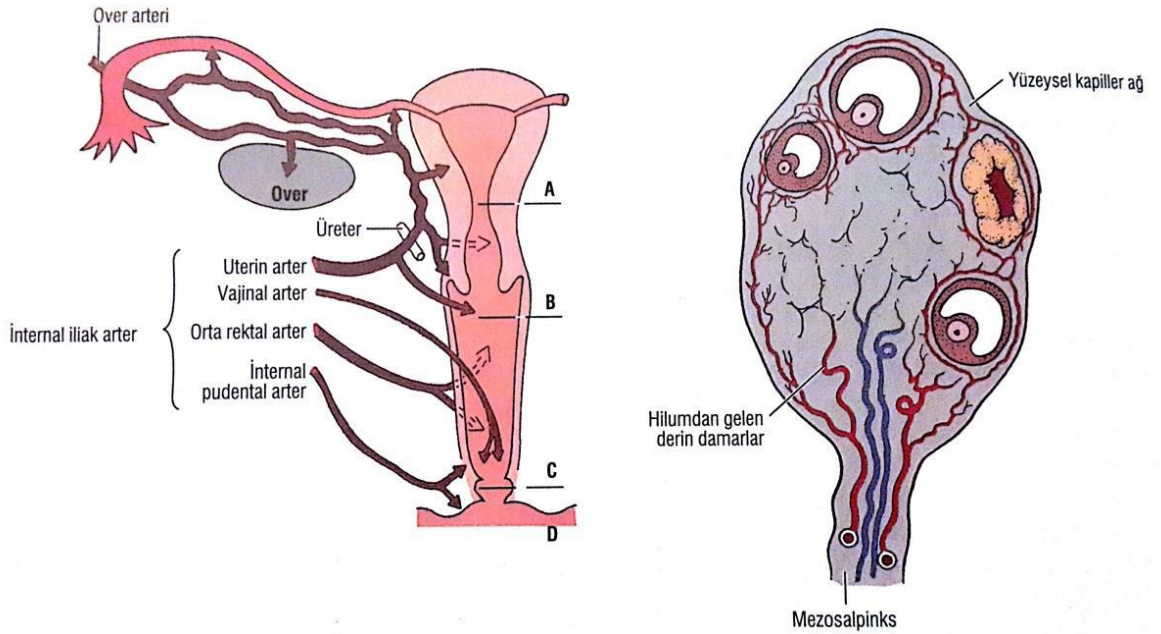
Uterusun her iki yanında lateral pelvik duvara yakın, broad ligamanının arkasında ve rektumun önünde yer alırlar. Her iki over anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezoovaryum) broad ligamanının arka yüzüne, medial polden uteroovaryan ligaman (ligamentum ovarii proprium) ile aynı taraf uterus kornusuna, lateral polden infundibulopelvik ligaman (ligamentum suspensorium ovarii) ile lateral pelvik duvara bağlıdır (Şekil 2) (15).



Şekil 2. Overin anatomik görünümü (14)

Overin mezoovaryuma yapışan ön kenarında hilus bulunur, overin damarları ve sinirleri buradan girer ve çıkarlar. Over abdominal aortadan ayrılan ovaryan arter

tarafından beslenir. Ovaryan arter pelviste ligamentum suspensorium ovarii içerisinde seyreder ve hilum ovarii'den overe girerler. Uterin arterin ovaryan dalı da overin arteriyel beslenmesine katkıda bulunur ve ovaryan arter dalları ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arteriyel dal ile over hilusundan medullaya girer. Ovaryan arterden kanlanmanın bozulması durumunda bu kollateral dolaşım overi besler (Şekil 3)(16). Overin venleri arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluşturarak ovaryan venlere drene olurlar. Sağ ovaryan ven inferior kaval vene, sol ovaryan ven renal vene drene olur (13-14).



Şekil 3.Overin arter ve venleri (16)

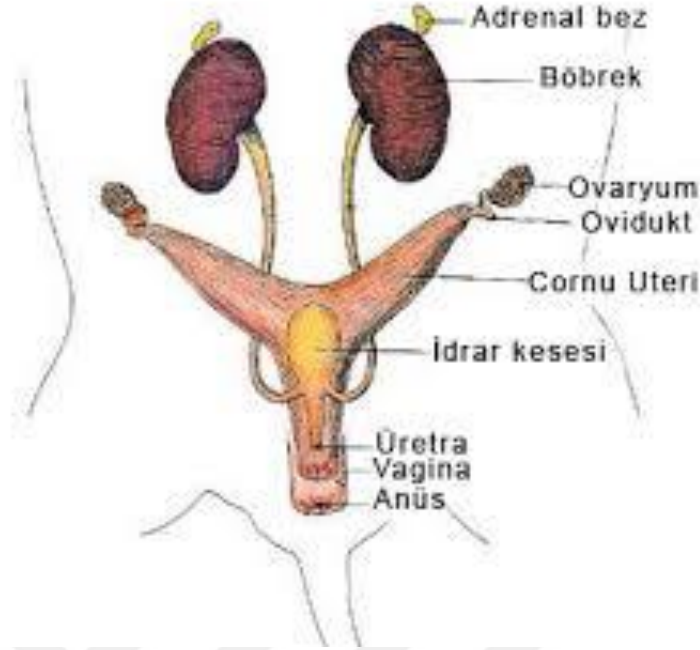
Overin lenfatikleri esas olarak foliküllerin teka tabakalarından köken alır. Olgun folikülün granüloza tabakası lenfatiklerden yoksun iken korpus luteumda zengin bir lenfatik ağ mevcuttur. Overin lenfatikleri damarlardan bağımsız olarak stromada ilerleyip hilusta pleksus yaparak kan damarlarına yakın seyreder. Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterustan gelen dallarla subovaryan pleksusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında

üst paraaortik lenf düğümlerine, bir kısmı eksternal iliak, internal iliak ve interaortik lenf düğümlerine, bir kısmı ise common iliak ve inguinal lenf düğümlerine drene olurlar (17).

Over, sempatik viseral innervasyonunu aortikorenal pleksustan alır. Bununla birlikte, over pleksusu over damarları ile infudibulopelvik ligamente uzandığı için üst ve alt hipogastrik pleksustan da sempatik uyarı alabilir. Overin innervasyonundan sorumlu olan preganglionik sempatik liflerin, spinal kordun T10 ve T11 seviyesinde intermediolateral hücrelerden köken aldığına ve torasik splanknik sinirlerin içinde karına geçtiğine inanılmaktadır. Bu sinirler süperior mezenterik arter yakınlarındaki ganglionlarla sinaps yapar. Parasempatik lifler, inferior hipogastrik pleksustan, dolayısı ile S2 ile S4 seviyesindeki pelvik splanknik sinirlerden gelir. Bu innervasyon büyük olasılıkla vazodilatör etki yapar. Overden çıkan viseral duyu lifleri, spinal kordun T10, T11 seviyesindeki spinal sinirlere torasik splanknik sinirlerle taşınır. Ağrı duyusunun yansması nedeniyle, over kaynaklı ağrılar da akut apandisitte olduğu gibi göbek çevresinde hissedilir. Dindirilmeyen over kaynaklı karın ağrıları, infundibulopelvik ligament ve içerisindeki sinirlerin kesilmesi ile tedavi edilebilir. Over kaynaklı ağrılar bazen ‘Howsip-Romberg belirtisi’ de denilen obturator sinir yolu ile uyluk iç yüzünden dize kadar olan Skarpa üçgenine de dağılabilir. Bunun nedeni, peritonun ağrı liflerinin obturator sinirden sağlanması olabilir. Bir diğer olası açıklama, pelvisin yan duvarında obturator sinirin over çukurluğuna olan yakınlığıdır. Bu durum over kaynaklı ağrıların obturator sinirin duyu lifleriyle bazen alt ekstremiteye yansmasına yol açar (13).

Rat Overi

Ratlarda ovaryum foliküllerle dolu bir yapıdadır ve böbreklerin kaudalinde, uterusun her iki yanında yer alırlar. Helezonik yapıdaki ovidukt ovaryumu bikornual yapıdaki uterusu bağlar (18, 19) (Şekil 4).



Şekil 4. Dişi ratlarda ürogenital sistemin anatomisi (18)

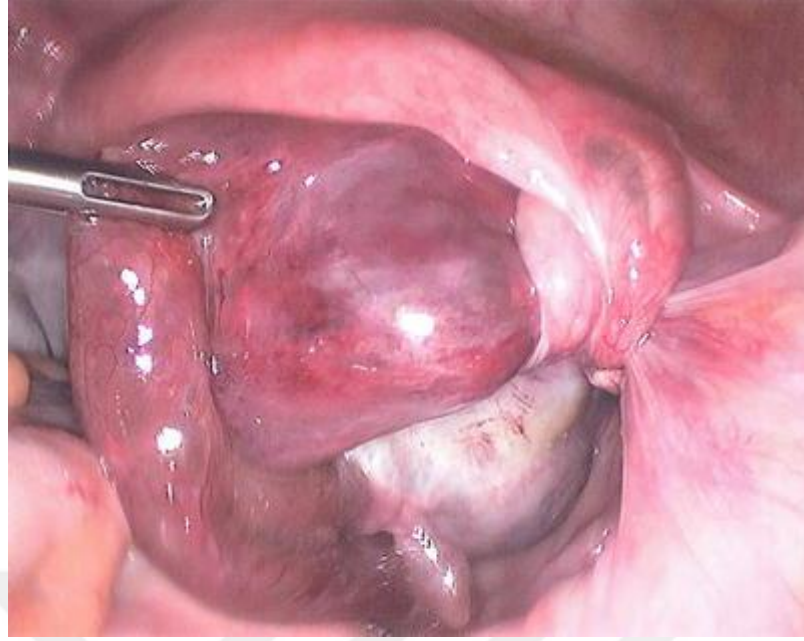
Over yüzeyi germinal epitel olarak adlandırılan tek katlı kübik epitel ile çevrili olup mezoovaryumu çevreleyen mezotelyum ile devam eder. Sıkı bağ dokusu tabakası olan tunika albuginea germinal epitelin hemen altında uzanır. Kesitlerde over korteks ve medulladan meydana gelir. Overin medullayı saran periferik kısmında yer alan korteks, zengin hücresel bağ dokusuna yerleşik ovaryan foliküller içerir. Stroma, retiküler liflerden oluşan bir ağ ile fibroblast ve düz kas hücre özelliği gösteren iğ şekilli hücrelerden oluşmuştur. Burada elastik doku çok az olup yalnızca kan damarları duvarında ve germinal epitelin altında bulunur. Stromal hücreler teka foliküllerinin büyümesine katkıda bulunur. Folikülleri gelişiminin farklı evrelerinde görebiliriz. Puberteden önce yalnızca primordiyal foliküller görülür. Seksüel olgunluk, gelişen foliküller ve onların son ürünlerinin (korpora lutea, atretik folikül) varlığı ile karakterizedir. Menapozdan sonra foliküller kaybolur ve sonunda senil korteks ince bir fibröz bağ dokusu tabakası haline gelir. Medulla korteks arası sınır belirgin değildir (20, 21). Ratlardaki ovaryan gelişim insanlardakine benzer ancak zamanlama farklıdır. Primordiyal germ hücreleri ileri embriyonik gelişimde oogonya oluşturmak üzere gonadlara göç eder. Doğumda, rat ovaryumu kordonlardan ve oogonyalardan oluşur. Primordiyal foliküller doğumdan sonra, üçüncü günün

sonunda oluşurlar. İlk folikül dalgasının antral foliküle kadar gelişimi üç haftayı bulur. İyi gelişmiş sekonder foliküller yedinci günde gözlenir. Minimal ovaryan hücre apoptozisi ancak 18. günde oluşur. Bu dönemde erken antral foliküller de gözlenir. Puberte ya da ilk östrus 34. gün civarında meydana gelir. Düzenli östrus siklusu, 10-12. aylarda düzensiz siklusların oluşumuna kadar devam eder. Hayvanlar 12-15. ayların sonunda persistent siklusa girerler ve bunu persistent diöstrus ve ardından anöstrus takip eder. Folikül gelişimi 25 µm'den (primordiyal folikül) 500-800 µm (preovulatuvar folikül) çapa kadar, 60 günden fazla bir sürede ulaşır (yaklaşık 15 östrus siklusu). Primordiyal folikülün sekonder foliküle gelişim aşaması 30 günden uzun olabilir. Sekonder aşamadan ovulasyona kadar olan gelişim süresi 28±2-3 gün olabilir. Bu durumda erken folikül gelişimi, insanlardakine benzer şekilde ratlarda da oldukça uzundur (22-24).

ADNEKSİYAL TORSİYON

Tanım

Adneksiyal torsiyon ilk olarak 1890'da Sutton tarafından bildirilmiştir (2). Adneksiyal torsiyon, adneksin, overin ya da nadir olarak fallop tüpünün tek başına, infundibulopelvik ve tubaovaryan ligamanın ekseni etrafında en az tam bir tur dönmesi olarak tanımlanır (25). (Şekil 5)



Şekil 5. Over torsiyonu(26)

Adneksin torsiyone olması nedeniyle over dokusunda iskemi oluşur. İfundibulopelvik ligamanın içersindeki ovaryan damarların torsiyonu ile meydana gelen venöz ve lenfatik blokaj, ovaryan parankimin masif konjesyonuna ve hemorajik infarktına neden olur. Hemen sonrası oluşan arteriyel blok ise gangren ve hemorajik nekroza neden olur.

İskemi düzeltilmez ise overin, fallop tüpünün ve tüm adneksin nekrozuna neden olabilir. Bu durum fertilitenin etkilenmesine hatta kaybına neden olur. Çok nadir olarak adneksiyal torsiyon, pelvik tromboflebit veya ciddi peritonit gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilir (25).

Epidemiyoloji

Adneksiyal torsiyon sık görülmekle beraber akut abdominal ağrının önemli bir sebebidir ve jinekolojik cerrahi aciller arasındadır (3). Jinekolojik cerrahi acillerin %3'ünü oluşturmaktadır (1, 3). Adneksial torsiyon kadınlarda herhangi bir yaşta görülebilmekle beraber daha sıklıkla premenarş ve reproduktif yıllarda görülmektedir (2).

Risk Faktörleri

Adnekslerde olan herhangi bir ağırlık artışı torsiyone olma riskini arttırır (2). Çocuk ve adölesanlarda olguların yarısı kist veya neoplazmlar sebebiyle meydana gelirken, diğer yarısı normal overlerde meydana gelir (27). Erişkinlerde ise, torsiyon olgularının %94'ünde adneksiyel kitle mevcut ancak sıklıkla benignittir (28).

Erişkinlerde görülen adneksiyal torsiyon olgularının en sık nedeni benign kistik teratomdur. Over kanseri, endometriozis ya da tubaovaryan apse gibi inflamatuvar kitleler nadiren torsiyone olur (3). Benign over tümörleri, malign over tümörlerine göre daha çok torsiyone olurlar. Çünkü malign over tümörlerinin çevre dokuya invaze olması ve adezyonlar oluşturması daha yüksek orandadır (31-33).

Çocuklarda görülen adneksiyal torsiyon olgularında en sık görülenler benign kistik teratom, hemorajik kist ya da foliküler kist iken paratubal kist, kistadenom ve hidrosalpenks de görülür (29). Çocuklarda görülen adneksiyal torsiyon olgularında malignite insidansı ise %1,1-%2 gibi oldukça düşüktür. Disgerminom ise en sık görülen malign tümördür (3, 30, 31).

Paratubal kistler, tüpün tek başına ya da tüm adneksin birlikte torsiyone olmasına neden olabilir (34). Aynı şekilde hematosalpink, hidrosalpink ve tubal ektopik gebelikte izole tüp torsiyonu yapabilir (35).

Yenidoğan döneminde, maternal hormonal uyarı nedeniyle sekonder olarak gelişen kistler mevcut olup genellikle kendiliğinden gerilemekte ancak nadiren adneksiyal torsiyona neden olabilmekte ve hatta kliniği sessiz olup over nekroze olarak otoamputasyona gidebilmektedir (36). Ani bebek ölüm sendromunun nedenlerinden birinin de adneksiyal torsiyon olabileceği belirtilmiştir (37).

Ovaryan stimulyasyonda da adneksin hacim ve ağırlığı artacağından adneksiyal torsiyona neden olabilir (38).

Sağ taraf sol tarafa göre adneksiyal torsiyon olgularından daha fazla etkilenir. Sağ uteroovaryan ligamanın sola göre daha uzun olması, sol adneksin sigmoid kolona yakınlığı ve dar bir alanda mobilize olamaması nedenleri ile sağ tarafta torsiyon olgularının daha sık görülmesi açıklanabilir (39).

Klinik

Adneksiyal torsiyonda belirti ve bulgular nonspesifik olup bu yüzden tanı ve tedavide gecikmeler yaşanmaktadır (40).

Adneksiyal torsiyonda hastalar genellikle (%90-100) akut başlangıçlı, şiddetli alt abdominal ağrı ile başvururlar. Ağrı genellikle kısa sürelidir, 1-2 saat en fazla 2 gün sürer (41). Hastaların bir kısmında ani başlangıçlı ağrı şikayeti olmadan da adneksiyal torsiyon görülebilmektedir (42).

Ağrı genellikle torsiyon olan tarafta alt abdomende hissedilir. Ancak umblikus, lomber bölge, flank bölgesi ve uyluk iç kısmında da yansıyan ağrı görülebilir (43).

Ağrıya bulantı (%70), kusma (%45), ateş (%25), abdominal dolgunluk (%16), menstrüel disfonksiyon (%9), diare (%7), dizüri (%7), konstipasyon (%5), rektal dolgunluk (%2), senkop (%2) eşlik edebilir (90-93). Bulantı kusmanın ağrıya ya da peritoneal irritasyona sekonder geliştiği düşünülmektedir (41, 43).

Fizik muayene

Klasik fizik muayene bulgusu tek taraflı alt abdomende hassasiyet olup, peritoneal irritasyon bulguları her zaman eşlik etmeyebilir (44). Fizik muayenede tek taraflı adneksiyal kitle olguların %41-70'inde görülür (45). Vajinal muayenede tek taraflı adneksiyal ağrı ve kitle saptanması halinde adneksiyal torsiyondan şüphelenilmelidir. Adneksiyal torsiyonda yapılan vajinal muayenede %26 bilateral adneksiyal ağrı saptanabilir (46). Ayrıca inguinal herni kesesi içerisinde %15-20 overler ve/veya fallopian tüpler bulunabilir (47). Kızlarda inkarsere inginal hernilerin %27 sinde over torsiyonu ve ovaryan infarkt görülebilir (48).

Tanı

1. Laboratuvar

Adneksiyal torsiyona özgü herhangi bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır (49). Hafif artmış eritrosit sedimantasyon hızı ve hafif lökositoz görülebilir (49, 50).

Over torsiyonu ayırıcı tanısında bazı laboratuvar testlerinden yararlanılabilir. Reprodüktif yaşta gebelik ekartasyonu için β -HCG çalışılmalıdır. CRP de artış olur ancak akut apandisittekine göre daha azdır. Üre, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, PT, PTT, D-dimer çalışılabilir. IL-6 ve D-dimer artışı görülür ancak diagnostik değildir. Malignite ekartasyonu için CA-125, AFP ve β -HCG çalışılabilir. Ürolojik patoloji ekartasyonu için ise tam idrar tetkikinden yararlanılabilir (51, 52).

2. Direkt grafi

Direk grafi daha çok ayırıcı tanıları dışlamak için kullanılabilir. Kusan bir hastada çekilen ayakta direkt batın grafisi obstrüksiyon ayırıcı tanısında yardımcı olur (53). Kalsifikasyon görülmesi halinde matür teratom düşünülebilir (54).

3. Ultrason

Ultrason (USG) adneksiyal torsiyon tanısının konmasında oldukça yararlıdır. Doppler ile birlikte kullanıldığında ise tanısal doğruluğu artmaktadır (55).

Renkli doppler USG torsiyona uğramış bir overde kan akımının olup olmadığını belirlemede erken tanı ve tedaviye yardımcı olmaktadır. Pozitif prediktif değeri %100 olup ancak %60 vakayı atlayabilmektedir (56).

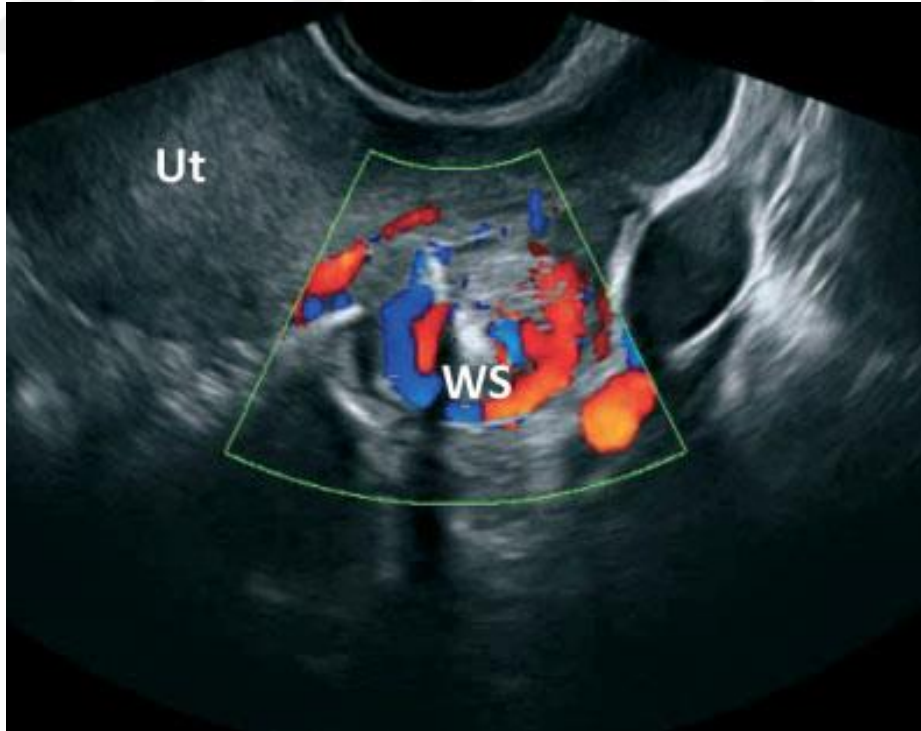
USG'de en sık bulgu asimetrik genelde 6 cm üzerinde olan ovaryan büyümedir (57, 58). Venöz akımın tıkanması nedeniyle stromal ödem oluşarak overin büyümüş ve heterojen bir görünüm kazanmasına neden olur. Over dokusu içinde yer alan foliküller bu ödem nedeniyle perifere doğru itilirler (59).

Doppler USG ile vasküler akımın olmadığını gösterilmesi ve diğer saptanmış olan USG bulguları ile birlikte torsiyon tanısı konur. Ancak torsiyone olguların tamamında vasküler akım yokluğu görülmez. Çünkü over iki farklı kaynaktan beslendiğinden bu damar yapılarının torsiyondan etkilenme miktarlarına göre renkli doppler USG bulguları değişkenlik gösterebilir.

Torsiyone uğramış olan vakalarda %50-75 oranında anormal olmayan doppler bulguları görülebilir (3). Bunun nedeni özellikle venöz kan akımının bozulduğu ancak arteriyel kan akımının devam ettiği durumlardır. Doppler sonografi ile normal kan akımının görülmesi torsiyonu tamamen dışlamaz. Çünkü normal akımın devam etmesi şu nedenlerden ötürü de olabilir; (i) venöz tromboz muhtemelen arteriyel trombozdan erken olduğundan henüz over dokusu nekroza gitmemiştir, (ii) uterin arter dallarından kover beslenmesini sürdürmektedir, (iii) torsiyon aralıklı şekilde meydana geliyor olabilir (60, 61).

İnternal ovaryan akımın olmaması sadece torsiyonda görülen bir bulgu değildir, kistik lezyonlarda da internal ovaryan akım kaybı görülebilir, ancak periferik akım kist var olduğunda bile tipik olarak mevcuttur (62).

Doppler ve gri-skala USG'de vasküler yapıların dönmesi sonucu 'whirlpool sign' denen özel bir görüntü oluşabilir (Şekil 6) (63). Bu görüntü; santralde oluşan hipoekoik bir alan ve çevresinde meydana gelen hiperekoik alanların birarada olmasıyla meydana gelir (64).



Şekil 6. USG de whirlpool sign görünümü(63)

Torsiyonun saatler boyunca ilerlemesiyle adnekte hemorajik infarkt olur ve çeşitli vakalarda batın içi serbest sıvı görülebilir. Serbest sıvı batın içi hadiselerin patolojik olan ve olmayanında ayrıca non jinekolojik durumlarda da görülebileceğinden oldukça nonspesifik bir bulgudur (57).

4. Bilgisayarlı Tomografi

USG ile tanısı konulamayan vakalarda, over kaynaklı kitlelerin belirlenmesinde ve alt abdominal bölge ağrısının diğer nedenlerinin ekarte edilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir (65). BT ile elde edilen bulgular ise periferik yerleşmiş foliküllerin eşlik ettiği ödematöz over, torsiyon olan bölgede intravenöz kontrastlanmanın daha az olması, vasküler pedikülün kendi etrafında dönmesi, torsiyone uğramış adneks etrafında yağ dokusunun bulunması, torsiyone uğramış tarafta uterusun deviasyonu ve pelvik serbest sıvıdır. Adneks etrafında yağ dokusunun artmış olması tuboovaryan abse ve piyosalpinks durumunda da görülebilir (66).

5. Manyetik Rezonans

Manyetik rezonans (MR), bazı merkezlerde USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda ilk seçenek olarak kullanılabilir. MR'da saptanan bulgular USG ve BT'de saptananlara benzerdir. Yumuşak doku çözünürlüğünün daha iyi olması nedeniyle ovaryan kitlelerin ayırıcı tanısında MR'dan yararlanır. MR, hemorajiyi göstermede BT'ye göre daha iyidir. Kan ve kan ürünleri T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür. Torsiyonun erken döneminde oluşan stromal ödem T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür. USG'de saptanan periferik yerleşmiş foliküller MR'da T2 ağırlıklı sekanslarda daha net olarak izlenir. Normal fallop tüpünün kalınlığı en kalın yerinde 10 mm'nin altında olup, kalınlık artışı torsiyona bağlı konjesyon ve ödemi gösterebileceğinden bu bulgunun MR ile saptanması tanıda yardımcı olur (67, 68).

Ayırıcı Tanı

Klinik ve labaratuvar bulgularının oldukça nonspesifik olması sebebiyle adneksial torsiyon birçok batın içi hadise ile karışabilir. Jinekolojik nedenler içinde

rüptüre fonksiyonel kist, ektopik gebelik, pelvik abse, pelvik inflamatuvar hastalık, hemorajik kist, ovaryan hiperstimülasyon sendromu ve adneksial kitlenin neden olacağı birçok akut batın durumları mevcuttur. Non jinekolojik nedenler arasında ise apandisit, renal kolik, divertikülit, kolesistit ve gastroenterit gibi tablolar olabilir (30).

Tedavi

Adneksiyal torsiyona özgü klinik, laboratuvar veya radyolojik herhangi bir kesin bulgu olmadığından laparoskopi veya laparotomi yapılarak torsiyon durumunun gözle görülmesi ile kesin tanı konulur (69, 70). Adneksiyal torsiyonda nekroz meydana gelebilmesi için overin torsiyone olma şekli veya o şekilde kalma süresi ile ilgili mevcut bilgiler net değildir. Over torsiyonu sonucu işlevini kaybettiği düşünülen ve makroskopik görünüm olarak nekrotik değerlendirilen overlerde tedavi hala tartışmalıdır. Ooforektomi mevcut olarak uygulanan cerrahi yöntem olmasına rağmen, detorsiyon ile konservatif yaklaşım son yıllarda şiddetle daha fazla önerilmektedir.

Reproduktif yaş grubunda torsiyona neden olan kitlelerin çoğunlukla benign olması (en sık fonksiyonel over kisti ve dermoid kist), torsiyona uğramış overin birçoğunda normal olması (idiyopatik adneksiyal torsiyon), ooforektomi geçirmiş olanlarda ileride karşı overde asenkronize torsiyon olması halinde oluşabilecek hormonal yetersizlik ve sterilite riski nedeniyle organ koruyucu cerrahi yapılması önemlidir (71). Uzamış iskemiler hariç tutulduğunda, over dokusunda şiddetli hasar izlense dahi torsiyon olgularında ovaryan fonksiyonların korunduğu gözlenmiştir. Arteriyel kanlanmanın tam olarak kesilmemesinin bu durumu sağladığı düşünülmektedir. Ovaryan arter ya da uterin arter yoluyla çok düşük seviyede de olsa overin kanlanması bir süre devam etmektedir. Bu sebeple overi koruyabilmek için erken tanı ve müdahale ile erken dönemde overde oluşabilecek irreversibl hasarın önüne geçilmesi gerekmektedir.

Tedavisi hangi yaşta olursa olsun adneksiyal torsiyondan şüphelenildiği zaman cerrahidir. Geçmişte ovaryan torsiyonun ooforektomi gerektirdiğini ve infundibulopelvik ligament detorsiyonunun emboliye neden olabileceği savunulurken

son yapılan çalışmalar primer tedavi yaklaşımının ovaryan kistektomi ile birlikte detorsiyon olduğunu ve detorsiyon sonrası da herhangi bir tromboembolik komplikasyon gelişmediğini göstermiştir. Kist varlığında nekrotize görünen overlerde dahil detorsiyon ve kistektomi sonrası normal ovaryan fonksiyonun sıklıkla düzeldiği gözlenmiştir (72, 73).

Detorsiyone adnekslerde overlerin reperfüzyonuna bağlı olarak bazı lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkar (6). Overin yeniden kanlanması overlerde I/R hasarı yaratır. I/R hasarını engellemek için çeşitli antiinflamatuvar ve antioksidan tedaviler denenmiş ve denenmeye devam edilmektedir (74, 75). Konservatif tedavi yaklaşımları, overin endokrin ve germinal fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Torsiyone olmuş overde detorsiyon ardından en son hasar gören alan primer foliküllerin bulunduğu bölgedir (10).

Malign düşünülmeyen olgularda ooferektomi yalnızca adneksler nekroze olmuşsa ve detorsiyon sonrası reperfüzyon göstermiyorsa düşünülebilir. Bazı yazarlar bu durumda dahi siyah görünümün nekrozu göstermediğini, dolayısıyla iskemi derecesine bakılmaksızın adneksin detorsiyone edilmesini ve adneksin korunmasını önermektedirler (76, 77). Etkilenen organ başlangıçta siyah ve nekrotik görünse de özellikle fertilitenin korunmasının istendiği olgularda tedavi yaklaşımı olabildiğince konservatif olmalıdır. Konservatif tedavilerin sonucunda %94,2 olguda normal foliküler gelişim gözlenmiştir (44).

Ooferopeksi veya ovaryan fiksasyon, tekrarlayan veya tekrarlama olasılığı olduğu öngörülen olgularda önerilirken, operasyon esnasında normalden uzun bir uteroovaryan ligaman saptaması durumunda da önerilebilir (78, 79). Fiksasyon torsiyon riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Fiksasyon sonrası da çeşitli oranlarda retorsiyon bildirmişlerdir (80). Ooferopeksi için literatürde birçok yöntem tarif edilmiştir; (i) overin ince monofilaman sütürlerle arka broad ligamana, pelvik yan duvara, sakrouterin ligamana dikilmesi, (ii) uteroovaryan ligamanın kısaltılması, (iii) uteroovaryan ligamanın uterusun arkasına dikilmesidir (81). Ooferopeksi sonrası fertilitenin etkilenmesi cerrahinin en önemli kaygısıdır. Overin yerinin değiştirilmesiyle tuboovaryan etkileşimin bozulması, sütürün tubaya veya overe zarar verme olasılığı gibi nedenlerle fertilitenin etkilenme olasılığı vardır. Üreterlerin yer

değiştirmiş olabileceği unutulmamalı ve operasyon esnasında overin damarları bağlanmadan önce ureterler mutlaka kontrol edilmelidir (82).

İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI

İskemi

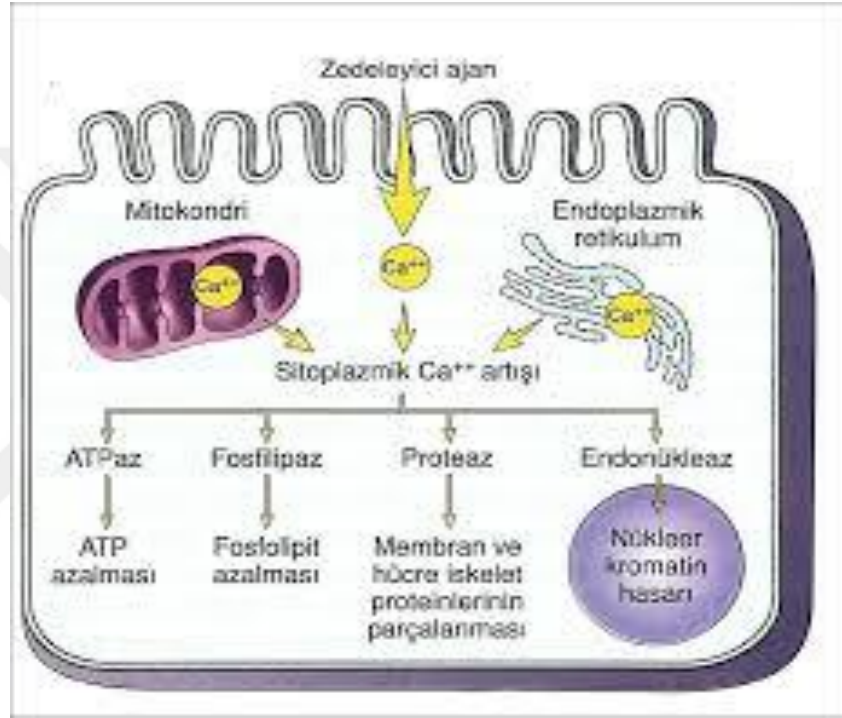
Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ veya dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının karşılanamaması olarak tanımlanan iskemi, hücresele enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre veya doku ölümüne yol açmaktadır (83, 84).

Kan akımının dokuya gelişinin kesilmesi ile hücresele oksidatif fosforilasyon azalır ve sonucunda ATP, fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır (84). ATP miktarının azalması hücre içinde yaşamsal birçok sistemin düzenini etkiler. Hücre içinde bulunan enerji depolarının boşalması ile hücre zarındaki Na^+ , K^+ -ATPaz pompası inhibe olur. Bunun sonucu olarak hücre içinde Na^+ ve Ca^{+2} birikirken, K^+ azalır. Sonuç olarak, suyun osmotik dengeyi sağlamak için hücre içine girmesiyle akut hücresele şişme olur (85). Ayrıca hücre içinde Ca^{+2} konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir. Nitekim yine bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflatuar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin yapımında azalma olur (84).

ATP miktarındaki azalma, anaerobik glikolizin artmasına ve glikojen depolarının boşalmasına neden olur. Artan glikoliz fosfat türevlerinin hidrolizine neden olarak laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine ve bunun sonucu olarak hücre içi pH düşmesine yani asidoza neden olur. Ayrıca ATP ve pH azalması, granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomların serbestlenmesine ve polizomların monozomlara ayrışmasına ve protein sentezinde azalmaya neden olur (85).

Normal şartlarda hücre içinde Ca^{+2} , ATP bağımlı kalsiyum taşıyıcıları sayesinde ekstrasellüler alana göre daha düşük konsantrasyonda bulunur ve bunun

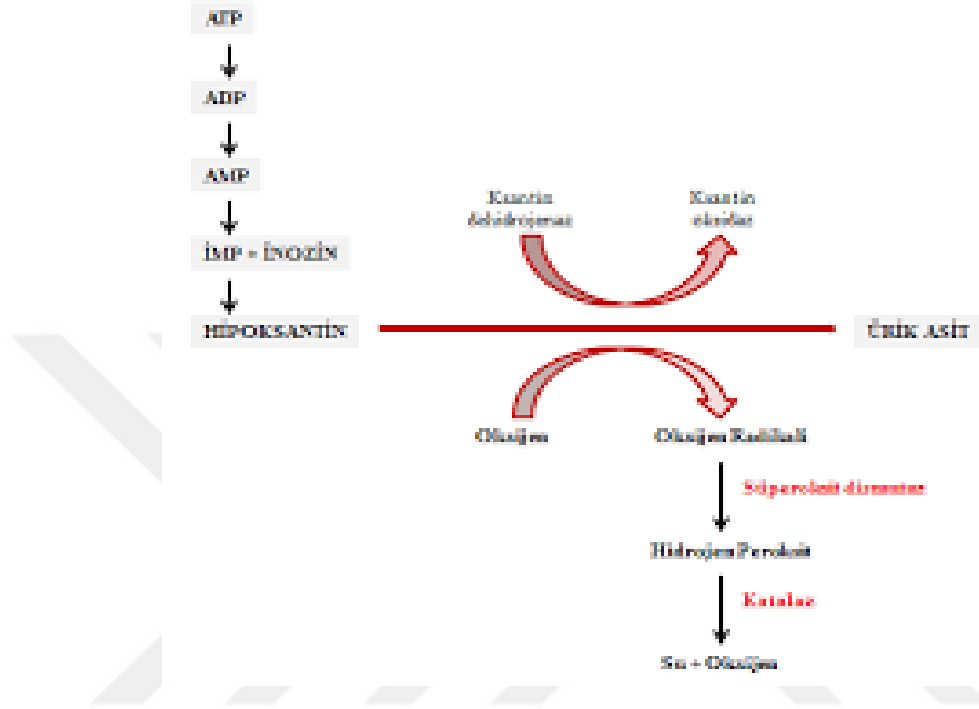
büyük kısmı da mitokondiriler ve endoplazmik retikulum içinde yer alır. İskemi esnasında sitozoldeki Ca^{+2} konsantrasyon artışına neden olan olaylar; plazma membranından hücre içine geçen, mitonkondri ve endoplazmik retikulumdan salınan Ca^{+2} dur. Hücre içinde artan Ca^{+2} fosfolipazları, proteazları, ATPazları, endonükleazları aktive eder. Fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ise membran fosfolipitlerini bozarak mebran hasarını tetikler (84-86) (Şekil 7).



Şekil 7. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları (85)

İskemi sırasında ATP üretimi durur ancak kullanımı sürdüğü için ATP'den adenzin difosfat (ADP), adenzin monofosfat (AMP) ve adenzin molekülleri meydana gelir. Adenzin hızla hücre dışına diffüze olup inozin ve hipoksantin'e parçalanır. Normal şartlarda hipoksantin, ksantin dehidrogenaz (KDH) aracılığıyla ksantin ve ürik asit'e metabolize olur. Bu reaksiyonun elektron alıcısı okside nikontinamid adenin dinükleotid (NAD^{+})'dir. İskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrogenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Reperfüzyonun başlamasıyla hipoksantin'in ksantin'e,

ksantin'in ürik asit'e dönüşümü KO tarafından gerçekleştirilir. Bu reaksiyonda elektron alıcısı olarak moleküler oksijen (O₂) kullanılır ve SOR oluşur (87) (Şekil 8).



Şekil 8. İskemide purin metabolizması, KDH'nin KO'ya dönüşümü ve reperfüzyonda SOR oluşumu (İMP: İnozin Monofosfat) (88)

İskemi devam ettiği sürece mitokondri ve kristalarında vakuolizasyon, hücre zarında zedelenme, lizozomlarda şişme ve hücre içi sıvıda kalsiyum artışı, şekilsiz ve yoğun içerik birikimi sonucu geri dönüşümsüz hasar oluşur (85).

Reperfüzyon

İskemi sonucu doku veya organda oluşan enerji ihtiyacının karşılamak ve toksik metabolitlerin uzaklaştırmak için doku ya da organa yeniden kan akımının başlamasına reperfüzyon denir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi hasara yol açar (89).

I/R hasarı birbirleriyle ilişkili, karmaşık, hücrel ve humoral olaylar serisidir. I/R hasarının fizyopatolojisiyle ilgili olarak dört faktör başta olmak üzere birçok faktör ileri sürülmüştür:

1. Serbest oksijen radikalleri
2. Polimorfonükleer lökositler (PMNL)
3. Kompleman sistemi
4. Endotel hücre (90)

Doku iskemik kaldığı sürede oluşan SOR reperfüzyon sırasında endotel hasarlanmasına, mikrovasküler permeabilite artışına ve doku ödemeine neden olur. SOR aynı zamanda endotel hücre tarafından da üretilmektedir (91).

Endotelin (ET) ve nitrik oksit (NO) endotel tarafınca sentezlenip hemostazdan sorumludur. Reperfüzyonda denge ET lehine bozulur ve sonucunda arteriyel vazokonstriksiyon ile venöz vazodilatasyon meydana gelir (91).

Kompleman sisteminin aktivasyonuna endotel hücrelerinin işlevini kaybetmesi neden olur. Kompleman sistemi, lökosit aktivasyonu ve kemotaksis uyarımı yanında proinflamatuvar sitokin üretimini de uyararak inflamatuvar yanıtın şiddetini artırır (92).

Fosfolipaz aktivasyonu sonucu oluşan araşidonik asit metabolitleri prostaglandin (PG), lökotrien (LT) ve tromboksan (Tx) meydana gelir. PG, LT-B₄, Tx_{A₂} nötrofil kemotaksisine neden olur. Ayrıca Tx_{A₂} vazokonstriksiyon ile kan akımında azalma meydana getirirken, LT-B₄ PMNL'lerden proteolitik enzim salınmasına ve SOR oluşumuna neden olur (93).

SOR dokuya direk zarar vermenin yanında PMNL'lerin kemotaksisine de neden olmaktadır. Aktive lökositlerden myeloperoksidaz (MPO), elastaz, proteaz, kollajenaz gibi proteolitik enzimlerin salınması yanısıra artan KO'a bağlı olarak daha fazla SOR oluşur. Ayrıca aktive lökositler damar içinde hücre topluluğu oluşturarak ve aktif trombositlerle endotele yapışarak mikrovasküler tıkanmalara sebep olur (94).

Serbest Radikaller

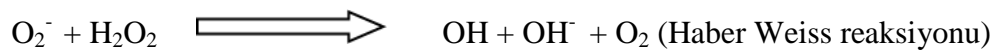
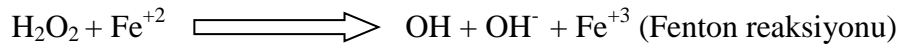
Bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren ve kimyasal reaktiviteleri yüksek atom veya moleküle serbest radikal denir. Kimyasal olarak kararsız yapıda olduklarından, dış yörüngelerindeki elektronu eşlemek için molekül veya atomlar ile etkileşime girerek kararlı hale geçme eğilimindedirler (95).

Süperoksit radikali (O_2^-), oksijen molekülünün bir elektron alarak indirgenmesi ile meydana gelir. O_2^- serbest radikal olarak direkt zararı yoktur ancak hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması zararlı etkilerini meydana getirir (96).

O_2^- spontan şekilde ya da SOD enziminin indüklemesiyle dismutasyona uğrayarak radikal olmayan reaktif oksijen bileşiklerinden H_2O_2 ye dönüşür (96).



H_2O_2 ' nin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle veya O_2^- ile tepkimeye girmesiyle oluşan hidroksil radikali (OH^\cdot) güçlü bir oksijen radikali (97).



O_2^- 'nin H_2O_2 ve OH^\cdot radikalleriyle tepkimeye girmesiyle oluşan singlet oksijen (1O_2), ortaklanmamış elektronu olmadığı halde, üretimi sırasında bazı radikal tepkimeleri oluşturduğu için serbest radikal sayılır. Ayrıca deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), protein, lipid ve steriollerle reaksiyona girerek hücreye zarar verir (98).

Radikaller bazen diğer radikallerle etkileşerek stabil moleküller meydana getirebilir ancak bazen radikaller radikal olmayan bileşikler ile yeni radikaller ortaya çıkarabilirler. Meydana gelen bu yeni radikaller daha toksik olabilir yada başka toksik radikal reaksiyonları başlatabilirler (99).

1.Serbest radikallerin kaynakları:

Serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılırlar. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın korunması esnasında da belirli miktarda oluşur ancak savunma mekanizmalarıyla organizmaya verebilecekleri zararlı etkileri önlenir. Serbest radikaller sigara dumanı, radyasyon, hava kirliliği, stres, antineoplastikler, anestezipler, alkol ve uyuşturucu gibi dış etkenlerden kaynaklı olarak oluşabilmektedir. Endojen kaynakları ise; küçük maddelerin ootoksidasyonu (katekolaminler), enzimler ve proteinler (ksantinoksidaz, triptofandioksijenaz, hemoglobin), mitokondrial elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom P-450), peroksizomlar (oksidazlar), plazma membranı (lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, fagositlerde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz, lipit peroksidasyonu), oksidatif stres etkenleri (iskemi, travma)'dir (100).

Mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon sırasında ATP üretimi için moleküler oksijen suya dönüşür. Ancak O_2^- 'nin %1-5'i bu yoldan ayrılarak serbest oksijen radikallerinin oluştuğu biyokimyasal yollara katılır. Ayrıca iç mitokondrial membranda yer alan elektron transport enzim kompleksi H_2O_2 üretir (101).

Reperfüzyon esnasında KO tarafından hipoksantin'den ürik asit oluşurken O_2^- meydana gelir, araşidonik asit metabolitlerinden LT-B4 ise nötrofillerden H_2O_2 oluşmasına neden olur (102).

Reperfüzyonun başlamasıyla dokuya gelen oksijenin yaklaşık %70'i nötrofillerin membranında bulunan ve normalde inaktif olan NADPH bağımlı oksidaz tarafından O_2^- 'ye dönüşür. O_2^- 'nin dismutasyonu sonucu oluşan H_2O_2 MPO'nun katalizörlüğünde klor, iyot ve brom ile tepkimeye girerek kuvvetli oksidan özellikte olan hipoklorik asit (HOCl), hipoyodik asit (HOI) ve hipobromik asit (HoBr)'i meydana getirir (99).

2.Serbest radikallerin etkileri:

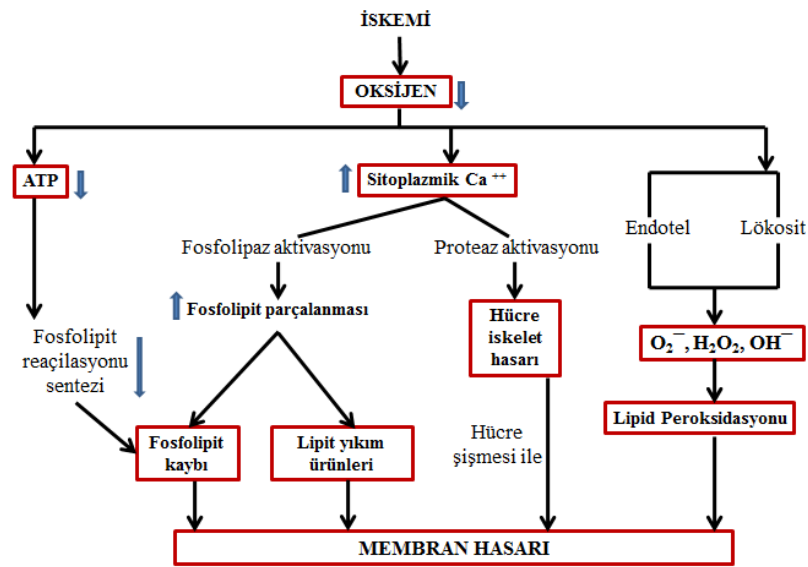
Serbest radikaller; karbonhidratlar, proteinler, lipitler, serbest amino asitler, lipoproteinler, nükleik asitler ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere

organizmadaki neredeyse tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerek geri dönüşümlü veya dönüşümsüz etkiler meydana getirir. Ancak lipitler serbest radikal hasarından en fazla etkilenen yapılardır (103).

Serbest radikaller plazma ve organel membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile reaksiyona girer ve peroksidasyona neden olur. Lipit peroksidasyonu, serbest radikalın çoklu doymamış yağ asidinden hidrojen atomu uzaklaştırmasıyla başlar. Oluşan lipit radikali oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksit radikalini oluşturur. Lipit peroksit membrandaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girip yeni lipit radikali oluşumuna neden olurken, açığa çıkan hidrojen atomunu alarak lipit hidroperoksit'e dönüşür. Lipit peroksitler de malondialdehit (MDA), 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşür (103, 104).

Serbest radikaller bazı aminoasitlerle reaksiyona girerek enzimleri etkisiz hale getirip nonfonksiyone proteinlerin meydana gelmesine neden olur. Özellikle serbest radikallerin modifikasyonuna duyarlı olan enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinleri, protein oksidasyonu ile önemli hücresel ve membran fonksiyonlarını kaybetmektedirler (105).

Aktive nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 ise membranlardan geçerek hücre çekirdeğine ulaşır DNA zararlanmasına ve sonuçta da hücre disfonksiyonuna ve ölümüne yol açabilir (107) (Şekil 9).



Şekil 9. İskemi sonucu membran hasar mekanizmaları (107)

3. Antioksidan savunma sistemi:

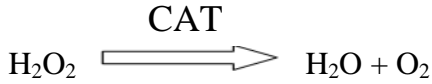
Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarı önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak için organizmada gelişmiş antioksidan savunma sistemleri vardır. Bu sistemler enzimatik ve nonenzimatik endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı olarak iki şekilde bulunur (105).

a. Enzimatik endojen antioksidanlar:

SOD, katalaz, GSH-Px, glutatyon S-transferaz, glutatyon redüktaz (GSH-R) ve mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi bu grupta yer alan enzimlerdir (94).

Sitoplazmada, mitokondride ve ekstrasellüler sıvıda bulunan SOD, O_2^- 'nin H_2O_2 'ye dismutasyon hızını artıran antioksidan enzimdir. O_2^- 'nin azalması, H_2O_2 'nin Haber Weiss reaksiyonuyla OH^- oluşturmasını engellemiş olur (96).

Çoğunluğu peroksizomlarda bulunan katalaz, H_2O_2 'yi su ve oksijen'e dönüştürerek OH^- oluşumunu önler (106).



Glutatyon sistemi, oksidatif hasarın azaltılmasında rol oynayan, serbest radikallerin hücre içinde detoksifikasyonunu sağlayan ve lipid peroksidasyonunu engelleyen en önemli endojen mekanizmalardandır. GSH-Px; H_2O_2 'yi suya, lipid hidroperoksitleri alkol ve suya dönüştürür (107).



Okside GSH, NADPH varlığında GSH-R tarafından tekrar GSH'a indirgenir (90).



b.Enzimatik olmayan endojen antioksidanlar:

Melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, sistein, GSH, metiyonin, urat, laktoferrin, albümin bu grupta yer alan endojen antioksidanlardır (89).

c.Vitamin eksojen antioksidanlar:

α -tokoferol (vitamin E), β -karoten (vitamin A), askorbik asit (vitamin C), folik asit yanı sıra bazı ilaçlar ve gıda antioksidanları bu grupta yer alır (90).

d.İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar:

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar), rekombinant süperoksit dismutaz, trolox-C (vitamin E analogu), endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin), nötrofil adezyon inhibitörleri, sitokinler (TNF ve IL-1) barbitüratlar ve demir şelatörleri (90).

OVER İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI

Torsiyone olan overlerde detorsiyondan sonra reperfüzyona bağlı olarak lokal ve sistemik birtakım etkiler ortaya çıkmaktadır. Reperfüzyona bağlı nötrofillerden kaynaklanan adezyon moleküllerinin aktivasyonu, inflamatuvar moleküllerin salınımı, reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri oluşumu gibi birçok hücre için zararlı moleküller ve durumlar oluşmaktadır. Ortaya çıkan bu radikaller sürekli ve daha

fazla üretilerek endojen antioksidan enzimleri bloke eder ve hücrenin hasarlanmasını artırır (89,90). Reperfüzyon sırasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri ve bunların toksik metabolitleri artarak DNA ve hücre hasarına, hücresel ve mitokondrial membranlarda lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Bu nedenle overde doku I/R sırasında serbest radikaller ve sitokinlerin salınımı, nötrofil ve trombosit aktivasyonu, nitrik oksit salınımı ve apoptozis gerçekleşir. Ayrıca over torsiyonunda kan akımının azalmasına bağlı olarak laktik asit ve hipoksantin artmasıyla ATP yıkımı ve lipid peroksidasyonu olur.

MDA ile lipid peroksidasyonu ve dolayısıyla oksidan status bakılabilirken, SOD ve GSH ile antioksidan status ölçülür. Fizyolojik durumlarda antioksidan mekanizmalar over dokusunu iske mi ve reperfüzyona karşı koruyabilirken, overyan torsiyon/detorsiyon durumunda bu maddelerin yapımı aşırı arttığı için antioksidan kapasite artmasına rağmen yetersiz kalabilmektedir (108).

Histopatolojik olarak ise overde foliküler hücre (granüloza) dejenerasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji, inflamasyon ve doku kaybı olabilmektedir (108).

GHRELİN

Ghrelın, başlangıçta, enerji dengesinin endojen bir düzenleyicisi, yağlama, gıda alımı ve hipofiz-gonadal eksen üzerinde etki eden ve mideden izole edilen bir peptit hormonu iken yeni tanımlanan bir özelliği de büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHSR-1a) için endojen bir ligand olmasıdır (109).

Son dönemlerde literatür de gözlenen ghrelinin antioksidan özelliklere sahip olduğudur (108, 111).

İnsan endotel hücrelerinde ghrelın reseptörü ekspresyonu belgelendiği için diğer peptidlerden farklı olarak endotelial fonksiyon üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmaktadır (110). Yapılan bir çalışmada insan önkolun da ghrelinin intraarteryal infüzyonu, GH, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -I veya nitrik oksit (NO) / cGMP salınımının aracılık etmediği vazodilatasyona neden oldu. Başka bir çalışmada insan internal meme arter halkalarında endotelin (ET)-1'e karşı vazokonstrüktör tepkileri, doğrudan vazodilatatör etkisini doğrularak ghrelın

tarafından azaltıldı. Böylece hücre ve endotel apoptozusu engellendi. Bu in-vitro ve in-vivo bulguları desteklemek için, son zamanlarda çalışmalar, hem sistemik [intravenöz (i.v.)] hem de santral (intraserebroventriküler) ghrelin uygulamasının (mean arterial pressure) MAP'ı azalttığını ve bilinçli tavşanlardaki sempatik aktiviteyi baskıladığını da yinelemiştir (111).

AMP ile aktive olan protein kinaz ve fosfoinositid 3-kinaz / Akt sinyal yolunun Ghrelin / GHSR-1a aracılı aktivasyonu MI'dan sonra kardiyak yeniden modellemede rol oynayan iyi bilinen faktörlerdir. Ortaya çıkan kanıtlar, sıçanlarda ve insanlarda miyokard enfarktüsünden (MI) sonra kalp yetersizliğinde GHSR-1a ekspresyonunun arttığını göstermektedir (112, 113).

Hamile kadınlarda da sistemik kan basıncı için ghrelin ve plazma konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon bildirildi (113).

Başka bir çalışmada ghrelin ile tedavi edildikten sonra, reperfüzyondan sonra 7 gün içinde spermatozoidlerde BAX'e karşı immünoreaktif hücrelerin popülasyonu, torsiyon / detordasyon-salin uygulanan hayvanlara kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Ghrelin uygulaması, tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla testiküler tümör nekrozları faktör-a ve interlökin-6 seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır, ancak interlökin-1 β seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır (114).

Bu çalışmada ghrelinin torsiyone over ratlarındaki iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkilerini araştırmak istedik. Ghrelin bu koruyucu etkilerini kardiyak iskemi, intestinal iskemi, beyin iskemisi ve testis torsiyonu gibi çeşitli deneysel çalışmalarda göstermiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Nisan 2018'de Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 200-240 gr arasında değişen 30 adet Wistar-Albino cinsi sağlıklı erişkin gebe olmayan dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar sabit oda sıcaklığında ve nem ortamında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında, kafeste beslendiler. Deney öncesi herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmedi.

Tüm işlemler genel anestezi altında ve steril koşullarda gerçekleştirildi. Genel anestezi amacıyla her bir sıçana 45mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10mg/kg dozunda xylazine hidroklorür (Alfazyne %2, Ege Vet, Türkiye) intramüsküler olarak uygulandı.

30 adet sıçan, her grupta 10 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı:

Sham Grubu (S): Bu grupta bazal değerleri elde etmek amacı ile, hiçbir işlem yapılmadan laparotomi yapılarak uterus ve adneksler görüldükten sonra karın kapatıldı ve 2 saat sonra relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı. Ratlar sakrifiye edildi.

Torsiyon/Detorsiyon grubu (K): Laparotomi yapılarak bilateral adneks ve overin kanlanmaları kornu uterilerinin proksimallerine klips uygulanarak engellendi. 2 saat sonra relaparotomi yapılarak klips alınarak detorsiyon işlemi yapıldı. Detorsiyondan 2 saat sonra tekrar relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı. Ratlar sakrifiye edildi.

Torsiyon/Detorsiyon ve Ghrelin grubu (G): Laparotomi yapılarak bilateral adneks ve overin kanlanmaları kornu uterilerinin proksimallerine klips uygulanarak kan akımı engellendi. 2 saat sonra relaparotomi yapılarak klips alınarak detorsiyon işlemi yapıldı ve 8 nmol/kg ghrelin her bir rata intraperitoneal uygulandı. Ardından karın kapatıldı. Detorsiyon ve ghrelin uygulamasından 2 saat sonra tekrar relaparotomi yapılarak bilateral overler çıkarıldı. Ratlar sakrifiye edildi.

DENEYSSEL ÇALIŞMA MODELİ

Tüm ratlar anestezi uygulamasından sonra operasyon masasına sabitlenerek supin pozisyonunda, karın cildi traş edilmeden povidon-iyot ile temizlendikten sonra abdomen 2 cm'lik alt orta hat insizyonu ile açıldı.



Şekil 10. Ratlarda deneysel over torsiyonu

Bilateral over ve adneksler açığa çıkarılarak deneysel ovaryan torsiyon yapmak için, bilateral adneks ve overin kanlanmaları kornu uterilerinin proksimallerine klips uygulanarak engellendi. Detorsiyon yapılacak gruplarda karın yeniden açılarak klipsler alındıktan sonra eski konumuna getirilip 2 saatliğine karın yeniden kapatıldı.

Ratları hipotermiden korumak için çalışma süresince operasyon masası alttan ısıtıcı ve üstten bir lamba ile ısıtıldı. Bekleme süreleri boyunca abdominal bölgedeki insizyon hattı 3/0 ipek sütür ile kapatıldı.

Tüm grupların işlemleri bittikten 2 saat sonra, kontrol grubu da dahil tüm hayvanlara anestezi uygulanarak relaparotomi yapılarak bilateral oofektomi yapılarak hayvanlar sakrifiye edildi.

Tüm gruplarda alınan sağ over histopatolojik değerlendirme için %10'luk formaldehid içinde saklanırken, sol over dokuda KO, GSH-Px, SOD, Katalaz ve MDA analizi için eppendorf tüplerine konarak -80 °C'de dondurularak saklandı.

HİSTOPATALOJİK DEĞERLENDİRME

Rat overleri, %10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süre ile fiksasyona bırakıldı. Rutin doku takip işlemini takiben hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı ve hematoksilen-eozin (H&E) ile boyandı. H&E ile boyalı kesitler, over I/R hasarı açısından ışık mikroskopik olarak incelendi ve semikantitatif olarak değerlendirildi.

Her bir over dokusu ödem, hemoraji, foliküler hücre hasarı ve vasküler konjesyon açısından; '0: hasar yok', '1:az hasarlı(hafif)', '2: orta hasarlı(ileri)', '3:şiddetli hasarlı(ciddi)' olarak sınıflandırıldı.

OVER DOKULARINDA MDA, KO, SOD, GSH-PX VE KATALAZ TAYİNİ

Dokular %20 (ağırlık/hacim) derişimde olacak şekilde serum fizyolojik kullanılarak homojenize edildi. Doku homojenatları 4000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatantlarda protein düzeyi Lowry yöntemiyle (115) belirlenerek tümünün protein konsantrasyonları eşitlendi ve oksidan/antioksidan parametreler çalışıldı.

Malondialdehit (MDA) düzeyi ve ksantin oksidaz (KO) enzim aktivitesi oksidan parametreler olarak ve süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz enzim aktiviteleri antioksidan parametreler olarak aşağıda belirtilen yöntemler kullanılarak çalışıldı.

MDA düzeyi ölçümü, MDA ile tiyobarbiturik asitin oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda verdiği absorbansın spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanan yöntemle yapıldı (116). SOD enzim aktivitesinin ölçümünde, temeli ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan süperoksit radikalinin SOD enziminin ortadan kaldırılamadığında reaksiyon ortamında bulunan nitroblue

tetrazolium (NBT) bileşiminin indirgenmesi esasına dayanan yöntem kullanıldı (117). GSH-Px enzim aktivitesi ölçümünde kullanılan spektrofotometrik yöntem, GSH (indirgenmiş glutatyon) ile hidrojen peroksitin (H_2O_2) GSH-Px enziminin etkisiyle su ve GSSG'ye (yükseltgenmiş glutatyon) dönüşümünü izleyen basamakta, GSH redüktaz enziminin NADPH oksidasyonunu oluşturan GSSG miktarına bağlı olarak gerçekleştirilmesi temeline dayanmakta ve NADPH miktarındaki değişim izlenmektedir (118). Katalaz aktivitesi, H_2O_2 'nin 240 nm dalga boyunda verdiği absorbans değerinin katalaz enziminin katalizlediği reaksiyon sırasında azalma göstermesi ve bu azalmanın spektrofotometrik olarak izlenmesi temeline dayanan yöntem kullanılarak çalışıldı (119). KO enzim aktivitesi ölçümünde ksantinden ürik asit oluşumunun 293 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi temeline dayanan yöntem kullanıldı (120).

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizi SPSS programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Doku örneklerinden elde edilen biyokimyasal sonuçlar, ortanca değer (min-maks) ile ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıkların test edilmesi amacıyla Kruskal Wallis, Mann Whitney U ve Ki Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirilen çalışmaya toplam 30 adet gebe olmayan dişi rat dahil edildi ve tüm denekler çalışmayı tamamladı.

OVER DOKUSUNDA BİYOKİMYASAL ANALİZLER

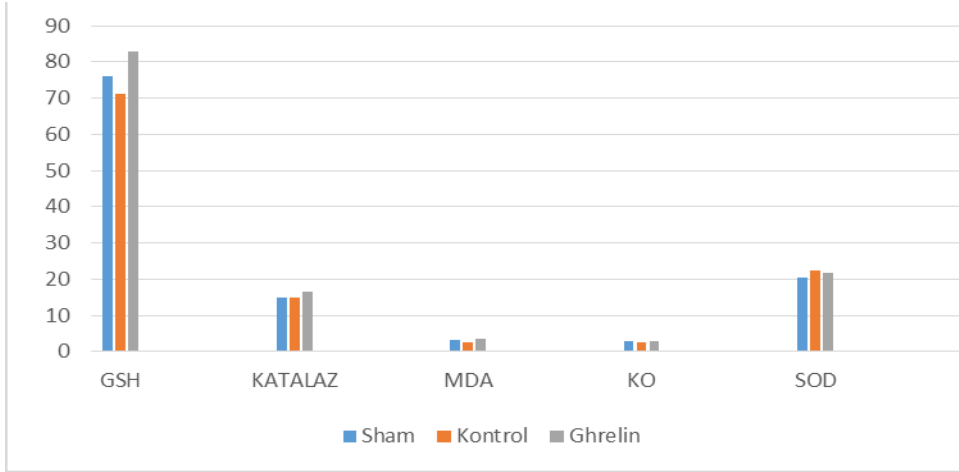
Tablo 1. Deney gruplarına ait hayvanların over dokularının biokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması

	Sham	Kontrol	Ghreltin	P value*
GSH (mIU/mg)	76,0560 (43,94-122,79)	70,9860 (57,47-101,41)	82,8170 (50,70-101,41)	0,454
KATALAZ (IU/mg)	14,9495 (9,28-21,42)	14,9495 (10,31-18,56)	16,4960 (9,28-20,62)	0,593
MDA (nmol/mg)	3,01400 (1,647-5,112)	2,64100 (1,363-5,509)	3,49300 (2,158-5,907)	0,392
KO (mIU/mg)	2,8870 (2,04-3,48)	2,6230 (2,08-3,28)	2,7815 (2,54-3,66)	0,386
SOD (U/mg)	20,5385 (18,74-38,14)	22,2480 (21,01-22,54)	21,7115 (21,12-22,05)	0,024

*Kruskal Wallis.

GSH: Glutasyon S-Transferaz, MDA: Malondialdehit, KO: Ksantin oksidaz, SOD: Süperoksit dimutaz

Grupların biokimyasal hasar belirteçleri açısından karşılaştırılmasında SOD dışındaki belirteçler açısından anlamlı fark izlenmedi. SOD açısından kontrol grubu ile ghreltin grubunun karşılaştırılmasında iki grup arasında fark yoktu.



Şekil 11. Ghrelinin overlerdeki GSH, MDA,KO, SOD, Katalaz düzeyine etkisi Sham: Sham grubu; Kontrol: İskemi ve reperfüzyon grubu; Ghrelin: İskemi/reperfüzyon ve ghrelin grubu; GSH: Glutasyon S-Transferaz, MDA: Malondialdehit, KO: Ksantin oksidaz, SOD: Süperoksit dimutaz

OVER DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Tablo 2. Denei gruplarına ait hayvanların over dokularının histopatolojik değerlendirilmesi

ÖDEM	SHAM	KONTROL	G GRUBU	P değeri
Yok	8 (80%)	1 (10%)	9 (90%)	0,002
GRADE1	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)	
GRADE 2	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	
KONJESYON				
Yok	2 (20%)	0 (0%)	6 (60%)	0,003
Grade 1	7 (70%)	3 (30%)	4 (40%)	
Grade 2	1 (10%)	5 (50%)	0 (0%)	
Grade 3	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	
HEMORAJİ				
Yok	9 (90%)	0 (0%)	9 (90%)	<0,001
Grade 1	1 (10%)	8 (80%)	1 (10%)	
Grade 2	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	
Folikül Dejenarasyonu				
Yok	1 (10%)	0 (0%)	4 (40%)	0,004
Grade 1	9 (90%)	4 (40%)	6 (60%)	
Grade 2	0 (0%)	5 (50%)	0 (0%)	
Grade 3	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	

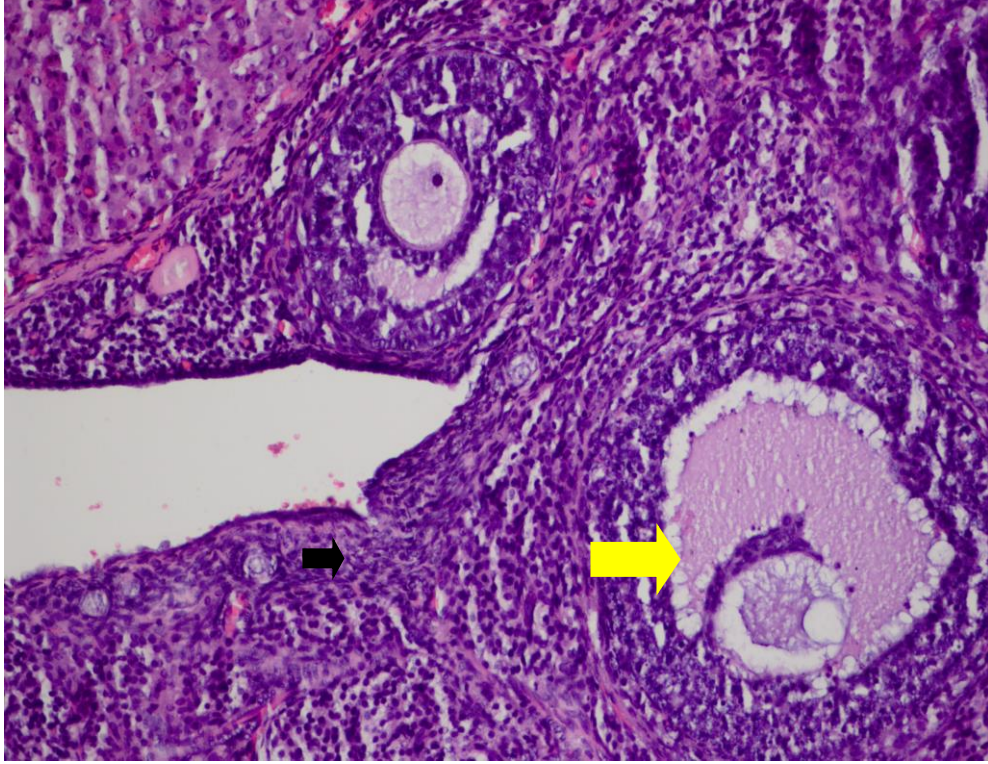
ortalama ± SS

Chi Kare

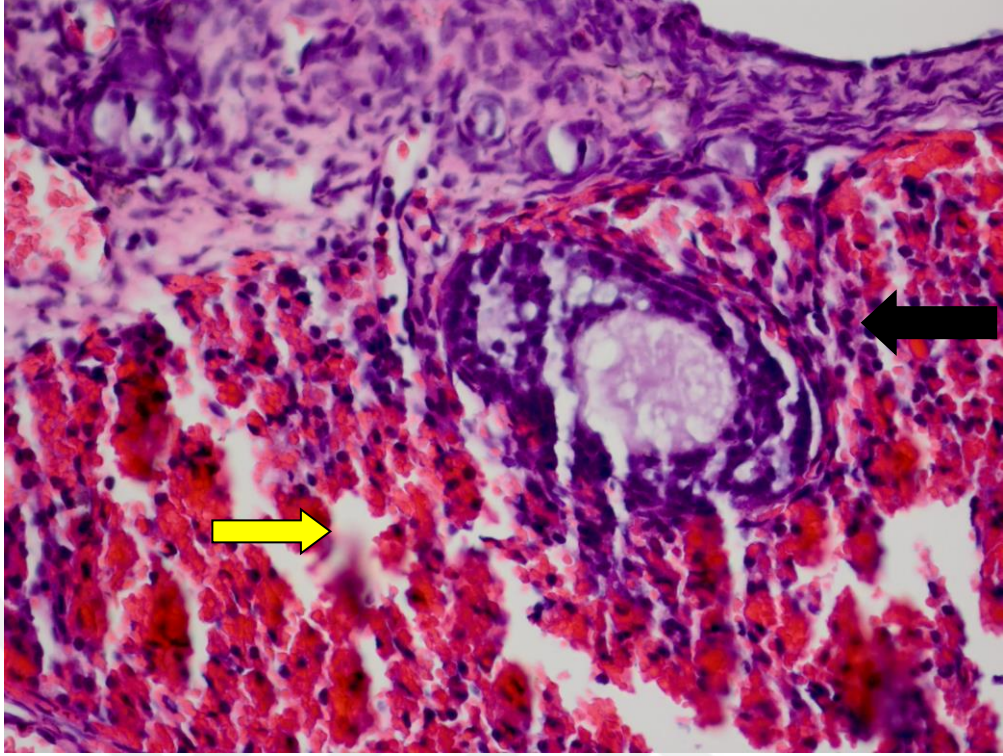
Grupların histolojik özelliklerinin karşılaştırılmasında araştırılan tüm histolojik özellikler açısından anlamlı fark izlendi ($p<0,05$).

Sham grubu ile ghrelin grubunun karşılaştırılmasında ödem, hemoraji, konjesyon ve foliküler dejenerasyonu açısından ise fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,531$; $p=0,148$; $p=0,763$; $p=0,121$).

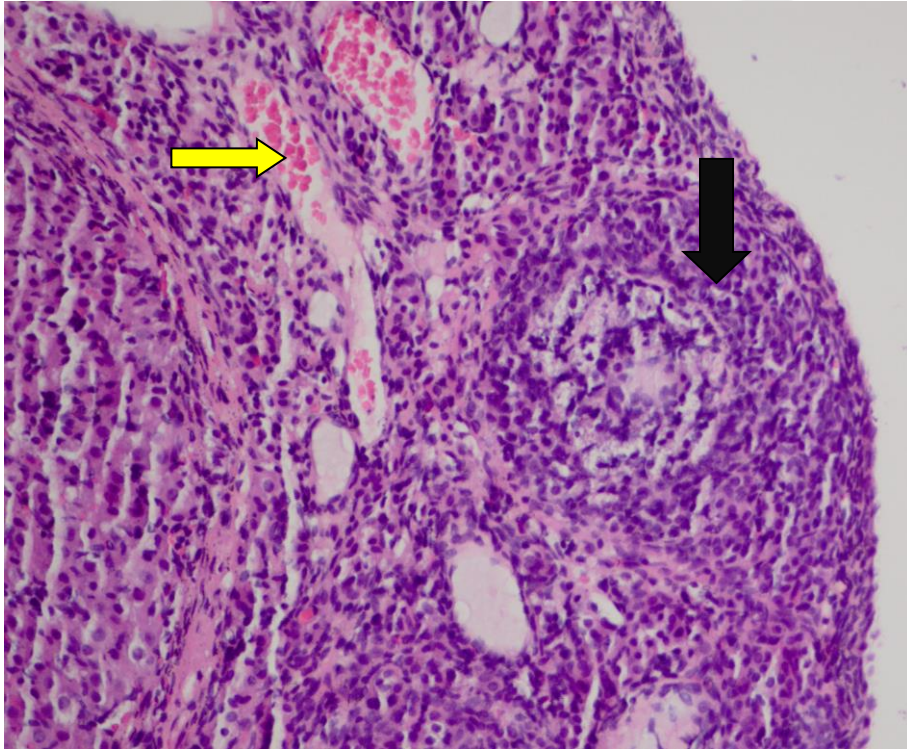
Kontrol grubu ile ghrelin grubu arasında ise fark vardı. Tüm histolojik belirteçler; ödem, kojesyon, hemoraji, folikül dejenerasyonu ghrelin grubunda daha az gelişmişti (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,004$; $p<0,001$; $p=0,015$).



Şekil 12. Normal graff follikül (sarı ok) ve primordial follikül(siyah ok) (ghrelin) (H&E boyaması, 200'lük büyütme)



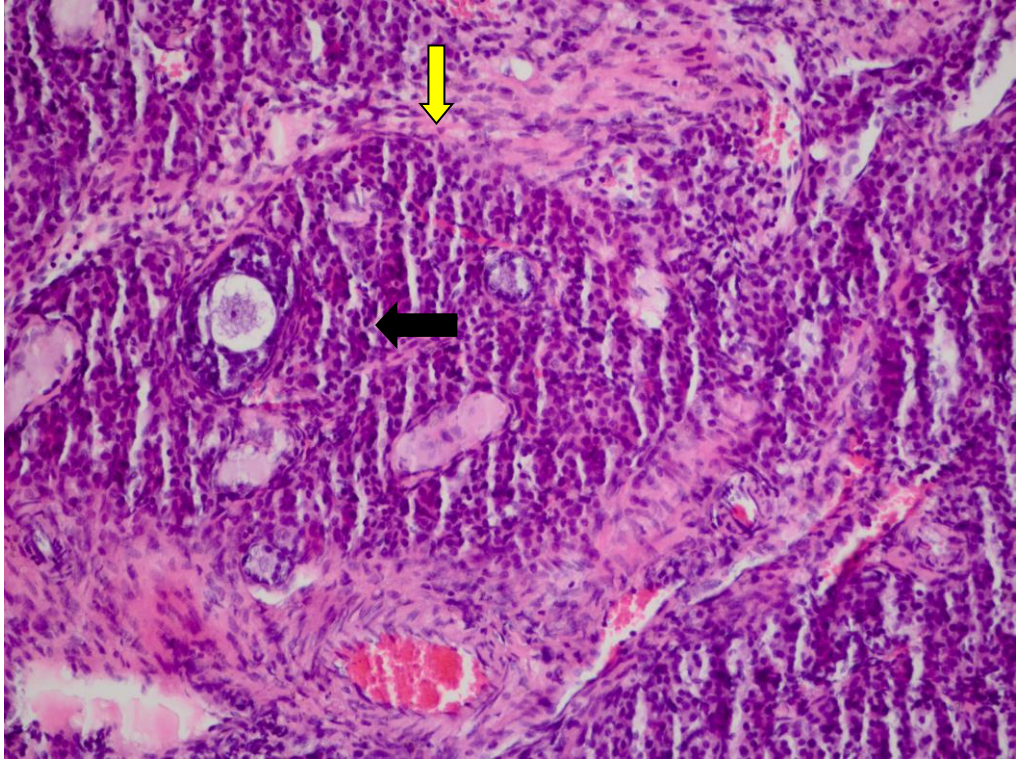
Şekil 13. (Sarı ok) Hemoraji, (siyah ok) follikül dejenerasyonu (sham) (H&E boyaması, 200'lük büyütme)



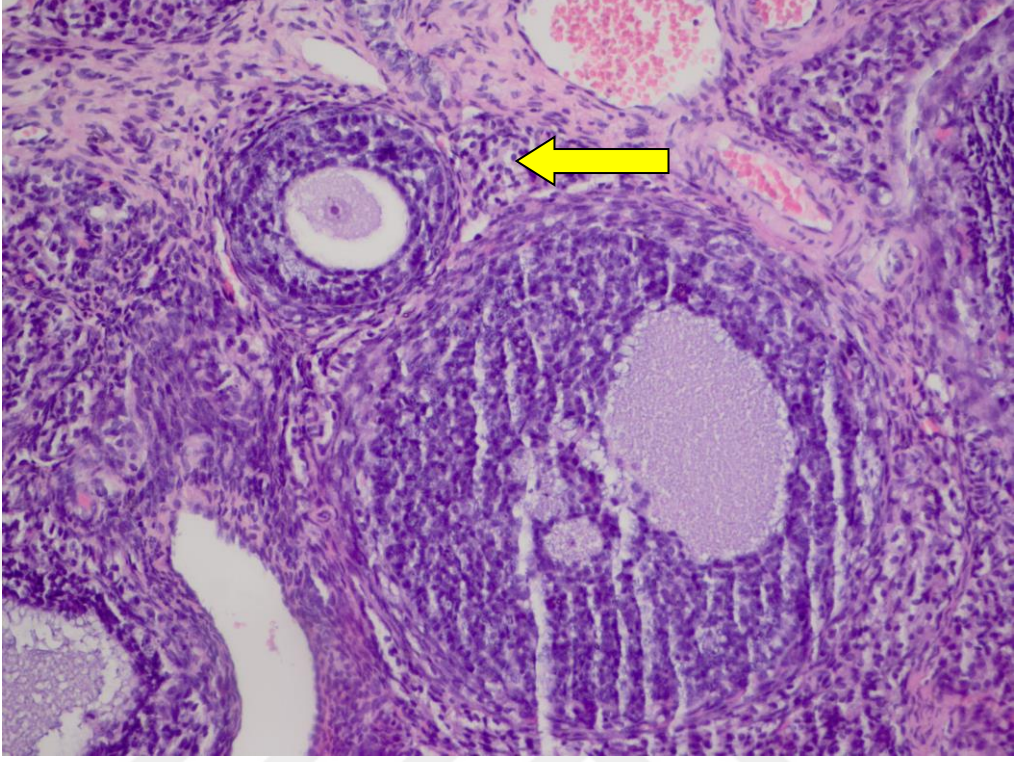
Şekil 14. Hiperemi (sarı ok), sekonder follikül dejenerasyonu (siyah ok) (kontrol) (H&E boyaması, 200'lük büyütme)



Şekil 15. Belirgin hiperemi (kontrol) (H&E boyaması, 100'lük büyütme)



Şekil 16. (Sarı ok) Fibrozis, (siyah ok) follikül dejenerasyonu (kontrol) (H&E boyaması, 200'lük büyütme)



Şekil 17. Graff follikül dejenerasyonu (kontrol) (H&E boyaması, 200'lük büyütme)

5.TARTIŞMA

Overin I/R hasarı; iskemi ve sonrasındaki reperfüzyon döneminde meydana gelen olaylar sonucu overin hücresel ve fonksiyonel olarak zarar görmesine neden olur. Over torsiyonunda meydana gelen bu I/R hasarını engellemek ya da bu hasardan korumak için literatürde birçok farklı madde ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Selenyum, C vitamini, erdostein, eritropoetin, vardenafil, curcumin, hidrojen zengin salin solüsyonu gibi maddeler ve hipotermik ortam iskemi öncesinde ve sonrasında kullanılmıştır. Bu deneysel çalışmada ratlarda oluşturulan ovarian I/R modelinde antioksidan özelliğinden yararlanarak literatürde ilk kez ghrelin kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda, over torsiyonu sıçan modelinde ghrelin kullanımı reperfüzyon hasarını histopatolojik olarak azalttığı gösterilmiş; ama biyokimyasal olarak azalttığı gösterilememiştir. Grupların biyokimyasal hasar belirteçleri açısından karşılaştırılmasında SOD dışındaki belirteçler açısından fark izlenmedi (p: 0.024). SOD açısından kontrol grubu ile ghrelin grubunun karşılaştırılmasında iki grup arasında fark yoktu. Histolojik inceleme de araştırılan tüm histolojik parametreler arasında anlamlı fark izlendi. Sham grubu ile ghrelin grubunun karşılaştırılmasında ödem, hemoraji, konjesyon ve foliküler dejenerasyon açısından ise fark izlenmedi buna karşı kontrol grubu ile ghrelin grubu arasında ise fark vardı. Ghrelin histolojik hasar bulgularını azaltmıştı.

Çalışmamız, ghrelinin over torsiyonundaki I/R hasarını azaltıp azaltmadığını araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ghrelinin kalp, karaciğer, böbrek, beyin, spinal kord ve ince bağırsakta reperfüzyon hasarını azalttığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen over torsiyonu için böyle bir çalışma yoktu. Bu nedenle, ghrelinin çalışmamızda reperfüzyon hasarı belirteçlerinin bir kısmında iyileşmelerini göstermenin önemli olduğunu düşünüyoruz. Nitekim hücre hasarının esas kanıtının histopatolojik olduğu düşünülürse ghrelinin over torsiyonu vakalarında umut verici olduğu da gayet açıktır (121).

Çalışmamız sıçan modeliyle sham, I/R ve ghrelin uygulanmış I/R gruplarını karşılaştırmak önemlidir, ancak sabit ghrelin dozu kullanıldığı için; farklı ghrelin

dozları test edilememiştir. Kullanılan ghrelin dozu önceki çalışmalar dikkate alınarak belirlenmiştir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, farklı dozlarda ghrelinin test edilmemesidir.

Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı da, testlerin ardından hayvanların üreme potansiyelinin değerlendirilememesidir. Kuşkusuz, over torsiyonuna yönelik herhangi bir tedavi, over fonksiyonunu korumayı ve over hasarını azaltarak; hormonal yeterliliği ve doğurganlığı korumayı amaçlamaktadır. Bu nedenle, tedavinin uzun vadeli etkilerini doğurganlık ve menopoz durumu gibi konuları da değerlendirmek önemlidir. Ancak bunu etik sebeplerle bir hayvan çalışması şeklinde yapmak oldukça zordur.

Over torsiyonunda, iskemiye bağlı hasarı önlemek için en önemli yapılacak şey erken cerrahi tedavidir. Ancak burada da ortaya çıkan sorun; cerrahi tedavi kan akışını iyileştirirken bir süre oksijensiz kalan dokularda reperfüzyon hasarına neden olur. İskemik bir dönemden sonra dolaşımın yeniden başlaması oksidatif hasara yol açabilir. Bu durum overde bulunan germ hücrelerine zarar verir. Azalan over rezervini düzeltmenin ise henüz bir yolu yok.

Literatürdeki birçok çalışma, over torsiyonu ve cerrahi tedaviyi takiben reperfüzyon hasarını azaltmanın yollarını araştırmıştır. Cerrahi tedaviden sonra birçok maddenin reperfüzyon hasarını azalttığı bulunmuştur. Bunlar ilioprost gibi kan akışını ve ayrıca edaravone gibi radikal temizlik ajanlarını arttıran ajanları içerir (15, 16). Bazı maddeler doğrudan reaktif oksijen radikallerini etkisiz hale getirerek hareket eder (17, 18). Bu çalışmaların hemen hepsi hayvan modellerinde yapılmıştır.

Ghrelin, hücreyi I/R hasarından çeşitli yollarla koruyabilir. TLR4, NLRP3 ve kaspaz-1 ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ederek, Akt-mTOR sinyal yolunu aktive ederek apoptozu inhibe ederek I/R hasarını azaltabilir. Birçok çalışma, ghrelinin çeşitli dokularda reperfüzyon hasarını azaltabildiğini göstermiştir. Örneğin, Wang Q ve arkadaşları 8nmol/kg ghrelinin TLR4 / NLRP3 sinyal yolu yoluyla oksidatif stres ve inflamasyonu inhibe ederek kalbi I/R hasarına karşı koruduğunu ve bununla birlikte miyokardiyal I/R hasarının tedavisi için yeni strateji ve hedef sağlayabileceği sonucuna varmışlardır (122). Zhang M ve arkadaşları 1 ml ghrelinin global serebral I/R sonrası hipokampal hasara karşı koruma sağladığını ve glutamik

asit/ γ -aminobütirik asit duyarlı nöron akışını düzenlediğini görmüşlerdir (123). Bukowczan J ve arkadaşları akut pankreatitte 8nmol/kg ghrelin tedavisi ile ödem, asiner hücrelerin vakuolizasyonu, kanamalar, asiner nekroz, bezin lökositik infiltrasyonu dahil olmak üzere pankreas hasarının morfolojik belirtilerinin iyileştiğini ve daha erken pankreas rejenerasyonunu sağladığını gösterdi. Bu etkilere, pankreatik kan akışında bir iyileşme, artmış DNA sentezi, azalmış proinflamatuvar interlökin-1 β serum seviyesi, düşük malondialdehid seviyeleri ve pankreatik dokuda artmış süperoksit dismutaz aktivitesi eşlik etmiştir (124). Qin Z ve arkadaşları spinal kord I/R hasarına ghrelinin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada; serum TNF- α seviyelerini düşürdüğünü ve omurilik MPO aktivitesinin down regülasyonunu iyileştirdiğini saptadı. Sıçan omuriliğindeki ghrelin reseptörlerinin (GHSR-1a) ekspresyonu I/R hasarı ile azaldı ve ghrelin ile arttı. Ghrelin ile tedavi edilen sıçanlarda daha büyük bcl-2, HSP27, HSP70 ve zayıflatılmış bax ifadesi gözlemlendi. Bu sonuçların, ghrelin uygulamasının, spinal I/R hasarını önleyebileceğini düşündürdü. Ayrıca, sıçanlarda nörolojik fonksiyonun düzelmesi, ghrelin tedavisinden sonra artmıştı (125). Tüm bu çalışma sonuçları, ghrelinin over torsiyonu için tedaviyi takiben reperfüzyon hasarını azaltabileceğini öne sürerken, bizim çalışmamızda da biyokimyasal olarak anlamlı bir etki görülmemiş ancak histopatolojik olarak anlamlı bir koruyucu etki gözlenmiştir.

Her doku, iskemi/reperfüzyona farklı yanıt verebilir çünkü dokunun cevabı, iskeminin şiddetine ve dokunun kendini iyileştirme yeteneğine bağlıdır. Glukoz / glikojen tortularının çok düşük olduğu ve metabolik talebin yüksek olduğu beyin gibi dokuların iskemiye daha şiddetli cevap vermesi beklenebilir. Diğer taraftan ise iskelette I/R hasarına yanıt daha iyidir. Dokunun yanıtını belirleyen bir başka faktör de koruyucu antioksidan mekanizmalarıdır. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi azaltılmış antioksidan seviyeleri iskemi/reperfüzyon hasarını alevlendirebilir. Over dokusunun diğer dokulardan çok farklı olması da iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı daha savunmasız hale getirebilir.

Literatürde ghrelin I/R hasarını azalttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, farklı etkilere sahip olduklarını bildiren çalışmalar vardır. Ghrelin'in submaksimal dozunun gonadotropinlerin diurnal sekresyonuna etkisini araştıran bir çalışmada döngünün foliküler fazı boyunca diurnal gonadotropin sekresyonu üzerine

ghrelinin farklı bir etkisini göstermektedir (126). Başka bir çalışmada santral ghrelinin sempatik sinir aktivitesini inhibe ederek kardiyoprotektif etkisi olmasına rağmen santral ghrelinin kardiyak vagal siniri aktive ettiği gösterilmiştir (127). Başka bir hipotez aşamasında olan durum ise ghrelinin, eritropoetinden bağımsız bir şekilde polisitemiyi indükleyebileceğini göstermektedir (128).

Sonuç olarak, çalışmamızda, ghrelinin over torsiyonundaki I/R hasarını histopatolojik olarak azalttığı, biyokimyasal olarak azaltmadığı tespit edildi. Ghrelin ile tedavi edilen olgularda histopatolojik olarak anlamlı iyileşme görüldü. Bu nedenle, over torsiyonu olguları için, ghrelin kullanımı koruyucu bir etkiye sahip görünmektedir. Bu sonuçların desteklenip desteklenmediğini görmek için daha fazla çalışma gereklidir.

6.SONUÇLAR

Ratlarda over torsiyonunda intraperitoneal ghrelin uygulamasının iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine etkileri aşağıdaki gibidir:

- 1) Biyokimyasal olarak kontrol sham ve ghrelin grubunda anlamlı fark izlenmemiştir.
- 2) Histopatolojik olarak ödem, foliküler hücre dejenerasyonu, vasküler konjesyon ve hemoraji parametreleri ghrelin tedavisi ile azalmıştır ($p<0.05$).



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0044

19.12.2017

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Ratta Over torsiyonunda intraperitoneal ghrelin uygulamasının iskemik reperfüzyon hasarına etkisi.

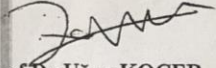
SORUMLU ARAŞTIRMACI : Dr. Yetkin KARASU. Tıpta Uzmanlık Tezi

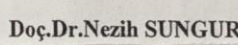
T.C. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi **Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**
(Dr. Elçin Aydın Erener, Dr. Yetkin Karasu, Dr. Gülay Taktakoğlu, Dr. Çiğdem Fiadan, Dr. Erdinç Devrim, Dr. Muzafer Çaydere, Dr. Sema Hücümenoğlu)

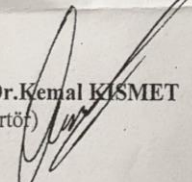
ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

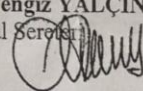
KARAR:

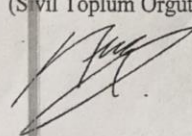
508. Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleeri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

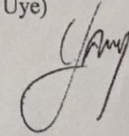

Prof. Dr. Uğur KOÇER


Doç. Dr. Nezh SUGUR


Doç. Dr. Kemal KISMET
(Raportör)


Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN
(Raportör ve Kurul Sekreteri)


Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)


Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Dr. Elçin AYDIN ERENER
DEĞERLENDİRME

1-Tez Başlığı/Konusu:	Uygundur Ratta over torsiyonun Intrapertoneal ghrelin uygulamasının İskemik reperfüzyon hasarına etkisi,
2-Araştırma sorusu:	Uygundur Çalışmalarla ghrelinin oksidatif hasarı azaltabildiği ve antioksidan özellikleri olduğu görülmüştür. Bir rat deneyi ile bu etki over torsiyonunda var mıdır?
3-Araştırmanın amacı:	Uygundur Ghrelinin oksidatif hasarı azaltabildiği ve antioksidan özellikleri olduğu yapılan çalışmalar ile görülmüştür. Yaptığımız çalışmada amacımız bir rat deneyi ile bu etkinin over torsiyonunda olup olmadığını araştırmaktır.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Uygundur
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygundur
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Uygundur
7-Araştırmanın etrü ve tasarımı:	Uygundur (Prospektif Çalışma)
8- Araştırma hipotezi:	Uygundur
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Uygundur
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Uygundur
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklanması:	Araştırmanın bilime katkısı vardır
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	
Hakemin kararı	(<input checked="" type="checkbox"/>) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirilmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR İstanbul Kavmi Sultan Süleyman SUAM 22.12.2017

*Bilgiyaar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

KAYNAKLAR

1. Rock JA, and J.D. Thomson Surgery for benign disease of the ovary: operative gynecology, 9th ed, 648–649. Philadelphia: Lippincott Raven. 2003.
2. Hibbard LT. Adnexal torsion. American journal of obstetrics and gynecology. 1985;152(4):456-61.
3. Barbara Hoffman JS, Joseph Schaffer, Lisa Halvorson, Karen Bradshaw, F. Cunningham. Williams Gynecology. 2012.
4. Kazez A, Ozel SK, Akpolat N, Goksu M. The efficacy of conservative treatment for late term ovarian torsion. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2007;17(2):110-4.
5. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. Annals of emergency medicine. 2001;38(2):156-9.
6. Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, et al. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. Human reproduction. 1998;13(10):2823-7.
7. Halladin NL. Oxidative and inflammatory biomarkers of ischemia and reperfusion injuries. Danish medical journal. 2015;62(4):B5054.
8. Paller MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research. 1994;42(4):632-9.
9. ŞENER G, BÇY. İskemi Reperfüzyon Hasarı.
10. Ji Q, Hui K, Zhang L, Sun X, Li W, Duan M. The effect of hydrogen-rich saline on the brain of rats with transient ischemia. The Journal of surgical research. 2011;168(1):e95-101.
11. Kurman RJ, Hedrick Ellenson, Lora, Ronnett, Brigitte M. . Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 2011.
12. PB C. Clement PB. Histology of the Ovary. In Sternberg SS (ed): Histology for pathologists, 2nd ed. Lippincott-Raven, New York,1997, pp 929-959. 2nd ed Lippincott-Raven. 1997.
13. AC B. Sadler TW. Langman's Medical Embriyoloji. Palme Yayıncılık. 2005.
14. RG. G. Oogenesis as a foundation for embryogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2002

15. Karabulut AK (Ed: Çiçek NM AC, Çelik Ç, Haberal A) Karabulut AK. Kadın genital sistemi anatomisi. güneş kitabevi. 2006.
16. K M. Moore K. The developing human. Clinically oriented embryology. WB Saunders Company, Philadelphia, 3 rd ed.,
17. CP. C. Crum CP. The Female Genital Tract. In: Cotran RS, editor. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p.1036-1037. 6th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999.
18. Mülazımoğlu SB IT, Aslan S. Ratlarda üreme. Journal of clinical and Analytical Medicine, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji ABD, Ankara, Türkiye, 2011. 2011.
19. AG. B. Deneklerin histolojik özellikleri bunların deneysel çalışmalarda sınırlayıcı yönleri . Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2010; 1-6. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2010.
20. Boubekri A G-ST, Khammar F, Exbrayat J-M. . Boubekri A, Gernigon-Spychalowicz T, Khammar F, Exbrayat J-M. Histological and immunohistological aspects of the ovarian cycle of the algerian wild sand rat, *Psammomys obesus* Cretzschmar, 1828. Folia Histochemica Et Cytobiologica, 2007; Vol.45: 41-49. 2007.
21. Junquera LC CJ, Kelley RO. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Dişi Üreme Sistemi. Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005; 431-448. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2005.
22. Mazaud S, Guigon CJ, Lozach A, Coudouel N, Forest MG, 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;143(12):4775-87.
23. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocrine reviews. 2000;21(2):200-14.
24. Gaytan F, Morales C, Bellido C, Aguilar E, Sanchez-Criado JE. Ovarian follicle macrophages: is follicular atresia in the immature rat a macrophage-mediated event? Biology of reproduction. 1998;58(1):52-9.
25. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2010;150(1):8-12.
26. Engine AKFAICEMI. Anesthesia Key Fastest Anesthesia & Intensive Care & Emergency Medicine Insight Engine. 2017.

27. Asfour V, Varma R, Menon P. Clinical risk factors for ovarian torsion. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;35(7):721-5.
28. Varras M, Tsikini A, Polyzos D, Samara C, Hadjopoulos G, Akrivis C. Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2004;31(1):34-8.
29. Beaunoyer M, Chapdelaine J, Bouchard S, Ouimet A. Asynchronous bilateral ovarian torsion. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(5):746-9.
30. Bider D, Mashiach S, Dulitzky M, Kokia E, Lipitz S, Ben-Rafael Z. Clinical, surgical and pathologic findings of adnexal torsion in pregnant and nonpregnant women. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1991;173(5):363-6.
31. Sommerville M, Grimes DA, Koonings PP, Campbell K. Ovarian neoplasms and the risk of adnexal torsion. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(2):577-8.
32. Rody A, Jackisch C, Klockenbusch W, Heinig J, Coenen-Worch V, Schneider HP. The conservative management of adnexal torsion--a case-report and review of the literature. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2002;101(1):83-6.
33. Argenta PA, Yeagley TJ, Ott G, Sondheimer SJ. Torsion of the uterine adnexa. Pathologic correlations and current management trends. *The Journal of reproductive medicine*. 2000;45(10):831-6.
34. 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. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2004;31(3):235-8.
35. 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. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2001;14(4):274-7.
36. H. Nursun Ozcan¹ SB, Saniye Ekinci², Altan Gunes. Imaging Findings of Fetal-Neonatal Ovarian Cysts Complicated With Ovarian Torsion and Autoamputation. *AJR*. 2015.
37. Fitzhugh VA, Shaikh JR, Heller DS. Adnexal torsion leading to death of an infant. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2008;21(5):295-7.
38. Tsai HC, Kuo TN, Chung MT, Lin MY, Kang CY, Tsai YC. Acute abdomen in early pregnancy due to ovarian torsion following successful in vitro fertilization treatment. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2015;54(4):438-41.

39. Pena JE, Ufberg D, Cooney N, Denis AL. Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertility and sterility*. 2000;73(5):1047-50.
40. Baker TE, Copas PR. Adnexal torsion. A clinical dilemma. *The Journal of reproductive medicine*. 1995;40(6):447-9.
41. Ashwal E, Krissi H, Hirsch L, Less S, Eitan R, Peled Y. Presentation, Diagnosis, and Treatment of Ovarian Torsion in Premenarchal Girls. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(6):526-9.
42. Lomano JM, Trelford JD, Ullery JC. Torsion of the uterine adnexa causing an acute abdomen. *Obstetrics and gynecology*. 1970;35(2):221-5.
43. Swenson DW, Lourenco AP, Beaudoin FL, Grand DJ, Killelea AG, McGregor AJ. Ovarian torsion: Case-control study comparing the sensitivity and specificity of ultrasonography and computed tomography for diagnosis in the emergency department. *European journal of radiology*. 2014;83(4):733-8.
44. Oelsner G, Bider D, Goldenberg M, Admon D, Mashiach S. Long-term follow-up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. *Fertility and sterility*. 1993;60(6):976-9.
45. Poonai N, Poonai C, Lim R, Lynch T. Pediatric ovarian torsion: case series and review of the literature. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2013;56(2):103-8.
46. BAŞOĞUL Immieknö. Gebelik Ve Adneksial Torsiyon (Olgu Sunumu). *Ege Tıp Dergisi*. 2000.
47. Huang CS, Luo CC, Chao HC, Chu SM, Yu YJ, Yen JB. The presentation of asymptomatic palpable movable mass in female inguinal hernia. *European journal of pediatrics*. 2003;162(7-8):493-5.
48. Merriman TE, Auldism AW. Ovarian torsion in inguinal hernias. *Pediatric surgery international*. 2000;16(5-6):383-5.
49. Guven S, Kart C, Guvendag Guven ES, Cetin EC, Mentese A. Is the measurement of serum ischemia-modified albumin the best test to diagnose ovarian torsion? *Gynecologic and obstetric investigation*. 2015;79(4):269-75.
50. Yilmaz M, Cimilli G, Saritemur M, Demircan F, Isaoglu U, Kisaoglu A, et al. Diagnostic Accuracy of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Red Cell Distribution Width and Platelet Distribution Width in Ovarian Torsion. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(2):218-22.

51. Bakacak M, Kostu B, Ercan O, Bostanci MS, Kiran G, Aral M, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a novel marker in early diagnosis of ovarian torsion: an experimental study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;291(1):99-104.
52. Akman L, Erbas O, Terek MC, Aktug H, Taskiran D, Askar N. The long pentraxin-3 is a useful marker for diagnosis of ovarian torsion: An experimental rat model. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(3):399-402.
53. Jaffe T, Thompson WM. Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics. *Radiology*. 2015;275(3):651-63.
54. Stein A, Kirchner J, Jacobi V. [Teratoma of the mediastinum--detection in conventional imaging and CT]. *Aktuelle Radiologie*. 1997;7(2):96-7.
55. Lourenco AP, Swenson D, Tubbs RJ, Lazarus E. Ovarian and tubal torsion: imaging findings on US, CT, and MRI. *Emergency radiology*. 2014;21(2):179-87.
56. Moravec WD, Angerman NS, Reale FR, Hajj SN. Torsion of the uterine adnexa: A clinicopathologic correlation. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1980;18(1):7-14.
57. Graif M, Shalev J, Strauss S, Engelberg S, Mashiach S, Itzchak Y. Torsion of the ovary: sonographic features. *AJR American journal of roentgenology*. 1984;143(6):1331-4.
58. Albayram F, Hamper UM. Ovarian and adnexal torsion: spectrum of sonographic findings with pathologic correlation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(10):1083-9.
59. Chang HC, Bhatt S, Dogra VS. Pearls and pitfalls in diagnosis of ovarian torsion. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(5):1355-68.
60. Hasson J, Tsafirir Z, Azem F, Bar-On S, Almog B, Mashiach R, et al. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(6):536 e1-6.
61. Mert Koroğlu MY, Bahattin Baykal, Harun Yıldıız,, Ahmet Yeşildağ OO. MRI in the Diagnosis of Ovarian Torsion in a Pregnant Patient. *dergipark*. 2009.
62. Lee EJ, Kwon HC, Joo HJ, Suh JH, Fleischer AC. Diagnosis of ovarian torsion with color Doppler sonography: depiction of twisted vascular pedicle. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1998;17(2):83-9.

63. Valsky DV, Esh-Broder E, Cohen SM, Lipschuetz M, Yagel S. Added value of the gray-scale whirlpool sign in the diagnosis of adnexal torsion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(5):630-4.
64. Navve D, Hershkovitz R, Zetounie E, Klein Z, Tepper R. Medial or lateral location of the whirlpool sign in adnexal torsion: clinical importance. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(9):1631-4.
65. Cass DL. Ovarian torsion. *Seminars in pediatric surgery*. 2005;14(2):86-92.
66. Duigenan S, Oliva E, Lee SI. Ovarian torsion: diagnostic features on CT and MRI with pathologic correlation. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(2):W122-31.
67. Moribata Y, Kido A, Yamaoka T, Mikami Y, Himoto Y, Kataoka M, et al. MR imaging findings of ovarian torsion correlate with pathological hemorrhagic infarction. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2015;41(9):1433-9.
68. Kimura I, Togashi K, Kawakami S, Takakura K, Mori T, Konishi J. Ovarian torsion: CT and MR imaging appearances. *Radiology*. 1994;190(2):337-41.
69. Porpora MG, Gomel V. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertility and sterility*. 1997;68(5):765-79.
70. Cimador M, Pensabene M, Siracusa F. Laparoscopic management of an isolated left fallopian tube torsion due to twisted Morgagni hydatid in a pre-menarcheal girl. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics*. 2014;36(2):90-2.
71. Bharathan R, Ramsawak L, Kelly A. Ovarian torsion: opportunities to improve clinical management. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;32(7):683-6.
72. Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2014;21(2):196-202.
73. Ngo AV, Otjen JP, Parisi MT, Ferguson MR, Otto RK, Stanescu AL. Pediatric ovarian torsion: a pictorial review. *Pediatric radiology*. 2015;45(12):1845-55; quiz 2-4.
74. Ergun Y, Koc A, Dolapcioglu K, Akaydin Y, Dogruer G, Kontas T, et al. The protective effect of erythropoietin and dimethylsulfoxide on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;152(2):186-90.

75. Osmanagaoglu MA, Kesim M, Yulug E, Mentese A, Karahan SC. Ovarian-protective effects of clotrimazole on ovarian ischemia/reperfusion injury in a rat ovarian-torsion model. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2012;74(2):125-30.
 76. Parelkar SV, Mundada D, Sanghvi BV, Joshi PB, Oak SN, Kapadnis SP, et al. Should the ovary always be conserved in torsion? A tertiary care institute experience. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(3):465-8.
 77. Dolgin SE, Lublin M, Shlasko E. Maximizing ovarian salvage when treating idiopathic adnexal torsion. *Journal of pediatric surgery*. 2000;35(4):624-6.
 78. Tsafirir Z, Hasson J, Levin I, Solomon E, Lessing JB, Azem F. Adnexal torsion: cystectomy and ovarian fixation are equally important in preventing recurrence. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;162(2):203-5.
 79. Crouch NS, Gyampoh B, Cutner AS, Creighton SM. Ovarian torsion: to pex or not to pex? Case report and review of the literature. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2003;16(6):381-4.
 80. Simsek E, Kilicdag E, Kalayci H, Yuksel Simsek S, Parlakgumus A. Repeated ovariopexy failure in recurrent adnexal torsion: combined approach and review of the literature. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;170(2):305-8.
 81. Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, Nulsen JC. Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):2018 e1-3.
 82. Halici Z, Karaca M, Keles ON, Borekci B, Odabasoglu F, Suleyman H, et al. Protective effects of amlodipine on ischemia-reperfusion injury of rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *Fertility and sterility*. 2008;90(6):2408-15.
 83. Kandilci HB GB. Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarı ve iskemik önkoşullama, , Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2005.
 84. ŞENERİ G, BÇY. İskemi Reperfüzyon Hasarı. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul 2
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
85. Kumar V CR, Robbins SL. *Basic Pathology*. 7th edition 2003: P:6-11,531-533. Robbins SL *Basic Pathology* 7th edition 2003.
 86. McMichael M MM. Ischemia–reperfusion injury pathophysiology, part I. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14: 231-41. 2004.

87. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *The American journal of physiology*. 1988;254(5 Pt 1):G768-74.
88. Aygün H. Deneysel İntestinal İskemi Reperfüzyon Modelinde Reperfüzyon Sonrası Uygulanan Levosimendanin Etkileri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı. 2011.
89. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Pina E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *The Journal of surgical research*. 2008;147(1):153-9.
90. Şener G YB. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim* 2009; 22 (3): 5- 13. *Klinik Gelişim*. 2009.
91. García-Villalón AL AY, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. . Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol*. 2008; 48: 109-114. *Vascul Pharmacol*. 2008.
92. Thrane AS SJ, Thrane PS. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1363-1370. *Med Hypotheses*. 2007.
93. Karabulut R, Sonmez K, Sancak B, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Ozen IO, et al. Effects of amrinone on bilateral renal ischemia/reperfusion injury. *Urological research*. 2002;30(3):164-8.
94. Otamiri T. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery*. 1989;105(5):593-7.
95. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
96. Özgür O KI, Fazil TA, Dilara Z, Sevda FM. Sildenafil attenuates renal ischemia reperfusion injury by decreasing leukocyte. *Acta Histochem* 2009; 10: 10–6. *Acta Histochem* 2009.
97. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):612-28.
98. Davies MJ. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;305(3):761-70.
99. Akçetin Z BA, Kessler G, Heynemann H, Holtz J, Brömme H.J. Evidence for only a moderate lipid peroxidation during ischemia-reperfusion of rat kidney due to its high antioxidative capacity. *Urol Res* 1999; 27: 280-284. *Urological research*. 1999;.

100. Ergun O, Ulman C, Kilicalp AS, Ulman I. Carnitine as a preventive agent in experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Urological research*. 2001;29(3):186-9.
101. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *American journal of surgery*. 1991;161(4):488-503.
102. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74(4):1156-64.
103. R. M. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-39. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005.
104. Akkus I, Kalak S, Vural H, Caglayan O, Menekse E, Can G, et al. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1996;244(2):221-7.
105. Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology & medicine*. 2001;31(11):1287-312.
106. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of pineal research*. 2004;36(1):1-9.
107. T. O. İnsan biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:665-74. Palme Yayıncılık. 2002.
108. Turk E, Karaca I, Ozcinar E, Celebiler A, Aybek H, Ortac R, et al. The effect of hypothermia on adnexal torsion/detorsion injury in a rat ovary model. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(8):1378-81.
109. Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, et al. Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):590-4.
110. Shirai M, Joe N, Tsuchimochi H, Sonobe T, Schwenke DO. Ghrelin Suppresses Sympathetic Hyperexcitation in Acute Heart Failure in Male Rats: Assessing Centrally and Peripherally Mediated Pathways. *Endocrinology*. 2015;156(9):3309-16.
111. Evans RA, Wergedal JE, Baylink DJ. Effect of dichloromethylene diphosphonate on bone metabolism in calcium and phosphorus-depleted rats. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1983;9(3):119-24.

112. Shinde UA, Desai KM, Yu C, Gopalakrishnan V. Nitric oxide synthase inhibition exaggerates the hypotensive response to ghrelin: role of calcium-activated potassium channels. *Journal of hypertension*. 2005;23(4):779-84.
113. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008;294(1):H426-32.
114. Taati M1, Moghadasi M2, Dezfoulian O1, Asadian P1, Zendehtdel M3. Effects of Ghrelin on germ cell apoptosis and proinflammatory cytokines production in Ischemia-reperfusion of the rat testis. *Iran J Reprod Med*. 2015 Feb;13(2):85-92.
116. Dahle LK, Hill EG, Holman RT. The thiobarbituric acid reaction and the autoxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1962;98:253-61.
117. Durak İ CO, Kavutcu M, Öztürk HS, Yurtarslanı Z. . Activities of total, cytoplasmic and mitochondrial superoxide dismutase en-zymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal*. 1996; 10: 17--20. 1996.
118. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1967;70(1):158-69.
119. H. A. Catalase. In: Bergmayer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis*. New York and London: Academic Press Inc., 1974: 673-677. . 1974.
120. Hashimoto S. A new spectrophotometric assay method of xanthine oxidase in crude tissue homogenate. *Analytical biochemistry*. 1974;62(2):426-35.
121. Rotimi Adigun; Steve S. Bhimji. *Necrosis, Cell (Liquefactive, Coagulative, Caseous, Fat, Fibrinoid, and Gangrenous)*
122. Wang Q1, Lin P2, Li P1, Feng L1, Ren Q1, Xie X1, Xu J1. Ghrelin protects the heart against ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR4/NLRP3 inflammasome pathway. *Life Sci*. 2017 Oct 1;186:50-58. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.004. Epub 2017 Aug 4.
123. Zhang M, Sun X, Guo F, Gong Y, Xu L. Ghrelin protects against hippocampal injury after global cerebral ischemia/reperfusion and regulate glutamic acid/γ-aminobutyric acid sensitive neuron discharge. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2016 May;28(5):455-9.

124. Bukowczan J, Warzecha Z, Ceranowicz P, Kusnierz-Cabala B, Tomaszewska R, Dembinski A1. Therapeutic effect of ghrelin in the course of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(17):2284-90.
125. Qin Zhang, Chen Huang, Bin Meng, Tiansi Tang, Qin Shi and Huilin Yang. Acute Effect of Ghrelin on Ischemia/Reperfusion Injury in the Rat Spinal Cord. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 9864- 76;doi:10.3390/ijms13089864
126. Messini CI1, Dafopoulos K1, Malandri M1, Georgoulas P2, Anifandis G1, Messinis IE1. Inhibitory effect of submaximal doses of ghrelin on gonadotropin secretion in women. *Horm Metab Res.* 2014 Jan;46(1):36-40. doi: 10.1055/s-0033-1355388. Epub 2013 Oct 9.
127. Shimizu S1, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci.* 2011 Jul 5;162(1-2):60-5. doi: 10.1016/j.autneu.2011.04.001. Epub 2011 May 2.
128. Feizi H, Rajae K, Keyhanmanesh R, Aliparasti MR, Almasi S, Alipour MR. Effect of ghrelin on renal erythropoietin production in chronic hypoxic rats. *Endocr Regul.* 2014 Jan;48(1):3-8.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elçin Aydın Erener

Doğum yeri ve tarihi: DİYARBAKIR, 1988

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Etimesgut/ANKARA

Tlf:0505 789 16 80

e-posta: drelcin35@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2015-halen:S.B.U. Ankara S.U.A.M. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Araştırma Görevlisi

2014-2015: S.B.U. Sami Ulus S.U.A.M. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Araştırma Görevlisi

2013-2014: Diyarbakır 112 Komuta Kontrol Merkezi Pratisyen Hekim

2007-2013: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2006: Hacattepe Üniversitesi İktisadi ve idari Bilimler Fakültesi (Yabancı dil hazırlık)

2002-2005: Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi

1999-2002: Ali Emiri İlköğretim Okulu

1994-1999: Yenişehir İlköğretim Okulu