

T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Over Torsiyonu Modeli Oluşturulan Sıçanlarda High Sensitive C-reactive Protein Seviyelerinin Tanısal Değeri

(UZMANLIK TEZİ)
DR. TANER MOLLA
TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. RAMAZAN DANSUK

İSTANBUL
(2014)

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve desteklerini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında desteğini gördüğüm, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan, fikir ve üretkenliğine hayran olduğum ve birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygı değer hocam Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramazan Dansuk'a uzmanlık eğitimimdeki ilgi, katkı ve desteklerinden ötürü anabilim dalımızın diğer öğretim üyeleri Doç. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane, Uzm. Dr. Gökhan Kılıç, Uzm. Dr. Gonca Batmaz, Uzm. Dr. Osman Şevket, Uzm. Dr. Seda Ateş, Uzm. Dr. Serdar Aydın, Uzm. Dr. Pınar Özcan eğitimime büyük katkıları olan Prof. Dr. Sefa Kelekçi, Prof. Dr. Faik Gürkan Yazıcı, Doç. Dr. Suna Özdemir, Doç. Dr. Bülent Yılmaz, Uzm. Dr. Ayşegül Özel, Uzm. Dr. Zeynep Kayaoğlu, Uzm. Dr. Sinem Sudolmuş, Uzm. Dr. Nadiye Köroğlu, Uzm. Dr. Burak Yücel, Uzm. Dr. Zehra Şekerci birlikte canla başla çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Elif Aslı Sarıoğlu Yardımcı, Dr. Melek Yılmaz, Dr. Sahre Dovan, Dr. Aygün Mammadzade, Dr. Neslihan Bademler, Dr. Zehra Bakar, Dr. Mustafa Maraşlı deneyim ve desteğini esirgemeyen anestezi hocamız Doç. Dr. Gökçen Başaranoğlu ve tüm ameliyathane ekibine, doğumhanede ve serviste sonsuz desteğini esirgemeyen hemşire, ebe ve personel mesai arkadaşlarıma, desteğini ve ağabeyliğini esirgemeyen Uzm. Dr. Hüseyin Kadioğlu'na,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, eğitim ve öğretim hayatım boyunca her koşulda yanımda olan anneme, babama ve kardeşime,

Tüm zorlukları birlikte aştığım, iyi ve kötü günleri paylaştığım sabrı ve ilgisiyle hep yanımda olan eşim Dr. Fulya Özkal Molla'ya en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca²⁺: Kalsiyum

CRP: C-reactive protein

CO₂: Karbondioksit

CYP17: Sitokrom P-450 17 alfa

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FSH: Folikül uyarıcı hormon

HELLP: Hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve trombosit sayısı düşüklüğü sendromu

Hs-CRP: yüksek duyarlılık C-reactive protein

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IMA: İskemi-modifiye albümin

LH: Luteinleştirici hormon

MR: Manyetik rezonans

OMI: Oosit matürasyonu inhibitörü

PCh: Fosfokolin

RDUS: Renkli doppler ultrasonografi

TMB: Tetramethylbenzidine

TNF-a: Tümör nekroz faktör alfa

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

ZP1-3: Zona pellusida

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. ÖZET.....	1
SUMMARY	3
2. GİRİŞ	5
3. GENEL BİLGİLER.....	7
3.1 Over.....	7
3.1.1 Overin Anatomisi	7
3.1.2 Overin Histolojisi	7
3.1.3 Overin Pelvik Komşulukları.....	8
3.1.4 Overin Bağları	8
3.1.5 Overin Damarsal Yapıları	8
3.1.6 Overin Sinirsel Yapıları	9
3.1.7 Overin Embriyolojisi.....	9
3.1.8 Overin Fizyolojisi.....	10
3.1.8.1 Oosit Maturasyonu ve Stromal Yapılar.....	10
3.1.8.2 Overyan Steroidogenez	11
3.1.8.3 Overde Folikülogenez	13
3.1.8.4 Ovulasyon.....	16
3.1.8.5 Lüteal Faz.....	16
3.1.8.6 Luteolizis.....	17

3.2 Adneksiyal Torsiyon	18
3.2.1 Klinik Bulgular.....	19
3.2.2 Fizik Muayene.....	20
3.2.3 Laboratuvar Tahlilleri	20
3.2.4 Görüntüleme Yöntemleri.....	20
3.2.5 Adneksiyal Torsiyonda Tedavi	22
3.2.6 Prepubertal Dönemde Adneksiyal Torsiyon	23
3.2.7 Gebelerde Adneksiyal Torsiyon.....	23
3.3 İskemik Hücre Hasarı.....	24
3.4 CRP ve Yüksek Duyarlıklı CRP	25
4. AMAÇLAR.....	27
5. GEREÇ VE YÖNTEM	28
5.1 Sıçanların Temini ve Bakımı.....	28
5.2 Anestezi işlemi	28
5.3 Deney grupları.....	29
5.4 Histopatolojik Değerlendirme	30
5.5 Biyokimyasal Değerlendirme.....	32
5.6 Verilerin Analizi.....	33
6. BULGULAR	34
6.1 Biyokimyasal Bulgular.....	34
6.2 Işık mikroskopu bulguları	37
7. TARTIŞMA	45
8. SONUÇ	49
9. KAYNAKLAR.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Over preparatlarının histopatolojik bulguların şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan skorlama.

Tablo 2: Deney gruplarının Ağırlık ölçüm değerleri

Tablo 3: Deney gruplarının işlem öncesi hs-CRP ölçüm değerleri

Tablo 4: Deney gruplarının ikinci saat hs-CRP ölçüm değerleri

Tablo 5: Deney gruplarının dördüncü saat hs-CRP ölçüm değerleri

Tablo 6: Deney gruplarının işlem öncesi ve sonrası hs-CRP değişiminin gruplar içinde p değerleri

Tablo 7: Deney gruplarının işlem öncesi ve sonrası hs-CRP farkının değerleri

Tablo 8: Deney gruplarının (n = 6) işlem öncesi ve sonrası hs-CRP farkının gruplar arasında p değerleri

Tablo 9: Deney gruplarının histopatolojik bulgu sonuçları

Tablo 10: Üç grubun (n=6) histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

Tablo 11: Grup 1 ve grup 2'nin histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

Tablo 12: Grup 1 ve grup 3'nin histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

Tablo 13: Grup 2 ve grup 3'nin histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Sıçan overinde distal uç bağlama

Resim 2: Sıçan overinde proximal uç bağlama

Resim 3: Kontrol grubunda normal over yapıları

Resim 4: Kontrol grubunda hafif interstisyel ödem bulguları izlenmekte

Resim 5: İki saat iskemi grubunda vasküler yapılarda orta düzeyde konjesyon

Resim 6: İki saat iskemi grubunda orta düzeyde interstisyel ödem bulguları

Resim 7: İki saat iskemi grubunda vasküler yapılarda belirgin konjesyon izlenmekte

Resim 8: Dört saat iskemi grubunda vasküler yapılarda orta düzeyde konjesyon

Resim 9: Dört saat iskemi grubunda orta düzeyde stromal hemoraji

Resim 10: Dört saat iskemi grubunda belirgin stromal hemoraji

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hs-CRP değişim grafiği

Şekil 2: Histopatolojik bulgular

Şekil 3: Hs-CRP dőzeylerinin histopatolojik skorlara ilişkin ROC eğrisi

1. ÖZET

Over Torsiyonu Modeli Oluşturulan Sıçanlarda High Sensitive C-reactive Protein Seviyelerinin Tanısal Değeri

Amaç: Deneysel olarak over torsiyonu modeli oluşturduğumuz sıçanlarda yüksek duyarlıklı C-reactive protein (hs-CRP) seviyelerinin erken tanıda yeri ve önemi araştırılmıştır. Over dokusunda iskemiye bağlı meydana gelecek hasarın boyutlarını hs-CRP düzeyinde değişiklikler ortaya koyup koymadığı incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu randomize kontrollü deneysel çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu izni ile, olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Sprague-Dawley cinsi toplam 18 adet dişi sıçan çalışmaya dahil edilerek üç gruba ayrıldı. Grup 1 (Sham grubu): Sadece laparotomi uygulanan kontrol grubu (n=6), Grup 2: iki saat süreyle iskemi oluşturulan torsiyon modeli grubu (n=6), Grup 3: dört saat süreyle iskemi oluşturulan torsiyon modeli grubu (n=6). Her üç gruptan işlem öncesi ve sonrası kan örneği alındı. Bu örneklerde hs-CRP düzeyi ölçüldü. Sıçanların over materyalleri ışık mikroskopunda histolojik olarak skorlandı. Histopatolojik bulgular ve hs-CRP sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Yapılan biyokimyasal değerlendirmede her üç grupta hs-CRP seviyelerinin işlem öncesi değerler anlamlı fark saptanmadı ($p=0,37$). Her üç grupta işlem sonrası değerler anlamlı fark saptanmadı (iki saat iskemi için $p = 0,2$; dört saat iskemi için $p = 1$). Hs-CRP seviyesindeki artış gruplar arasında kıyaslandığında Grup 2'deki artışta Grup 1'e göre ($p < 0,001$), Grup 3'deki artışta Grup 2 ve Grup 1'e göre anlamlı fark saptandı (sırasıyla, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Histolojik değerlendirmede; Grup 2'de Grup 1'e göre interstisyel ödem ($p = 0,3$), hemoraji ($p = 1$), foliküler hücre dejenerasyonu ($p = 0,56$) ve iltihabi hücre infiltrasyonu ($p = 1$) arasında anlamlı fark gözlenmezken konjesyon bulguları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,01$). Grup 3 ile Grup 2 kıyaslandığında interstisyel ödem ($p = 1$), konjesyon ($p = 1$), foliküler hücre dejenerasyonu ($p = 0,241$) ve iltihabi hücre infiltrasyonu ($p = 1$) arasında istatistiksel fark gözlenmezken hemoraji bulguları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,019$). Grup 3 ile Grup 1 kıyaslandığında göre interstisyel ödem ($p = 31$), ve iltihabi hücre infiltrasyonu ($p = 1$) arasında anlamlı fark gözlenmezken konjesyon ($p = 0,001$), hemoraji ($p = 0,019$) ve foliküler hücre dejenerasyonu ($p = 0,005$) bulguları arasında anlamlı fark izlendi; Grup 3'deki değişikliklerin Grup 2 ye göre daha belirgin olduğu gözlemdi.

Sonuçlar: Hs-CRP düzeyi, tek başına torsiyonun erken tanısını koymada yeterli olmazken seri takipleri torsiyon tanısını destekler.

SUMMARY

Diagnostic Value of High sensitive C-reactive Protein Levels in Experimental Ovarian Torsion in Rats

Objective: To evaluate plasma high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in ovarian torsion models with varied ischemia period and investigate if any consistency between histopathologic findings in ovaries and alternation of plasma hs-CRP levels.

Materials and methods: This randomized controlled trial was carried out by Department of Obstetrics and Gynecology in the accordance with Bezmialem Vakif University Animal Research Ethics Committee. Eighteen female adult Sprague–Dawley rats randomly were divided into three groups on the day of the experiment. Group 1 (n=6): Sham group was performed only laparotomy procedure, Group 2 (n=6) was underwent an ovarian torsion model and ischemia of the ovary lasting for two hours, Group 3 (n=6) was subjected to an ovarian torsion model and four hours ischemia was applied to the ovary. Blood samples was drawn before and after the operation to measure plasma hs-CRP levels. Left ovaries of rats in all groups were taken at the end of the procedure. Histopathologic findings of ovaries were scored by pathologist. Ultimate outcomes were evaluated.

Results: There was no significant difference in pre-operative plasma hs-CRP levels ($p=0,37$). The mean plasma hs-CRP levels were not significant in the post-operative course (two hour ischemia $p = 0,2$; four hour ischemia $p = 1$). There is a statistically significant difference among groups in elevation of hs-CRP levels in Group 2 vs Group 1, Group 3 vs Group 2, and Group 3 vs Group 1 ($p < 0,001$, $p < 0,001$, and $p < 0,001$, respectively). According to histopathologic findings, compared with Group 1, in Group 2 interstitial edema, follicular cell degeneration, hemorrhage, and inflammatory cell infiltration were of no statistically difference ($p = 0,3$, $p = 1$, $p = 0,56$, $p = 1$, respectively). Whereas, vascular congestion score was significantly higher in Group 2 than in Group 1 ($p = 0,01$). Interstitial edema, vascular congestion, follicular cell degeneration, and inflammatory cell infiltration scores had no statistically difference ($p = 1$, $p = 1$, $p = 0,241$, $p = 1$, respectively) but hemorrhage score was significantly higher in Group 3 than in Group 2 ($p = 0,019$). Histopathologic scores in Group 3 revealed no statistically difference compared to Group 1 among interstitial edema and inflammatory cell infiltration findings ($p = 31$, $p = 1$, respectively), conversely vascular congestion, follicular cell degeneration, hemorrhage scores were significantly higher in Group 3 ($p = 0,001$, $p = 0,019$, $p = 0,005$, respectively).

Conclusions: Elevated hs-CRP levels might not indicate ovarian torsion solely. However, diagnosis of ovarian torsion becomes easier to establish when plasma levels of hs-CRP increase through the ischemic period.

2. GİRİŞ

Ani başlangıçlı karın ağrısı şikayetiyle acil jinekoloji kliniklerine başvuran hastaların %2,7'ni over torsiyonu oluşturmaktadır (1). Apandisit, nefrolitiazis, pelvik enflamatuvar hastalık, dış gebelik, kolit, nekroze leiomyom, over kist rüptürü gibi pek çok hastalıkla benzer klinik bulgulara sahip olması nedeniyle over torsiyonunda tanı koymak güçleşmektedir. Klinik bulgularının net olmaması ve ayırıcı tanıda pek çok pelvik ve karın içi patolojinin yer alması nedeniyle geç tanı ve gecikmiş cerrahi müdahale ile karşımıza çıkabilir. Bununla birlikte hızlı tanı over fonksiyonunun ve doğurganlığın korunması açısından büyük önem arz eder (2). Rutin klinik uygulamada over torsiyonu tanısını destekleyecek özgün bir laboratuvar parametresi belirlenmemiştir (3). Torsiyona bağlı overyan iskemi; bölgesel hemoraji, nekroz ve peritonit ile sonuçlanabilir (4).

Over torsiyonu tanısını koymada görüntüleme yöntemleri operasyon kararı alınmasını geciktirmekte ve her zaman yardımcı olmamaktadır (5). Rutin klinik uygulamada over torsiyonu tanısını destekleyecek özgün bir laboratuvar parametresi belirlenmemiştir (3). Over torsiyonunun kesin tanısı laparoskopi veya laparotomi ile konulmaktadır (6, 7). Ameliyat öncesi torsiyon tanısı koymanın güçlüğü yapılan pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Torsiyon şüphesi nedeniyle laparoskopi uygulanan hastaların sadece %10 ila %44'ünde torsiyon saptanmıştır (8-11). Acil laparoskopi uygulaması da riskleri beraberinde getirmektedir. Özellikle gece şartlarında ve az deneyimli personel tarafından gerçekleştirilen laparoskopik girişimler bu riskleri arttırmaktadır (3,12).

Overde iskemi sonrası gerekli müdahalenin gecikmesi halinde nekroza ve over fonksiyonlarının bozulmasına yola açabilir. Torsiyona erken dönemde cerrahi girişimde bulunulmazsa ooferektomi gereksinimi doğabilir (4). Klasik yaklaşımda over torsiyonu vakalarında akciğer embolisi riski nedeniyle ooferektomi uygulanmakta idi (13). Üreme çağındaki ve perimenapozal hastalarda eksizyon kararı vermek kolay olmayıp bu nedenle cerrahi müdahalede hastaların adnekslerinin korunması önem arz eder. Over mavi siyah görünümde olsa dahi ooferektomi yapılmayan sadece detorsiyon işleminin uygulandığı hastalar takip edilmiştir. Bu hastalarda cerrahi sonrası overin normal foliküler gelişme gösterdiği çoğu olguda arteriyel obstruksiyonun tamamıyla gerçekleşmediği izlenmiştir (14). Cerrahi müdahale sırasında overdeki görsel bulguların iskemi derecesini tam anlamıyla açıklamadığı düşünülmüştür (14, 15). Mevcut görünümün venöz göllenmeden kaynaklandığını belirtmişlerdir (16). Akciğer embolisi riski ise oldukça düşük saptanmıştır (17, 18).

Yapılan klinik çalışmalar adneksiyal torsiyonda erken tanının başarılı sonuçlar elde etmede önem arz ettiğini göstermiştir (4, 12, 19). Daha önceki çalışmalarda over torsiyonunun tanısını öngörmeye bazı serum belirteçleri (IL-6, IMA, D-dimer) kullanılmıştır. Over torsiyonu ile ilişkileri ortaya konmuştur (3, 4, 12, 19).

C-reactive protein (CRP), iltihabi ve yangısal durumlarda değeri yükselen bir akut faz proteindir. Başta karaciğer olmak üzere pek çok dokuda sentezi gerçekleştirilmektedir (20). Erken dönemde damar duvarı hasarını değerlendirmek için geleneksel yöntemlerle CRP ölçümü yetersiz kalmıştır. Son derece düşük CRP değerlerini daha iyi göstermesi nedeniyle yüksek duyarlılık C-reaktive protein (hs-CRP) ölçümü gerçekleştirilmektedir (21). Hs-CRP seviyeleri beyin ve kalp damar hastalıklarında yaygın olarak kullanılan bir serum belirteçidir. Bu hastalıkların seyri hakkında fikir veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Önceki çalışmalarda iskemiye bağlı inmede erken dönem hs-CRP seviyelerinin ölçümü yapılmış; inmenin üç aylık sonuçlarını öngörmeye yardımcı olduğu tespit edilmiştir (22).

CRP ve over torsiyonu arasındaki ilişki daha önce yapılan bir çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada, CRP pozitifliğinin nekrozu öngörmedeki duyarlılığı %35, özgüllüğü %83 olarak bildirilmiştir (23). Overyan torsiyonu modeli oluşturulan sıçanlarda torsiyonun erken tanısında hs-CRP'nin bir serum belirteci olarak kullanılması ilk kez Bakacak ve ark. tarafından araştırılmıştır (24). Ancak daha önceki çalışmalarda iskemi süresine bağlı olarak overde meydana gelen histolojik değişikliklerle, torsiyonun erken tanısında kullanılan, serum belirteçlerinin seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Over torsiyonunda iskeminin süresi hastalığın yönetiminde ve prognozunda önemli bir yer tutmaktadır (14). Tanının netleştirilmesine kadar geçen sürenin kısaltılması over rezervinin korunmasına katkı sağlar. Bu nedenle over torsiyonu şüphesiyle başvuran hastalara en erken dönemde cerrahi müdahale edilmesi gerekmektedir (25). Over torsiyonuna bağlı olarak overde meydana gelen nekrozun boyutunu cerrahi öncesinde veya cerrahi girişim esnasında net olarak ortaya koyabilecek bir parametre henüz yoktur (26, 27).

Randomize ve kontrolü olarak yaptığımız deneysel çalışmamızda sıçanlar üzerinde torsiyon modeli oluşturduk. Farklı iskemi sürelerine maruz kalan sıçanlarda bu süre sonunda meydana gelen histopatolojik değişiklikler daha önce kullanılan skorlama yöntemi ile değerlendirildi (28). Aynı zamanda hs-crp seviyelerinin iskemi süresinden etkilenip etkilenmediği ve histopatolojik bulgularla korelasyonu incelendi.

3. GENEL BİLGİLER

3.1 Over

3.1.1 Overin Anatomisi

Overler, medialde uterus, lateralde infundibulopelvik ligament arasında yerleşim gösteren bir çift organdır (29,30). Overin damar ve sinirlerini içeren yapılar suspensuar ligamenti olarak da adlandırılan infundibulopelvik ligament aracılığıyla overe ulaşır. Alt kutuptaki hilusa mezovaryum yoluyla girer. Mezovaryum, mesosalpinks ve fallop tüpünün dorsalinde olacak şekilde ligamentum latum ile devamlılık halindedir. Overler medialde utero- overyan ligament ile uterusu cornual bölgeden tutunmuştur (30).

Over boyutları, vücudun hormonal yapısına bağlı olarak yaş ve menstrüel siklus zamanına göre değişiklik gösterir. Ayrıca dışardan hormon takviyesinin oluşturacağı etkiye bağlı olarak boyut değişikliği gösterir. Üreme çağında bir kadında normal over boyutları 2,5-5 cm uzunluğunda, 1,5- 3 cm kalınlığında, 0,7-1,5 cm genişliğindedir. Ağırlığı ortalama 4-8 gramdır. Overler anatomik olarak medial ve lateral iki yüzden; anterior (mezoveryan) ve posterior (serbest) iki kenardan; üst (tubal) ve alt (uterin) iki kutuptan oluşur. Uterus ve adneksler normal anatomik pozisyonda iken overlerin uzun eksenini dikey doğrultuda uzanım gösterirken, alt kutuptan kısmen mediale ve öne eğimli görünümündedir. Medial yüzeyi yassı olup posteriorda ise gelişen ve çatlayan foliküllere bağlı olarak pek çok nedbeli ve kabartılı alanlar izlenir (30,31).

3.1.2 Overin Histolojisi

Overler, dışta korteks içte medulla olarak adlandırılan yapılardan oluşur. Mezovaryum ile devam eden alçak kolumnar ya da tek katlı kubooidal epitelyum ile örtülüdür. Over korteksi, folikül, korpus luteum, korpus albicans ve farklı olgunlaşma basamaklarında bulunan oositleri içerir ve gevşek areolar bir stroma ile örtülüdür (29). Mezoteleyal hücreler yüzey epiteli olarak korteksi örter. Olgunlaşan foliküller büyüyerek over yüzeyinde çıplak gözle de görülebilen kabartılar oluşur. Bunlar graaf folikülleridir. Folikül tamamen olgunlaştığında çatlayarak ovumu over dışına atar. Folikül, korpus luteuma dönüşür. Gebeliğin oluşmadığı durumlarda korpus luteumda zamanla skar dokusu oluşarak korpus albicans olarak adlandırılır (29, 31). Over medullası ise bağ doku lifleri, düz kas hücreleri ve pek çok kan ve lenf damarlarından ve sinir liflerinden oluşur (30).

3.1.3 Overin Pelvik Komşulukları

Overler üst uçtan tuba uterina'nın fimbriyası ile iştiraklidir. Diğer bölümleri barsak ansları ile komşuluk gösterir. Yan yüzleri pelvik bölgedeki fossa ovarica'ya yerleşmiştir. Fossa ovarica periton ile örtülüdür. Üstte eksternal iliak damarlar; altta obturator damarlar ve obturator sinir ile sınırlandırılmıştır. Arka sınırını ureter, uterin arter ve ven meydana getirir. Overin önünde ligamentum latum'un pelvik uzantıları yer alır (31, 32).

Ön kenar oldukça düz olup mezovaryum için desteklik sağlar. Ligamentum latum peritoneal katlantı oluşturarak posterosuperior yüzden overe tutunur. Overin damar ve sinirleri buradan overe giriş yapar ve bu bölüm hilus olarak adlandırılır (31).

3.1.4 Overin Bağları

Overler; mezovaryum, infundibulopelvik ligament ve overyan ligament ile desteklenmektedir. Mezovaryum, biri overin epitelyal örtüsü diğeri ligamentum latum'un posterosuperior tabakası olarak devam eden iki yapraklı peritoneal örtüdür. Kısa ve geniş yapıda olup overyan ve uterin arterin dallarını, sinir pleksuslarını ve pampiniform venöz pleksusu içerir. Ayrıca overyan ligamentin lateral ucu da mezovaryuma dahildir.

İfundibulopelvik ligament, üçgen yapıda bir peritoneal katlantı olup gerçekte ligamentum latumun üst lateral köşesidir. Pelvik girimde pariyetal peritonla birleşir. Mezovaryumun peritoneal yaprağına medialden tutunarak over ve fallop tüpü için desteklik sağlar. Overyan arter, ven ve sinirler pelvik girimden sonra infundibulopelvik ligament içinde seyrederek mezovaryuma girer.

Overyan ligament, bağ doku ve düz kas hücrelerinden zengin bir bant yapısındadır. Over'in alt kutbunu uterus'un lateral duvarına asar. Mezometrium ve mezosalpinksin arasında sınırlanmıştır. Ligamentum latum'un iki yaprağı arasında uzanım gösterir. Alttan fallop tüpüne, üstten round ligamente tutunur (29, 31).

3.1.5 Overin Damarsal Yapıları

Overyan arter, overin ana kan akımını oluşturmaktadır. Böbrek arterlerinin başladığı yerin hemen altından abdominal aorta'nın ön yüzünden çıkar. Heri iki overyan arter birbirinden uzaklaşarak aşağıya doğru iner. Arteria ilaca communis hizasına gelince içe dönüp bu damarın ve ureterin üzerinden geçerek pelvise girer. Burada infundibulopelvik ligamentin yaprakları arasından mezovaryuma ve nihayetinde overe ulaşır. Ayrıca, uterin arterin overyan dalları da ayrıca overin kanlanmasında görev alır. Hilustan giren damarlar sentrifugal dağılım gösterir (30, 31).

Arterlerin devamında venöz yapılar hilusta birleşir ve mezovaryumda pampiniform venöz pleksusu oluştururlar (30). Ovaryen venler overyan artere komşu olarak retroperitonda seyrederek. Sağ overyan ven, inferior vena kavaya boşalırken sol overyan ven ise sol renal vene boşalır (31).

Overin lenfetik drenajı overyan damarları izleyerek retroperitoneal seyirle fallop tüpü ve uterusun bir kısmının da lenfatiklerini içerecek şekilde paraaortik lenf nodlarına dökülür (30). Overdeki lenf kanallarının yaygın oluşu, lenfatik sistemin ovulasyon öncesi foliküler şişmeye ek sıvı desteğinin sağlanmasına aracılık ettiği düşünülmektedir (31).

3.1.6 Overin Sinirsel Yapıları

Overin innervasyonu, lumbosakral sempatik zincirden köken alan renal pleksusun uzantıları tarafından sağlanır (30). Overin sinirsel yapıları, infundibulopelvik ligament içinde overin damarsal yapılarıyla beraber seyrederek overe ulaşır (31).

3.1.7 Overin Embriyolojisi

Overler üç hücrel yapıdan gelişim gösterir:

- 1-) Primordial germ hücreleri, yolk kesesi endodermi ve primer oogoniumların farklılaşması sonucu meydana gelirler.
- 2-) Granüloza hücrelerinde meydana gelen çölemik metaplazi.
- 3-) Gonadal çıkıntından köken alan mezenkimal hücreler (overyan stromanın kaynağını oluşturur).

Primordial germ hücreleri, gebeliğin henüz üçüncü haftasında yolk kesesi içinde saptanabilir. Bu hücreler daha sonrasında gebeliğin altıncı haftasında primer seks kordlarını oluşturmak üzere genital kabartıdan göç etmeye başlar. Fetal yaşamın 10 – 11. Haftasına kadar, histolojik olarak overleri testislerden ayırt edebilmek mümkün değildir.

Primordial hücreler gonadlara ulaşınca mitotik bölünmelerine ve bu suretle çoğalmalarına devam ederler. Gebeliğin 12. Haftasının başına gelindiğinde ise oogonialrın belirli bir kısmı mayoz bölünmeye girerek primer oositleri oluşturur (33). Primer oositler, tek katlı yassı granüloza hücreleri tarafından çevrelenerek primordial folikül adını verdiğimiz yapıyı oluşturur.

3.1.8 Overin Fizyolojisi

Oogoniyalar yaşam süreçlerinde ya primer oosite ilerleme gösterir ya da atreziye uğrar. Erkeklerde erişkin hayatta sperm üretimi devam etmesine karşın kadınlarda mevcut oositlerin dışında postnatal dönemde ek oosit oluşmamaktadır.

Oogonia sayısı gebeliğin 20. Haftasında maksimum sayıya ulaşır. Bu dönemde overde altı ile yedi milyon oogonia bulunur. Doğumda oogonia sayısı bir ile iki milyona düşerken puberte'nin başlamasıyla bu sayı 400.000'den daha az olur. Puberte'ye ulaşabilen bu oogoniyaların 500'den azı ovulasyona uğrar. Kısacası dişi üreme hücrelerinin büyük bir bölümü atrezi ile kaybedilmektedir (34).

Günümüzde, folikül atrezisi pasif ve nekrotik bir süreç olarak algılanması terk edilmiştir. Bu sürecin hormonlar tarafından aktif olarak yönetildiği ve kontrol edildiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu süreç apoptozis olarak adlandırılmakla birlikte inutero hayatta başlayan apoptozis üretkenlik ağı boyunca da devam eder (30).

3.1.8.1 Oosit Maturasyonu ve Stromal Yapılar

Oogoniyaların primer oosite dönüşme süreci in utero dönemde mayoz bölünmeye girmeleri ile başlar. Ancak, bu süreç birinci mayozun profaz I evresinde durur. Daha sonrasında ovulasyon sırasında, luteinleştirici hormon (LH) artışına yanıt olarak mayoz bölünme yeniden başlar. Bu dönemde granüloza hücreleri tarafından üretilen oosit maturasyonu inhibitörü'ne (OMI) bağlı olarak mayoz bölünme tekrar durur (35). Mayoz bölünme sadece fertilizasyonun meydana geldiği hallerde tamamlanır.

Oositte ilk mayoz bölünme ile beraber çok az miktarda sitoplazma ve kromozom materyali içeren polar cisim atılır. Ovulasyon ile mayoz tamamlanır. İkinci polar cisim oositten ayrılır. Maternal nükleus pronkleus olarak adlandırılır ve paternal pronkleus ile birleşerek 46, XX veya 46, XY karyotipinde bir pre-embriyo meydana getirir (36).

Over stroması, interstisyel bağ dokusu ve kontraktil hücre gruplarını içermektedir. Bağ dokusu hücrelerinin temel görevi overe gerekli olan yapısal desteği sağlamaktır. İnterstisyel hücreler, teka hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşur ve gelişmekte olan folikülü çevreler. Teka hücreleri gonadotropinlerin uyarısı ile büyüme gösterir ve steroid üretimi için yağ depoları oluşur (37).

Hilus hücreleri olarak adlandırılan hücreler ise interstisyel hücreler olup over hilusunda bulunurlar. Bu hücreler, testisteki Leydig hücreleriyle oldukça benzerlik gösterir. Bu hücrelerde meydana gelebilecek bir hiperplazi ya da neoplazi sonrası aşırı testosteron salınımına bağlı olarak virilizasyon bulguları izlenebilir. Bu hücrelerin üstlenmiş olduğu rol

henüz aydınlatılamamıştır. Kan damarları ve sinirsel yapılara olan yakınlıkları nedeniyle overe sistemik sinyal iletimde görev aldığı düşünülmektedir (38).

3.1.8.2 Overyan Steroidogenez

Over, seks steroidlerinin (östrojenler, androjenler ve progesteron) sentezi ve salgılanması görevini üstlenmiştir. Hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve LH'nin kontrolü altındadır. Overde, steroid biyosentezinin en önemli ürünleri östradiol ve progesterondur (39). Bunların yanı sıra overden östron, androstenedion, testosteron ve 17-hidroksiprogesteron salgılanması da meydana gelmektedir. Overden üretilen bu seks steroidleri menstruel siklus sırasında fertilizasyona uğramış ovumun için endometriyumda uygun bir implantasyon alanı sağlar. İmplantasyonun oluşmadığı hallerde steroidogenez devamlılığını sürdürmez. Endometrium bozulmaya uğrar ve menstruasyon meydana gelir. Ayrıca memedeki salgı bezlerinin gelişimlerini sağlar (40).

Overyan steroidogenezde östrojen biyosentezi iki hücre teorisi ile izah edilmektedir. Bu teori ilk kez 1959 yılında Falck tarafından önerilmiştir (41). İki gonadotropinin (FSH ve LH) iki hücre tipi (teka ve granüloza hücreleri) üzerinde etkili olması gerektiği bildirilmiştir. Folikül gelişimi sürecinde, geç antral döneme kadar teka hücrelerinde LH-reseptör ekspresyonu, granüloza hücrelerinde ise FSH-reseptör ekspresyonu görülür.

Teka hücreleri, androstenodion sentezi için gerekli olan tüm genleri bulundurarak östrojen üretimi için gerekli öncül moleküllerin yapımında önemli bir rol üstlenir. Teka hücreleri, granüloza hücrelerinden farklı olarak sitokrom P-450 17 alfa (CYP17) gen ekspresyonu ile 17-hidroksilaz enzimini katalize ederler. Bu enzim progesteronun androjenlere dönüşümde görev alır. Granüloza hücreleri, bu enzimi bulundurmadıkları için östrojen biyosentezinde gerekli olan öncül molekülleri teka hücrelerinden temin eder ve ona bağımlı olarak çalışır.

Teka hücreleri, LH uyasına yanıt olarak androstenodion ve testosteronu sentezler. Bu androjenlerin üretimi sonrası teka hücrelerince ekstraselüler sıvıya salınır. Granüloza hücrelerinin bazal membranlarından geçerek östrojen üretimi için kullanılırlar. Teka hücrelerinin aksine granüloza hücrelerinde FSH uyasına yanıt olarak yüksek seviyede aromataz aktivitesi meydana gelir. Granüloza hücreleri de androjenleri güçlü bir östrojen olan östradiol başta olmak üzere östrojenlere dönüştürür. Over steroidogenezi kısaca LH ve FSH'nin önce teka sonra granüloza hücreleri üzerindeki ardışık etkilerine bağlı olarak meydana gelir.

Fetal hayatta overler cüzi miktarda steroid sentezi yapmaktadır. Steroid sentezi fetal hayatta sekizinci gebelik haftasında östrojen üretebilecek gelişime ulaşmıştır (42).

Gonadotropinlerin (FSH ve LH) kandaki seviyeleri kadın hayatı boyunca belirgin değişiklik göstermektedir. Fetal gelişimin ilk üç ayında, dolaşımdaki gonadotropinlerin düzeyleri menapozda saptanan düzeylerdedir. Gebeliğin ilk üç ayı boyunca fetal hipotalomo-hipofizer eksen gelişimini sürdürür. Plasenta tarafından salgılanan östrojen ve progesteron düzeylerine daha duyarlı hale gelir (43). Bu steroidlerin yüksek düzeylere ulaşmasına bağlı olarak doğumdan önce fetal gonadotropinlerin dolaşımdaki seviyeleri azalır.

Doğumu takiben plasentanın ayrılması ile plasental kaynaklı steroidlerin inhibtör etkileri ortadan kalkar. Yenidoğanda gonadotropin düzeyleri hızla yükselir. Gonadotropin düzeyleri yenidoğanda yaşamın ilk birkaç ayında yüksek düzeylerde seyretmeye devam eder. Erken çocukluk döneminde ise plazmadaki seviyesi azalır. Gonadotropin düzeylerinin yaşamın bu döneminde düşük seyretmesinin nedeni hipotalamus hipofiz ekseninde duyarlılık artışı meydana gelmesidir. Gonadal steroidlerin çok düşük düzeyleri dahi negatif feedback etkisi göstermeye yeterli olur (43).

Merkezi sinir sistemine bağlı etkiler de düşük gonadotropin düzeylerinin korunmasında görev alır. Gonadal disgenezili çocuklarda düşük gonadotropin düzeylerinin saptanması bu mekanizmayı desteklemektedir.

Uyku esnasında LH salınımında artış görülmesi pubertenin ilk bulgularından biridir. Gonadotropin salınımı, gün boyunca sürer hale gelir. Menarş öncesi ve menapoz sonrası kadınlarda FSH : LH oranının artmış olduğu gözlenirken üreme çağı boyunca LH, FSH düzeylerin aşar. Bu oran tersine dönmüş bir hal alır. Puberte ile başlayan folikülogenez üç dönemden oluşur. Bunlar; başlangıç, döngüsel ve dominant folikül dönemleridir (44). Folikülogenez, her folikül için ortalama 84 gündür. Bu süreçte oosit birinci mayozun profaz I evresinden ikinci mayozun metafaz II evresine kadar ilerler (45).

Overlerdeki östradiol üretimi, gonadotropin düzeylerinin artmasıyla uyarılır. Östrojen düzeylerindeki bu artış, büyümenin hızlanmasına, dişi iç ve dış genital yapıların olgunlaşmasına ve meme gelişimine neden olur. Fiziksel olarak dişi beden yapısının kimlik kazanmasında rol oynar. Hipofiz ile adrenal bezler arasındaki etkileşimin sonucunda adrenal kaynaklı androjenlerin üretimi artar. Aksiler kıllanma (adrenarş) ve pubik kıllanma (pubarş) başlar. Gonadotropinlerin düzeyindeki artış ovulasyonun ve akabinde menstrüasyonun meydana gelmesiyle sonuçlanır. Menstrüasyonun ilk kez görülmesine menarş adı verilir. Bu süreç ortalama 3 - 4 yılı kapsar (30).

Postmenapozal dönemde overler çok az sayıda folikül içerir. Ovulasyon meydana gelmediği için dolaşımda bulunan östrojen ve inhibin seviyeleri önemli ölçüde azalır. Postmenapozal dönemde gonadal steroidlerin azalmasıyla LH ve FSH düzeyleri, negatif feedback etkiden kurtulur. Düzeylerinde dikkat çekici bir şekilde yükselme gözlenir. LH seviyeleri artarak overdeki stroma hücrelerinde özellikle androstenodion olmak üzere 19 karbonlu steroidlerin sentezini uyarabilir. Overden üretilen androstenedionlar ve adrenal kaynaklı androjenler periferik dokularda östrona dönüşerek postmenapozal kadınların plazmasındaki ana östrojen kaynağını oluşturur. Androstenediondan östrona dönüşümün gerçekleştiği ana yapı yağ dokusudur. Bu dönüşüm aynı kiloya sahip premenapozal kadınlara kıyasla postmenapozal kadınlarda daha yüksektir. Androstenedionun periferik dokuda östrona dönüşümü doğrudan kilo ile ilişkilidir. Ancak, dolaşımda bulunan östrojen düzeyleri düşük olması nedeniyle kemik kaybını önlemeye yetersizdir (30).

3.1.8.3 Overde Folikülogenez

Fetal hayatta primordial foliküllerle başlayan foliküler gelişim bir takım süreçlerden geçer. Primordial foliküller tek katlı yassı granüloza tabakası ile çevrili mayoz I'in profaz evresinde durmuş oositlerin meydana getirdiği yapılardır. Bu foliküller, ince bir membran aracılığıyla stromal yapılardan ayrılır.

Preovulatuvar foliküller damarsız yapıdadır. Bu nedenle gerekli besin öğelerinin karşılanması, metabolik artıkların ortamdaki uzaklaştırılması başlıca difüzyon ile olur. Ayrıca gap junction adı verilen bağlantılarla da gerçekleşir. Difüzyon öncül steroid moleküllerinin teka hücre tabakasından granüloza hücre tabakasına geçişine olanak sağlar.

Granüloza hücreleri tek katlı yassı bir yapı gösterir. Bu yapılar farklılaşarak kübik bir hal alır. Hücrelerin sayısı artar ve yalancı çok katlı bir görünüme kavuşur. Bu durumdaki foliküle primer folikül adı verilir. Komşu granüloza hücreleri arasında gap junctionlar oluşur. Bu hücreler arası bağlantılar aynı zamanda granüloza hücreleri ve gelişmekte olan oosit arasında da oluşur. Bu gap junction'ların temel görevi hücreler arasında besinlerin alış verişini, iyonların ve düzenleyici faktörlerin geçişini sağlamaktır. Gonadotropin reseptörü bulunan hücrelere gelen sinyaller gap junctionlar aracılığıyla gonadotropin reseptörü bulundurmeyen hücrelere aktarılır. Böylelikle folikülün bütün hücrelerine hormon aracılı etkiler iletilmiş olur (30).

Oosit primer folikül evresinde, zona pellusida olarak adlandırılan hücresel yapılar içermeyen bir örtü sentezlemeye başlar. İnsanda, zona pellusida (ZP1, ZP2, ZP3) adı verilen en az üç protein içerir. ZP3 proteini sperm başında bulunan akrozom reseptörleri tarafından

tanınır. Bu iki yapının etkileşimi ile akrozomal içeriğin salınımı gerçekleşir. Bu yolla zona pellusidaya penetrasyon sağlanır ve yumurtanın fertilizasyonu meydana gelir. Akrozomdan salınan enzimler zona pellusidanın katılaşmasına neden olarak zona pellusidanın diğer spermle etkileşimini engeller. Böylece oositin birden fazla sperm ile fertilizasyonunu önlenmiş olur (46).

Sekonder ya da pre-antral folikül, folikül içerisinde oositin büyümesi ve granüloza hücre sayısının artması safhalarını içerir. Stromada ise bazal laminaya komşu olan yapılar teka interna adını alırken bunları çevreleyen stromaya ise teka eksterna adı verilir (30).

Granüloza hücreleri arasında folikül sıvısı birikmeye başlar ve sonunda antrum olarak tanımlanan içi sıvı dolu boşluk oluşur. Folikül artık tersiyer ya da antral folikül olarak adlandırılır. Folikül içerisindeki sıvı miktarı gittikçe artış gösterir. Folikül bu sıvı artışıyla beraber büyür. Graaf folikülü olarak bilinen preovulatuvar folikülün gelişimiyle neticelenir.

Antral folikülün yapısını oluşturan granüloza hücreleri histolojik ve fonksiyonel özellikleri göz önünde bulundurulduğunda iki gruba ayrılır. Oositi çevreleyen granüloza hücreleri kumulus ooforusu oluşturur. Antrumu çepeçevre saran granüloza hücreleri ise mural granüloza hücreleri olarak adlandırılır (30).

Plazma sıvısı ve granüloza hücrelerinin salgıladığı faktörler antal sıvının içeriğini oluşturur. Antral sıvı içerisinde yer alan bu faktörler, östrojen ve çeşitli büyüme faktörlerinden oluşur. Bu faktörlerin antral sıvı içerisindeki konsantrasyonları dolaşımdaki konsantrasyonlarından çok daha fazla olup folikül maturasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (30).

Folikülogenez gonadotropin bağımsız ve gonadotropin bağımlı olmak üzere iki ana kısımdan oluşur ve toplamda 84 gün sürer. Sekonder folikül evresine kadar gonadotropinlerin etkisine ihtiyaç duyulmaz. Gonadotropinden bağımsız dönem yaklaşık folikülogenezin 14 gününe kadar devam eder (47). Bu nedenle erken gelişim dönemi gonadotropinden bağımsız olarak tanımlanır. Folikül maturasyonunun daha ileri evrelere ulaşabilmesi için plazmada yeterli miktarda FSH ve LH hormonunun olması gerekir. Bu dönem gonadotropine bağımlı olarak tanımlanır (30).

Her ay bir folikül grubu yarı eş zamanlı bir büyüme fazına girer. Bu folikül grubuna kohort adı verilir. Kohortun büyüklüğü overdeki inaktif primordial foliküllerin sayısı ile orantılıdır. Genç kadınlarda over başına 3 ile 11 folikül olduğu düşünülmektedir (48). FSH ve LH'nin etkileriyle folikül siklik 5 folikülogenez dönemi geçirir. Bu değişiklikler gonadotropin bağımlı dönemde meydana gelir. Ovülasyondan önce son yedi gün içerisinde foliküllerden bir

tanesi seçilerek dominant hale gelir. Ovülasyondan 24 saat önce LH piki gerçekleşir. Sonrasında foliküldeki oosit ovülasyonla birlikte atılır (47).

Ovulatuvar siklustan yaklaşık iki üç siklus önce kohort gelişmeye başlar. Bu kohorttan ovulatuvar folikül gelişim gösterecektir. Uygun bir gelişim evresinde olmayan foliküllerin çoğu dejenerasyon gösterir. FSH düzeyleri, foliküler evrenin sonlarında küçük artış göstererek dominant folikül adı verilen folikülün seçilmesinde tetik rol oynar. Dominant folikül sonrasında ovülasyona uğrayacaktır (49). FSH artışıyla östrojen seviyeleri yükselir. Bunun sonucunda foliküllerde büyüme meydana gelir. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışının da dominant folikül seçimine etkisi olduğu saptanmıştır. Atreziye uğrayacak foliküllerin hücre yüzeyinde VEGF reseptörlerinin ekspresyonları azalır. Bu da foliküllerin kan dolaşımının kısıtlanmasına neden olur. Bu kısıtlama nedeniyle dolaşımdaki faktörlerin foliküle taşınması azalır. Foliküller atreziye uğrar. Granüloza hücreleri tarafından üretilen IGF'in apoptozisi baskılayıcı etkileri vardır. Atretik foliküllerin foliküler sıvısında bulunan IGF bağlayıcı proteinler IGF'in etkilerini önleyerek apoptozisi tetikler. FSH, kısmen IGF-1 sentezini artırırken IGF bağlayıcı proteinlerin ise sentezini baskılayarak atreziyi önler (30).

Folikülün gelişiminin devamlılığı için mikroçevredeki androjen hakimiyetinin östrojenler lehine dönüşmesi gerekmektedir. Androjenlerin düşük konsantrasyonları aromatisasyonu uyarır; yüksek konsantrasyonları ise androjenlerin 5α formuna geçişini hızlandırır. Bu güçlü androjen formları aromatisasyonu inhibe eder. Granüloza hücreleri tarafından aromatisasyon gerçekleştirilemezse FSH aracılıklı LH reseptör ekspresyonu da inhibe olur (50). Bu yolla yeterli FSH reseptörü bulunmayan ve andojenik mikroçevre içerisinde kalarak atretik hale gelmiş foliküllerin nasıl seçildiği açıklanmaya çalışılmıştır.

Bir önceki siklusun sonunda östrojen, progesteron ve inhibin B seviyerli azalırken FSH düzeyleri artar. FSH seviyelerindeki bu artış ovulatuvar folikülün yer aldığı kohortun seçilmesini sağlar. Ovülasyon overlerden sırasıyla değil rastgele gerçekleşmekte olduğu gösterilmiştir (51). Midfoliküler fazda folikül tarafından üretilen östradiol ve inhibin B, FSH seviyelerinin azalmasına neden olur. Kadınlardaki over kapasitesi azaldıkça inhibin B üretimi azalır. Buna bağlı olarak FSH düzeyi ileri yaşta genç kadınlara göre daha yüksek saptanır. FSH düzeyindeki bu azalma dominant folikülün seçimine katkı sağlar. FSH düzeyindeki bu azalmaya yeterli FSH reseptörü olmayan diğer foliküller yeterli yanıt veremez ve atreziye giderler (30).

FSH uyarısı karşısında granüloza hücreleri sayıca artar. Bu hücrelerde aromataz ekspresyonu artar ve östrojen dominant mikroçevre oluşur. LH reseptör ekspresyonu artar.

Geç foliküler dönemde LH reseptör ekspresyonu oluşmasıyla granüloza hücreleri kısıtlı miktarda progesteron üretmeye başlar. Progesteron üretimi, granüloza hücrelerinin çoğalmasını azaltarak foliküler büyümeyi yavaşlatır (52). Progesteron, midsiklus FSH artışının başlamasına neden olur (30). Ayrıca östrojenin pozitif feedback etkisini de güçlendirir (53).

3.1.8.4 Ovulasyon

Ovulasyon inflamatuvar yanıtı benzetilmektedir. Ovulasyon sonrası rüptüre olmuş foliküldeki gen ürünlerinin ve folikül kalıntılarının biçim değiştirilerek korpus luteumu meydana getirdiği bir sürecin başlangıç safhasıdır. Foliküler fazın sonlarında hızla yükselen östradiol seviyeleri inhibitör etki oluşturmak yerine hipotalamus hipofiz aksı üzerinde pozitif feedback etkisi gösterir. Bu etki LH artışını başlatır. LH pikinin oluşabilmesi için 50 saat boyunca östradiol konsantrasyonu 200pg/ml seviyesinde olması gerekir. LH piki sonrasında oosit tekrar mayoza girer (30).

Ovulasyon esnasında her siklusta overdeki dominant folikülden bir oosit atılır. Ortalama 28 gün süren menstrüel siklusun çoğunlukla 10-17. günleri arasında ovulasyon meydana gelir. Her menstrual siklusta ovülasyon gerçekleşmeyebilir. Bunun yanı sıra birden fazla oosit de atılabilir. LH piki ile dominant folikül hızlıca büyür ve duvarı inceler. Bu da ovülasyonu tetikler (54).

Sonografik saptamalara göre oositin rüptüre olan folikülden atılması sadece birkaç dakika sürmektedir. Bu atılımın mekanizması net aydınlatılamamıştır. Folikül içi basıncın artışına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (30).

Folikül içerisinde başlıca plazmin ve kollajenaz adlı proteolitik enzimler bulunur. Bu enzimler folikül duvarının zayıflamasına neden olur. Granüloza ve teka hücrelerinden preovulatuvar gonadotropin artışına bağlı olarak salgılanan doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivitesinde belirgin artışa neden olur. Ayrıca, prostoglandinler de pik konsantrasyonlara ulaşır (30). Prostoglandinler, overdeki düz kasların kasılmasını sağlayarak ovulasyon için katkıda bulunur (55).

3.1.8.5 Lüteal Faz

Ovülasyondan sonra, arta kalan folikülün granüloza ve iç teka hücreleri, LH uyarısıyla luteinizasyona uğrar. Hormon sentezi görevini üstlenen geçici bir endokrin beze farklılaşarak korpus luteumu oluşturur. Granüloza ve teka hücreleri çoğalır ve hipertrofiye uğrar, granüloza-lüteal ve teka-lüteal hücreleri adını alarak morfolojik ve fizyolojik değişiklikler gösterir.

Granüloza hücrelerini teka hücrelerinden ayıran bazal membranda dejenerasyon sonrası diffüzyonla beslenen granüloza hücrelerinde damarsal yapılar gelişir. Ovulasyondan sonra başlayan kapiller invazyon dördüncü günde korpus luteumun merkezine ulaşır. Kapiller invazyona bağlı olarak perfüzyon artar. Lüteal hücrelere düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) girişini artar. Böylece steroidogenez için öncül molekül temini sağlanmış olur (30).

Korpus luteum, progesteron ve az miktarda da östrojen salgılamaktadır (56). Progesteron üretimi, midluteal fazda en yüksek düzeylerde görülür. Siklusun 21. gününde progesteron düzeyi 3ng/ml'yi geçerse ovulasyonun olduğu düşünülür. Yeterli lüteal fonksiyon için progesteron düzeyi 10 – 15ng/ml'den yüksek olmalıdır (30).

LH artışından sonra östrodiol düzeylerinde azalma izlenir. Bu azalma geçici olup lüteal fazda artış göstererek midlüteal dönemde en yüksek seviyesine gelir. Geçici azalmanın nedeni net olarak bilinmemektedir. Ancak artmış progesteron düzeylerinin granüloza hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Korpus luteumdan inhibin A sentezi de yapılır. Lüteal fazda FSH azalması ile inhibin A düzeyinde yükselme meydana gelir. Lüteal fazın sonuna gelindiğinde ise inhibin A düzeyleri düşer. Bu düşüş ile birlikte FSH artar. Bir sonraki siklus için kohort seçimi başlamış olur.

Korpus luteumun normal fonksiyon gösterebilmesi için serumda yeterli miktarda LH bulunması, lüteal hücrelerin yeterli sayıda olması ve bu hücreler üzerinde LH reseptörlerinin varlığı gerekir. Granüloza hücrelerinde önceki foliküler fazda LH reseptör sentezinin uygun bir şekilde başlaması büyük önem arz eder. Ayrıca LH seviyelerindeki düşüklük de lüteal faz süresinin kısılmasına neden olur (30).

Foliküler fazda FSH ve LH sanımındaki azalma lüteal fonksiyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Granüloza hücrelerinin artışında görevli olan FSH'ın azalması ovulasyon sonrası gerekli olan lüteal desteğin azalmasına neden olur. Ayrıca, FSH ile uyarılan LH reseptörlerinde de sayıca azalmaya neden olur. LH uyarısına yanıtı azaltır.

Gebelik oluşmuşsa korpus luteumun devamlılığı fertilizasyondan sonra 8. haftaya kadar devam eder. Bundan sonra korpus luteum görevini plasentaya devreder. Bu süreçte korpus luteumun gerilemesi sinsityotrofoblastlar tarafından salınan human koryonik gonadotropin (hCG) ile engellenir (57). Erken gebelik haftalarında üretilen hCG, lüteal hücrelerdeki LH reseptörleri aracılığıyla lüteal hücreleri uyarır ve bunları atreziden korur.

3.1.8.6 Luteolizis

Gebelik oluşmamışsa korpus luteum gittikçe gerileyerek luteolizis adı verilen bir süreci izler. Luteolizisten sonra korpus luteumun damarlanması azalır. Progesteron ve

östrojen üretimindeki hızlı azalma ile birlikte lüteal hücreler apoptozise uğrar. Beyaz renkli fibrotik dokuya dönüşür. Bu yapı korpus albicans veya beyaz cisim olarak adlandırılır. Korpus albicans zamanla küçülür ve bir nedbe dokusu olarak kalır (58).

3.2 Adneksiyal Torsiyon

Adneksiyal torsiyon, adneksiyal aks etrafında over ve fallop tüpünün dönmesi sonucu oluşur. Adneksiyal aksı infundibulopelvik ve utero-overyan ligament meydana getirir. Genelde bu iki yapı birlikte torsiyone olurken over tek başına da torsiyone olabilir nadiren de fallop tüpü tek başına torsiyone olur. En sık üreme çağındaki kadınlarda (gebelik süreci dahil) görülmekle birlikte inutero dönemden postmenapozal döneme kadar her dönemde gözlenebilir. Gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir. Zira kesin tanı sadece cerrahi esnasında yapılabilmektedir. Bilinen yıllık prevalansı %2 - %6 civarındadır (8). Acil servise ani başlangıçlı karın ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların %3'üne yakınında adneksiyal torsiyon olduğu düşünülmektedir (30). Adneksiyal torsiyon hastalarında, ölüm dahil bir çok komplikasyon gerçekleşebilmektedir. Fitzhugh ve ark.(59) ve Mordehai ve ark. (60) yaptıkları çalışmalarda bu komplikasyonlardan bahsetmişlerdir.

Torsiyon, çoğunlukla overleri normale göre kısmen biraz daha büyümüş olan hastalarda görülür. Çoğunlukla over kisti olan hastalarda karşılaşılr. Buna rağmen menarş öncesi kızlarda daha sık görülür ve hastaların % 46 kadarında over boyutları normal görünümde (17). Torsiyon, over boyutları belirgin olarak artmış hastalarda daha az sıklıkta izlenmektedir. Büyüyen over dokusunun ağırlığı ile aşağı inmeye yatkındır. Bu nedenle torsiyondan korunur. Overlerin hangi durumda torsiyona daha yatkın olduğu konusu tartışmalıdır. Huchon ve Fauconnier (61) yaptığı çalışmalarda over boyutu 5 cm'in üzerinde olan hastalarda torsiyon riskini en yüksek oranda saptamışlardır. Warner ve ark. (62) yaptığı kıyaslamalı bir çalışmada ise 5 cm'in üzerindeki overlerde torsiyon gelişme riskini düşük bulmuştur. Torsiyon meydana gelen overlerde en sık karşılaşılan kistler; folikül kistleri, korpus luteum kisti, selim kistik teratomlar ve kistadenomlardır. Endometriomalar ve habis huylu kistik yapılar, adhezyonların oluşu nedeniyle torsiyone olmaya daha az eğilimlidirler. Torsiyon olgularının yalnızca %2'sinde malignite saptanmıştır (63).

Torsiyon sağ overde sol overe nazaran daha sık görülmektedir. İnsidansı 3:2 olarak bildirilmiştir. Bu durum Sol over komşuluğundaki sigmoid kolonun görece daha az hareketli ve sağ over komşuluğundaki çekum ve ileumun görece daha hareketli yapılar olmasından kaynaklanmaktadır.

Fallop tüpü torsiyonu nadiren tek başına gözlenir, çoğunlukla over torsiyonuna eşlik eder. Fallop tüpü torsiyonunun tek başına gözleendiği olgularda fallop tüpü hidrosalpenks, hematosalpenks gibi nedenlere bağılı olarak büyümüşür veya normalden daha uzun izlenmektedir. Ayrıca daha öncesinde tubal ligasyon işlemleri uygulanan ya da paratubal kist izlenen olgularda da fallop tüpü tek başına torsiyone olabilir.

Ovulasyon indüksiyonu, overyan hiperstimulasyon sendromu, adneksiya ltorsiyon öyküsü, polikistik over sendromu, tubal ligasyon yapılmış olması ve gebelik risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Mashiach ve ark. (64) yaptıkları bir çalışmada overyan hiperstimulasyon sendromu olgularında gebelik başarısıyla torsiyon riskinin %2.3'den %16'a çıktığını izlemişlerdir.

Pansky ve ark. (17) retrospektif bir çalışmada overleri tamamen normal görünümde olup torsiyon oluşan hastaların %60'ında overlerin daha sonra tekrar torsiyone olduğunu ortaya koymuştur. Herhangi bir patoloji olan overlerde ise torsiyonun tekrar etmesi riski %8 olarak saptanmıştır.

Adneksiyal torsiyon olgularının %20 – 25'i gebelikte izlenir. Gebelik süresince birden çok defa da torsiyon atakları meydana gelebilir. Torsiyonun tekrar etme riski %19'lardadır (65).

3.2.1 Klinik Bulgular

Adneksiyal torsiyon tanısını koymada en önemli unsur, eksiksiz hasta anamnezi ve fizik muayenedir. Hastalarda en sık klinik yakınma akut başlangıçlı karın ağrısıdır (%90-100) ve çoğunlukla tek taraflıdır. Ağrı, sürekli yahut aralıklarla ortaya çıkan tarzda olabilir. Bunun nedeni overin zaman içerisinde kendiliğinden torsiyone ve detorsiyone olmasıdır. Pozisyon ve harekete bağılı olarak da ani değişiklikler gösterebilir. Bazen hasta günler, aylar boyunca ara ara ağrı atakları şikayetiyle kliniğe başvurabilir. Gelip geçici ağrı atakları hastalarda kısmi torsiyonu göstermektedir. Ağrı şiddetinin yoğunluğu klinik tablonun ciddiyetini her zaman ortaya koymayabilir. Ağrı, over damarlarının oklüzyonuna bağılı hipoksi nedeniyle oluşur. Düşük basınç sistemlerine sahip olan venöz ve lenfatik sistem ilk etkilenen yapılardır (13).

Ek şikayetler olarak bulantı (%70), kusma (%45), yan ağrısı ve ateş (%20) görülebilir (17). Eğer torsiyon süresi uzarsa adneks nekrotik bir hal alabilir hatta enfekte olup hasta peritonit bulguları ile karşımıza çıkabilir (13). Apandisit, nefrolitiazis, pelvik enflamatuvar hastalık, dış gebelik, kolit, nekroze leiomyom, over kist rüptürü gibi pek çok hastalıkta da benzer bulgular karşımıza çıkabilir. Bu durum da tanı koymayı güçleştirmektedir.

3.2.2 Fizik Muayene

Adneksiyal torsiyon tanısı laboratuvar ve görüntülüne yöntemleri ile desteklenmelidir. Bulgular ve şikayetler diğer pek çok hastalıkla karışabilir. Yapılan pek çok çalışma ameliyat öncesi torsiyon tanısı koymanın güç olduğunu ortaya çıkarmıştır. Torsiyon şüphesi ile cerrahi müdahale yapılan hastaların sadece %10 ila % 44'ünde laparoskopide torsiyon varlığı izlenmiştir (8-11).

Vital bulgular arasında vücut sıcaklığı normal veya hafif yükselmiş (%18), hafif taşikardik ve ağrı çok şiddetli ise kan basıncı yükselmiş izlenebilir. Alt karın hassasiyeti çoğunlukla tek taraflı olup yan ağrısı şeklinde de hissedilebilir. Acil servise başvuran ve ameliyat neticesinde torsiyon tanısı alan 87 kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %30'unda muayenelerinde ağrılarının olmadığını saptanmıştır (66).

Pelvik muayenede büyümüş ve ağrılı adneks palpe edilebilir. Daha önce 167 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada olguların %75'ine yakınında herhangi bir ele gelen kitle saptanmamıştır (67).

3.2.3 Laboratuvar Tahlilleri

Hastaya öncelikle gebelik testi yapılarak olası bir ektopik gebelik dışlanmalıdır. Ayrıca tam kan sayımı ve iyonize serum elektrolit profili istenmelidir. Pek çok laboratuvar sonucu normal izlenmekle birlikte hastaların %27 ila %50'sinde beyaz kan hücrelerinde hafif yükselme görülebilir (17). Beyaz kan hücre sayısı ve CRP değeri akut apandisite göre daha az yükselir. Adneksiyal torsiyonun ameliyat öncesi tanısını koymayı kolaylaştırmak için pek çok serum belirteci kullanılmıştır. Karın ağrısı ile başvuran hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, adneksiyal torsiyon olgularında interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin diğer hastalara göre daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (19).

3.2.4 Görüntüleme Yöntemleri

Adneksiyal torsiyon tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ultrasonografi işlemi doppler analizi yapılarak ya da yapılmaksızın gerçekleştirilebilir. Ultrasonografi görece ucuz, iyonize radyasyon içermeyen, kolay ulaşılabilir ama sonuçları uygulayıcıya göre değişkenlik gösteren bir yöntemdir. En sık kullanılan ultrasonografi transvajinal ultrasonografidir. Gebelerde, cinsel birlikteliği olmayan ve genç kızlarda transabdominal ultrasonografi tercih edilmekle birlikte bu yöntem overyan damarların görüntülenmesinde kısıtlı sonuçlar verir. Ultrasonografik bulgular overyan kitle izlenmesi, tek taraflı overyan büyüme olması, douglas boşluğunda serbest sıvı izlenmesi ve

overde tek tip periferik kistik yapıların görülmesidir. Over, normal anatomik yerleşim yerine göre mediale ve superiora doğru yer değiştirebilir (68). Adneksiyal torsiyon sonrası venöz ve lenfatik drenaj bozulur. Over dokusunda şişme ve ödem meydana gelir. Bunu takiben arteriyal akımda bozulma veya arteriyal akımın kaybı görülür (63). Venöz akımdaki bu bozulma ultrasonografide foliküllerdeki ödeme bağlı olarak çok sayıda kistik yapılar olarak izlenir. Arteriyal kanlanmanın bozulması sonrasında over dokusunda hemoraji ve doku nekrozu gelişir. Ultrasonografide, arteriyal enfarktüs overde anekoik bir halo olarak gözlemlenebilir.

Fallop tüplerinde torsiyona bağlı olarak tüpler dilate, ödemli izlenir. Hidrosalpenks mevcutsa tüpler içerisinde sıvı görülebilir veya paratubal kistler ultrasonografik olarak saptanabilir. Paratubal kistler ultrasonografide over kistlerine benzer görünümde olabilir.

Tanı için ayrıca renkli doppler ultrasonografi (RDUS) yapılabilir. RDUS sonuçları konusunda net bir uzlaşma yoktur. Torsiyone olan adnekte dopplerde damarsal yapılarda karakteristik girdap görünümü olduğu tespit edilmiş fakat her vakada bu görünüme rastlanılmamıştır (69). Cerrahi olarak adneksiyal torsiyon tanısı konmuş 39 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada venöz doppler akımının yokluğunun pozitif prediktif değeri %94 olarak bildirilmiştir. Buna rağmen torsiyon hastalarının %60'ında arteriyal kan akımının kaybolmadığı da gösterilmiştir (5). RDUS'da overyal damarlarda kan akımının kaybı her olguda görülmez. Akım kaybı torsiyonun geç bir bulgusu olabilir. Retrospektif bir çalışmada dopplerde kan akımının varlığı veya yokluğu organların canlılığının öngörülmesinde kullanılabilir bir parametre olarak saptanmıştır (69). Torsiyon tanısı kesinleşmiş bir hastada dopplerde saptanan normal kan akımı iki damarlı kan desteğinden kaynaklanabilir. Ayrıca geçici veya kısmi torsiyona bağlı olarak da kan akımı normal izlenebilir. Adneksiyal torsiyon saptanan 216 hastada yapılan bir çalışmada, premenarş ve postmenarş hastalarda doppler akım bozuklukları ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalara kıyasla daha sık izlenmiştir. Bu durumun ovulasyon indüksiyonun etkisiyle üretkenlik çağındaki bayanlarda adneksiyal kan akımının artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda dopplerde kan akımının yokluğunun torsiyon tanısını doğruladığı bildirilmiştir. Cerrahi esnasında torsiyon saptanmayan olgularda cerrahi girişim öncesinde dopplerde kan akımı izlenmediği de rapor edilmiştir (70). Dopplerde kan akım bozuklukları her olguda görülmebilir. Kan akımı bozuklukları mevcutsa tanı koyma süresini kısaltır (5).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) acil servislerde sık kullanılan ek görüntüleme yöntemleridir. Hastanın şikayetlerine bağlı olarak öncelikli tercih edilecek görüntüleme yöntemleri olabilir. BT ve MR'da en sık gözlenen bulgular tubal kalınlaşma, over kist cidarı kalınlaşması, asit, torsiyone tarafa uterusun deviyasyon göstermesidir. BT ve

MR'da pelvik yağ infiltrasyonu hastaların %65'inden fazlasında nekrozun bir kanıtı olarak saptanmıştır. T2 ağırlıklı MR görüntülemesinde torsiyone over stromasında su intensitesine benzer şekilde intensite artışı gösterilmiştir (71).

3.2.5 Adneksiyal Torsiyonda Tedavi

Adneksiyal torsiyon cerrahi bir acil olup en sık tercih edilen tedavi yöntemi laparoskopidir. Laparoskopik olarak öncelikli tercih edilen yaklaşım adneksin detorsiyonudur. Önceleri detorsiyone edilen overin emboliye neden olacağı düşünüldüğü için detorsiyon işlemi uygulanmaksızın torsiyone over eksize edildirdi (13). Over torsiyonu sonrası detorsiyon veya eksizyon yapılan hastalarda her iki grupta pulmoner emboli riski % 0,2 olarak tespit edilmiştir (17, 18). İlk değerlendirmede overler koyu ve mavimsi renkte görünseler dahi overlerin % 90'ı normal foliküler gelişme gösterir (15). Overlerde normal doppler akımı izlenir. Ayrıca altı hafta sonra tekrar değerlendirildiğinde overler normal büyüklükte izlenir (72).

Tedavi seçenekleri konservatif veya eksizyonel cerrahi olarak belirlenmiştir. Bu tedavi seçeneklerinden hangisinin seçileceği hastanın yaşına, gelecekteki çocuk beklentisine, menapoz durumuna ve eşlik eden overyan bir hastalığın varlığına göre belirlenir. Konservatif tedavi; overin detorsiyonu, overin detorsiyonunun yanı sıra eşlik eden bir kist varsa bunun aspirasyonu veya kistektomi seçeneklerini içerir. Bazı araştırmacılar, overdeki ödem nedeniyle sadece detorsiyon yapılmasını ve kistektominin gerekip gerekmeyeceğini cerrahi sonrası ultrason takipleriyle karar verilmesini önermektedir (73). Detorsiyonun beraberinde kistektomi yapılması, ödem nedeniyle doku planlarında kaybolma olacağından son derece güçtür. Buna rağmen kistin over dokusunda bırakılması ise tekrar torsiyon riskini artırır ve ek bir cerrahi gereksinime neden olabilir (17).

Eksizyon tedavisi, ooforektominin tek başına veya salpinjektomini ile birlikte yapılması uygulamalarını içerir. Eksizyon tedavisi çoğunlukla postmenapozal dönemde torsiyon saptanan hastalarda tercih edilmektedir. Üreme çağındaki ve perimenapozal hastalarda eksizyon kararı vermek kolay değildir. Bazı çalışmalarda nekrozun bir gösteregesi olarak overin görünümünden ya da renginden ziyade ağrının başlaması ile cerrahi girişim arasında geçen zaman belirtilmiştir (74, 75).

Detorsiyon sonrası overin tekrar torsiyone olmasını önlemek için bazı yaklaşımlar olmakla birlikte bunların gelecekte üretkenlik açısından nasıl sonuçlar doğuracağı bilinmemektedir. Bu yöntemler, overin emilemeyen sütürlerle uterus arka duvarına asıldığı

ooforopeksi (ovariyoepesi) işlemi; sütürlerle ya da EndoLoop (Ethicon) ile utero-ovaryan ligamentin kısaltılması işlemidir (76).

3.2.6 Prepubertal Dönemde Adneksiyal Torsiyon

Prepubertal dönemde adneksiyaltorsiyon olgularının %50'ye yakınında overler normal büyüklükte saptanır (63). Hastalar, ani başlangıçlı karın ağrısı şikayetiyle kliniklere başvururlar. Puberte sonrası torsiyon gelişen hastalarına benzer bulgular saptanırken yapılan görüntüleme yöntemlerinde ise overlerde herhangi bir anormallik izlenmeyebilir (77).

Çocuklarda adneksiyal torsiyon sıklığı yaklaşık %2 olarak bildirilmiştir (78).

Yenidoğanlarda adneksiyal torsiyon tanısı sıklıkla intrauterin dönemde konulmaktadır. Çocuklarda en sık ultrason bulgusu periferik yerleşimli kistik yapılardır. Overler büyük saptanmışsa adölesanlarda bunun over kistine bağlı nedenleri genellikle selim kistikteratom, folikül veya korpuslueum kistleridir (79).

Çocuklarda ve adölesanlardaki adneksiyal torsiyon olgularında malignite riski erişkindeki ile aynı olup %2 civarındadır (63). Tedavi yaklaşımı erişkindekiyle aynı olup kist varlığında iki basamaklı yaklaşım tercih edilmesi önerilir. Öncelikli olarak detorsiyon yapılması; seri ultrason takipleri sonrasında ksitektomi uygulaması bu iki basamaklı yaklaşımı oluşturmaktadır. Normal boyutlu overlerde ise detorsiyon sonrası ovaryoepesi yapılarak ileride adneksiyal torsiyonun tekrar etmesinin önlenmesi önerilmektedir (80).

3.2.7 Gebelerde Adneksiyal Torsiyon

İlk trimestre gebeliklerinin %5'ine yakınında adneksiyal kitle saptanmaktadır. Bu kistlerin büyük bir çoğunluğu fonksiyonel kistler olup ikinci trimestrede kendiliğinden kaybolmaktadır; bazıları ise sebat ederek adneksiyal torsiyona neden olabilirler (81). Genel toplumda adneksiyal torsiyon sıklığı %1 ile %14 arasında değişmekle birlikte adneksiyal torsiyon vakalarının %25'i gebelikte görülmektedir (81, 82). Adneksiyal torsiyon en sık 6. ile 17. gebelik haftaları arasında görülürken olguların sadece %5'i 20. gebelik haftasından sonra görülür. Bunun nedeni karın içerisinde adneksiyal torsiyon için yeterli alan kalmamasıdır. Torsiyon sıklıkla 6 ile 8 cm arasındaki kitlelerde görülmektedir (82). En sık patolojik neden selim kistik teratomlardır. Bunları sırasıyla korpus luteum kistleri ve paratubal kistler izlemektedir.

Gebelerde, adneksiyal torsiyon şikayetleri gebe olmayan hastalardaki ile aynıdır. İkinci ve üçüncü trimesterde doğum, uterus rüptürü, ablasyo plasenta ve hemoliz, karaciğer

fonksiyon testlerinde yükselme ve trombosit sayısı düşüklüğü (HELLP) sendromu ile karışabilmekte torsiyon tanısını güçleştirmektedir.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılarak gebe kalanlarda over hiperstimulasyonu gerçekleşmese dahi overler normalden daha büyük hal alabilir. YÜT ile gebe kalan hastalarda over torsiyonu riski 11 kat artmış olarak bulunmuştur (83). Hiperstimulasyona bağlı olarak adneksiyal torsiyon meydana gelen gebelerde torsiyonun tekrar etmesini önlemek için detorsiyon sonrası büyük kistlerin aspirasyonu yapılmalıdır. Tekrar etmeyi önlemek için ayrıca ovaryopeksi uygulanmalıdır.

Tedavi gebe olmayan hastalarınki ile aynı olup gebelikte laparoskopi tüm trimesterlerde tercih edilebilir (84). Laparoskopi 16. haftaya kadar güvenle kullanılırken ikinci trimestreden sonra açık laparoskopi, sol üst kadrandan giriş veya umbilikus seviyesi üzerinde giriş gibi yöntemlere başvurulabilir. Laparoskopinin üstünlüğü gebe olmayan hastalardakine benzer olarak daha kısa iyileşme süresi, daha az narkotik ağrı kesici ihtiyacı olması, daha az yara yeri komplikasyonları ve tromboembolik olay sıklığının daha seyrek görülmesi olarak saptanmıştır (85).

Cerrahi öncesi ve sonrası fetal kalp atımı değerlendirilmeli. Profilaktik tokolitik ilaç kullanımı konusunda bir uzlaşma yoktur. Hiperkoagülabilitate, uterus basısı ve karbondioksit (CO₂) insuflasyonu sonucu oluşan karın içi basınç artışı gibi venöz göllenmeye neden olacak etmenler dolayısıyla preoperatif ve intraoperatif profilaktik heparin uygulaması önerilmektedir (86). İlk trimesterdeki hastalarda kistin nedeni korpus luteum kisti ise gebelik kaybının önlenmesi açısından hastaya progesteron desteği verilmelidir.

3.3 İskemik Hücre Hasarı

İskemi en sık görülen hücre hasarı nedenidir. Belirli dokuların damar yatağındaki kan akımının azalması ile iskemi ortaya çıkar. Oksijen azalmasına bağlı olarak hücre içerisinde aerobik enerji üretimi aksar. Mitokondrideki oksidatif fosforilasyon engellenir ve ATP üretimi azalır. ATP kaybı sonucu hücre zarında bulunan aktif sodyum pompası işlevi bozulur. Hücre içinde sodyum birikimi sonucu su hücre içerisine girer ve hücresel şişme meydana gelir. Hücre şişmesinin diğer nedenleri katabolitlerin de birikmesidir. Hücre şişmesi geri dönüşümlü bir hasardır. İskemi sürerse mitokondrial fonksiyonlar giderek bozulur ve membran geçirgenliği de artarak geri dönüşümsüz hasarı meydana getirir. Dokuda ise endotel hücrelerinde meydana gelen şişme sonucu damar dışına sıvı sızar ve kapiller lümende daralma gözlenir. Damar yatağında bulunan polimorf nüveli lökositler hasarlı dokudan salınan

mediyatörler aracılığıyla dokuya göç ederler. Polimorf nüveli lökositlerin yanı sıra birçok asüleler uyarılar da iskemi sonucu oluşan inflamasyonu yönetir. (87).

3.4 CRP ve Yüksek Duyarlıklı CRP

CRP, ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından özgül olmayan bir akut faz proteini olarak tanımlanmıştır. Akut enfeksiyonu olan hastalarda Streptococcus pneumonia'nın C polisakkaridi ile presipin reaksiyonu verdiği için bu isimle adlandırılmıştır. Önceleri semikantitatif lateks aglütinasyon yöntemleri ile analiz edilirken 1970'li yıllardan sonra ise nefolometrik ve türbülometrik yöntemler gibi güvenilir yöntemler kullanılmıştır. CRP'nin başlıca kullanım alanı enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkların takibidir. 1990'lı yıllardan itibaren aterosklerozun enflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmesiyle CRP ile ilgili araştırmalar önem kazanmıştır (88).

CRP, 118.000 dalton molekül ağırlığında olup pentraksin ailesi üyesi karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. Dairesel pentamerik disk şeklindeki protein yapılar gösterir. Önceleri sadece karaciğerde sentezlendiği düşünülmekteydi (20). Karaciğerde sentezi IL-6 tarafından uyarılır. IL-1b'de bu uyarıyı artırıcı etki yapar (89). Günümüzde karaciğer dışında adipositler, endotel hücreleri, nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından da sentezlenmekte olduğu bilinmektedir (20). Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saattir. CRP'nin sentez hızı plazmadaki konsantrasyonunu belirleyen ana etkidir.

Oksidatif stres ve iltihabın olduğu durumlarda damar duvarında enflamatuvar bir yanıt oluşur. Bu yanıt makrofajlardan enflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır. CRP, Sitokinlerden farklı olarak daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Ayrıca, kararlı bir serum konsantrasyonu göstererek sirkadiyen değişikliklerden etkilenmez. CRP düzeyi akut enflamatuvar olaylarda 1000 kata kadar artış göstermekte ayrıca kronik enflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek seviyelerde seyretmektedir (90).

CRP bir yangı belirteci olmasının yanı sıra bağlanma yeteneği sayesinde pek çok biyolojik işlevde görev almaktadır. CRP'nin bu bağlanma yeteneği kalsiyum (Ca^{2+}) ile yakından ilişkilidir. Birçok mikroorganizmanın kapsüller polisakkaridi ve çoğu biyolojik zarın yapısal proteini olan fosfokolin (PCh) aracılığıyla olmaktadır (91) Bağlanma sonrası CRP-Ca-PCh yapısı oluşur. Bu yapı C1q tarafından tanınarak C3 konvertaz oluşumunu tetikler. Böylece klasik kompleman yolu aktifleşir. Fosfokolin içeren mikro organizmaların, ölü ve hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılması CRP- Ca-PCh bileşiminin kompleman sistemini aktifleştirmesi ile gerçekleşmiş olur.(92). CRP'nin sentezi enfeksiyon etkeni ile

karşılaşmadan 6 saat sonra başlar. Enfeksiyonun daha erken tanımlanabilmesi için CRP'nin daha düşük düzeylerdeyken saptanması önem arz eder (93).

Son yıllarda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolü araştırılmıştır. CRP'nin damar duvarında yer alan düz kas hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüştür (94). CRP'nin normal kan düzeyi bireyler arasında farklılık göstermekle birlikte 2 mg/L veya altındadır. Standart yöntemlerle 3-8mg/L düzeylerinde tesbit edilebilmektedir. Subklinik inflamasyonun görülen hastalıklarda CRP'nin endotelial disfonksiyonu gelişimini öngörebildiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (95).

Klasik yöntemler akut enflamasyonda görülen yüksek CRP düzeylerini (40-200 mg/L) saptamak için daha uygundur (20). Kardiyovasküler risk sınıflandırılmasında kullanılan düzeyler klasik yöntemlerle ölçülemediği (21). Bunun üzerine normalin üzerinde ancak klasik yöntemle yapılan CRP ölçülerinin duyarlılığından daha düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yüksek duyarlılıkları CRP (hs-CRP) testleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle 0.15 mg/L değerleri bile saptanabilmektedir. Kardiyovasküler olaylar dışında hs-CRP, şeker hastalığı, metabolik sendrom ve böbrek hastalıklarının tanısında kullanımı ile ilgili bir çok çalışmalara rastlanmaktadır (96).

Klasik CRP ölçümü akut ve kronik enflamasyonun görüldüğü olaylarda daha faydalı olduğu görülmekle birlikte hs-CRP ölçümü yaklaşık 20 kat daha hassas sonuçlar verebilir. Yapılan çalışmalar hs-CRP'nin gerek kardiyovasküler hastalıklar gerek inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesi dışında ayrıca vasküler enflamasyonda hs-CRP değerleri bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaktadır (97).

4. AMAÇLAR

Bu çalışmamızda iki farklı iskemi zamanına sahip over torsiyonu modeli oluşturulan sıçanlarda, hs-CRP'nin torsiyonun erken tanısında kullanılabilir bir serum belirteci olup olmadığı araştırılacaktır. İskemi oluşturulmayan sham grubunun yanısıra iki ve dört saat over iskemisi oluşturulan sıçanlar üç gruba ayrılacaktır. Hs-CRP düzeyleri incelenecek. İskemi süresinin hs-CRP düzeylerindeki değişime nasıl bir etkisi olduğu araştırılacaktır.

İskemi sürelerinin bitimi sonrasında sıçanların over dokusu histopatolojik açıdan değerlendirilerek iskemi süresinin over dokusundaki etkileri araştırılacaktır. Hs-CRP düzeylerindeki değişim ile histopatolojik değişimler arasındaki ilişki incelenecek.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü deneysel çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu'nun 28.11.2013 tarihli ve 247 sayılı karar doğrultusunda onay almış ve çalışma etik kurallara uygun olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışmanın deney aşaması Temmuz 2014 - Ağustos 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Giderler için gerekli destek Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından sağlandı. Deney sonunda çıkartılan dokuların histopatolojisi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, hs-CRP değerleri ise Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından çalışıldı.

5.1 Sıçanların Temini ve Bakımı

Bu merkezden elde edilen 16 haftalık, 230-270 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi toplam 18 adet dişi sıçan çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen sıçanlar, üç gruba ayrılarak her grupta altı sıçan olacak şekilde ayrıldı (ayırım <http://www.randomisation.com> önerileri doğrultusunda yapıldı).

Hayvanlar, sessiz ortamda, paslanmaz çelik kafeslerde, ortam sıcaklığı 21 ± 2 °C ve nem oranı % 55-60 arasında sabit tutulan bir odada barındırıldı. Ayrıca bu ortamda 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü sağlandı. Deney gününe kadar standart pellet yem ve içme suyu ile beslenildi.

5.2 Anestezi işlemi

Hayvanlarda anestezi işlemi intraperitoneal yoldan 10 mg/ kg ksilazin (Rompun® %2 enj. çözelti, Bayer İlaç, İstanbul) ve 80 mg/kg ketamin (Ketalar® 500mg 10ml flakon, Pfizer, İstanbul) kombinasyonu ile yapıldı. Cerrahinin tüm aşamalarında denekler anestezi altında tutuldu. Refleks yanıtlar aralıklı olarak değerlendirildi ve gerektiğinde anestezi derinliğini sabit tutmak için idame doz 40 mg/kg ketamin tekrarlandı.

Hayvanların çalışma boyunca vücut ısılarının (37 °C) korunması için üzerleri steril cerrahi örtülerle örtüldü. Hayvanların sakrifikasyonu, çalışmanın nihayetinde gerekli kan ve doku örneklerinin alınmasını takiben sıçanlar anestezi altında iken eksanguinasyon yöntemiyle gerçekleştirildi.

5.3 Deney grupları

Toplamda 18 sıçan rastgele üç gruba ayılarak her grupta altı sıçan olacak şekilde ayrıldı. Anestezi altındaki sıçanların karın ve boyun bölgeleri traşlanıp povidon iyot (Biokadin solüsyon, Biokan Sağlık ürünleri Sanayi ve Tic. Ltd. Şti. Kayseri) ile antisepsi sağlandı. Bütün sıçanlardan cerrahi girişim öncesi juguler venden 1 ml kan örneği alındı. Ardından tüm sıçanlar cerrahi müdahaleye alındı. Sıçanların alt batın bölgesine yaklaşık 2,5 – 3 cm'lik orta hat insizyonu yapılarak cilt ve cilt altı katları geçildi. Batın içyapıları doğal olarak izlenen sıçanların barsakları sağ lateralize edilerek kısmen batın dışına alındı. Sol uterin horn takip edilerek overler bulundu;

Grup 1 (Sham grubu): Bu gruptaki sıçanlara hiçbir iskemi oluşturmaksızın ikinci ve dördüncü saatte tekrar juguler bölgeden 1 ml kan örneği alındı. Sol overleri alınarak sıçanların sakrifikasyonu sağlandı.

Grup 2: Bu gruptaki sıçanların sol overi önce distal uçtan 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür ile bağlandı. Sonra proksimal uçtan 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür malzeme ile damarsal yapılar bağlandı. Batın içi kanama olmadığı izlenmesi sonrasında batın tabakalarının birbirine yaklaştırılması için iki ile üç adet sütür konuldu. Sıçanlar iki saat süre ile anestezi altında iskemik halde solunum hareketleri takip edilerek vücut sıcaklığı korunması amaçlı örtülerek izlendi. Bu sürenin sonunda sıçanlardan tekrar juguler bölgeden 1 ml kan örneği alındı. Sıçanların batınına konulan yaklaştırma sütürleri alınarak sol overe ulaşıldı ve bağlama yapılan uçlardan adneksiyal yapı çıkarılarak histopatolojik incelemeye alınmak üzere çıkarılan dokular taze olarak hazırlanmış formalin (%10 formaldehit) çözeltisine konuldu. formalin (%40 formaldehit) çözeltisine konuldu. Sıçanlar akabinde sakrifiye edildi.

Grup 3: Bu gruptaki sıçanların da sol overi önce distal uçtan 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür ile bağlandı. Sonra proksimal uçtan 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür malzeme ile damarsal yapılar bağlandı. Daha sonra batın içi kanama olmadığı izlenerek insizyon ile ayrılmış batın katmanı iki ile üç adet sütür ile birbirine yaklaştırıldı. Sıçanlar dört saat süre ile anestezi altında iskemik halde solunum hareketleri takip edilerek vücut sıcaklığı korunması amaçlı örtülerek izlendi. Bu sürenin sonunda sıçanlardan tekrar juguler bölgeden 1 ml kan örneği alındı. Sıçanların batınına konulan yaklaştırma sütürleri alınarak sol overe ulaşıldı ve bağlama yapılan uçlardan adneksiyal yapı çıkarıldı. Dokular histopatolojik incelemeye alınmak üzere taze formalin çözeltisine konuldu. Ardından sıçanların sakrifikasyonu gerçekleştirildi (2, 3, 4).

Resim 1: Sıçan overinde distal uç bağlama



Resim 2: Sıçan overinde proximal uç bağlama



5.4 Histopatolojik Değerlendirme

Cerrahi ile alınan over dokusu örnekleri formalin çözeltisinde tespiti gerçekleştirildi. İnceleme için hazırlanacak dokular formalinin uzaklaştırılması için akarsu altında yıkandıktan sonra parafinle sertleştirilebilmesi için hazır hale getirme işlemine alındı.

Öncelikle dehidratasyon ve sonrasında şeffaştırma işlemi yapıldı. Dokular %60'dan %95'e artan etil alkol serilerinden 30'ar dakika süreyle geçirildi. Dokuların büzülmeden sudan kurtarılması sağlandı. Ardından dokuların alkolden kurtarılması ve şeffaştırılması

için 45'er dakika süreyle iki ayrı şalede ksilolde bekletildi. Sonrasında dokular parafin ile sertleştirme işlemi için 58 – 60 °C sıcaklıktaki parafin içinde 2 saat bekletildi. Daha sonra buradan alınarak parafin blokların içerisine gömme işlemi yapıldı.

Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Leica, RM 2255, Almanya) ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Mikrotom aracılığı ile alınan 5µ'luk parafin kesitler doku taşıma sepetine yerleştirilerek deparafinizasyon işlemine alındı. Dokuların lama daha iyi tutunması ve kuruması için 35 - 40 °C etüvde 15 dakika bekletildi. Doku kesitleri ısı işlemi sonrasında üç ayrı kapta onar dakika süreyle ksilol ile muamele edildi. Ardından ksilolün giderilmesi ve dehidratasyon işlemi için onar dakika %95'den %70'e azalan alkol serilerinden geçirilen doku kesitleri on dakika distile suda bekletildi. Kesitler 5-6 dakika boyunca hematoksilin (Surgipath, 01562E, Cambridgeshire, İngiltere) ile boyamaya alındı. Ardından, hematoksilenden çıkarılan dokular akan su altında yaklaşık olarak 10 dakika boyunca tutularak boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması sağlandı. Yıkanan dokular asit-alkol eriğinin içerisine daldırılarak mavi soluk bir renk alması sağlandı. Bu işlemin sonrasında ikinci yıkamaya alındı. Beş dakika süreyle akan suyun altında tutuldu. İkinci yıkamanın sonrasında kesitler üç ile dört dakika süreyle eozin (Surgipath, 01602, Kanada) boyası içinde tutuldu. Eozin'i uzaklaştırmak için sırasıyla %70, %80 ve %95 serilerinden daldırılıp çıkarılarak geçirildikten sonra 15 dakika süreyle %100 alkolde tutuldu. Dokular havada kurutulmaya bırakıldı. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra kesitler şeffaflaştırma amacıyla çıkış ksilolüne tabi tutuldu. Üç ayrı kapta onar dakika süreyle ksilolde tutulduktan sonra dokular yapıştırma ksilolüne alındı. Dokular buradan teker teker alınarak sentetik bir reçine olan Entellan (Merck 1.07961.0100, Darmstadt, Almanya) ile yapıştırılıp kurumaya bırakıldı.

Hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyanaran preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus Company, Tokyo, Japonya) x40 ve x100 büyütme ile incelendi. Overler, ışık mikroskobu altında histopatolojik olarak patolog tarafından interstisyel ödem, konjesyon, hemoraji, folliküler hücre dejenerasyonu ve iltihabi hücre infiltrasyonu olarak beş başlık altında kalitatif skorlama yapılarak değerlendirildi. Bulgular 0: yok 1: hafif 2: orta 3: ağır olarak skorlandı (Tablo 1) (28). Ayrıca gerekli görülen olgulardan mikroskobik görüntüler kaydedildi.

Tablo 1: Over preparatlarının histopatolojik bulguların şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan skorlama.

0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Ağır

5.5 Biyokimyasal Değerlendirme

Sıçanların deney sonunda elde edilen kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındı. Tüpler +4 °C sıcaklıkta 5000 rpm devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra serumları alınarak eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler aynı gün içerisinde bekletilmeksizin çalışmaya alındı.

Alınan numuneler daha sonra 1:1000 Tris-Tween yıkama tamponunda seyreltildi (2µL numune yıkama tamponu ilave edilerek 2mL'ye tamamlandı). Ardından 1:1000 oranda seyreltilmiş numune 1:4 oranında tekrar Tris-Tween yıkama tamponunda seyreltildi (100µL dilue numune 300µL yıkama tamponu ilave edildi). Böylece 1:4000 seyreltme oranına getirilerek ölçümlerde kullanılacak derişiklik sağlanmış oldu.

Hazırlanan numuneler hs-CRP çalışılmak üzere sekiz kuyucuklu 12 şeritli toplam 96'lı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitinde (Biovendor, Brno, Çek Cumhuriyeti) değerlendirildi. Bütün reaksiyon kuyucukları eşli olarak yürütüldü. Her kuyucuk için ortalama absorbans değeri hesaplandı.

Ayraçlar oda sıcaklığına getirildi (18 – 25 °C). Tris-Tween yıkama tamponu distile su ile 1 litreye tamamlandı. Daha sonra ayraç muamele görmüş Tris-Tween ile seyreltilerek 133.3 ng/mL'lik standart elde edildi. Bu standardın bir kısmı ayrıldı. Geri kalan kısmı dört kez üç kat sıralı seyreltmeye alınarak 44.5, 14.8, 4.9, 1.6 ng/mL'lik standartlar oluşturuldu.

Kuyucuklara her defasında yeni bir pipet ağızlığı kullanılarak 100 µL standart ve numune kondu. Oda sıcaklığında 30 dakika tutuldu. Kuyucuklardaki karışım tortusu dipte kalacak şekilde boş havuzcuklara aktarıldı. Ardından kuyucuklar Tris-Tween yıkama tamponu ile dolduruldu. Çökelti oluşması sonrası, çökelti dipte kalacak şekilde tekrar havuzcuklara aktarıldı. Tris-Tween yıkama tamponu ile toplam beş kez yıkanıp havuzcuklara aktarıldı.

Mevcut 0.13ml anti-rat CRP-IgG proteini konjugat çözeltisi haline getirildi. Bu işlem için öncelikle CRP enzim konjugat çözeltisi için gerekli hacim 1mL/şerit veya 120µL/kuyucuk olarak hesaplandı. Konjugat çözeltisi, 100:1 oranında Tris-Tween yıkama

tamponu ile seyreltildi. Ardından peroksidaz ile tamponize edildi. Her kuyucuğa 100 µl muamele görmüş konjugat çözeltisi kondu. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Doğrudan güneş ışığına maruz kalmaması sağlandı. Sonrasında yıkama yapıldı.

Her kuyucuğa 100 µl stabilize tetramethylbenzidine (TMB) yüzey reaktifi eklendi. Oda sıcaklığında on dakika doğrudan güneş ışığına maruziyeti engellenecek şekilde beklemeye alındı. Daha sonra mavi renk değişimi görüldü. Durma çözeltisinden 100 µl eklendi. Mavi rengin sarıya dönüşü izlendi. Absorbans değerleri spektrofotometrik olarak 450 nm’de ölçüldü.

5.6 Verilerin Analizi

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Science SPSS Inc., Chicago, IL, United States) for Windows sürüm 22.0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi; gruplar içerisinde öncesi ve sonrası karşılaştırma yapılırken p değeri hesaplamasında non parametrik testlerden Wilcoxon işaret sıralama testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

Sıçanların ağırlıkları ölçülüp ortalamaları hesaplandı. Kilolar için ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değerler tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Deney gruplarının Ağırlık ölçüm değerleri

Gruplar	En küçük ağırlık (gr [*])	En büyük ağırlık (gr)	Ort. ± std. ^{**} (gr)
Grup 1 (n = 6):	236,0	252,0	244,0 ± 5,8
Grup 2 (n = 6):	232,0	270,0	243,5 ± 13,6
Grup 3 (n = 6):	230,0	260,0	245,0 ± 11,4

* gr: gram,

** ort. ± std. : ortalama ± standart sapma, verilerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı

Üç grup için ağırlıklar kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0,41).

6.1 Biyokimyasal Bulgular

İşlem öncesi hs-CRP değerleri kıyaslandığında elde edilen veriler ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değerler için tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Deney gruplarının işlem öncesi hs-CRP ölçüm değerleri

Gruplar	En küçük değer (µg/ml)	En büyük değer (µg/ml)	Ort. ± std. (µg/ml)
Grup 1 (n = 6):	65,72	192,09	118,00 ± 46,79*
Grup 2 (n = 6):	36,27	259,17	92,45 ± 83,4*
Grup 3 (n = 6):	35,64	217,90	129,51 ± 80,13*

* ort. ± std. : ortalama ± standart sapma; verilerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Üç grup için işlem öncesi hs-CRP değerleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p = 0,37).

İkinci saat hs-CRP değerleri kıyaslandığında elde edilen veriler ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değerler için tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: Deney gruplarının ikinci saat hs-CRP ölçüm değerleri

Gruplar	En küçük değer (µg/ml)	En büyük değer (µg/ml)	Ort. ± std. (µg/ml)
Grup 1 (n = 6):	58,15	225,98	155,36 ± 71,84*
Grup 2 (n = 6):	47,19	168,46	97,79 ± 46,89*

* ort. ± std. : ortalama ± standart sapma; verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İkinci saat hs-CRP değerleri kıyaslandığında grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p = 0,2$).

Dördüncü saat hs-CRP değerleri kıyaslandığında elde edilen veriler ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değerler için tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Deney gruplarının dördüncü saat hs-CRP ölçüm değerleri

Gruplar	En küçük değer (µg/ml)	En büyük değer (µg/ml)	Ort. ± std. (µg/ml)
Grup 1 (n = 6):	46,17	169,00	97,60 ± 46,76*
Grup 3 (n = 6):	29,32	404,50	142,69 ± 142,15*

* ort. ± std. : ortalama ± standart sapma; verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Dördüncü saat hs-CRP değerleri kıyaslandığında grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p = 1$).

Üç grup için ayrı ayrı işlem öncesi ve işlem sonrası hs-crp seviyeleri kıyaslandığında elde edilen p değerleri tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Deney gruplarının işlem öncesi ve sonrası hs-CRP değişiminin gruplar içinde p değerleri

Gruplar	p değeri
Grup 1 (n = 6) işlem öncesi - ikinci saat	$p = 0,35^*$
Grup 1 (n = 6) işlem öncesi - dördüncü saat	$p = 1^*$
Grup 2 (n = 6) işlem öncesi - ikinci saat	$p = 1^*$
Grup 3 (n = 6) işlem öncesi - dördüncü saat	$p = 1^*$

* Verilerin analizinde Wilcoxon işaret sıralama testi kullanıldı.

Grup 1 için işlem öncesi saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları ile ikinci saatte saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları arasında ististiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,35$). Grup 1 için işlem öncesi saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları ile dördüncü saatte saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları arasında ististiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 1$). Grup 2 için işlem öncesi saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları ile ikinci saatte saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları arasında ististiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 1$). Grup 3 için işlem öncesi saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları ile dördüncü saatte saptanan hs-Crp seviyelerinin ortalamaları arasında ististiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 1$).

Üç grup için işlem öncesi ve işlem sonrası hs-CRP düzeyindeki farklar kıyaslandığında elde edilen veriler ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değerler için tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Deneş gruplarının işlem 6ncesi ve sonrası hs-CRP farkının değerleri

Gruplar	En k6cuk değer (µg/ml)	En b6y6k değer (µg/ml)	Ort. ± std. (µg/ml)
Grup 1 (n = 6):	3,91	143,06	64,78 ± 52,38*
Grup 2 (n = 6):	0,13	195,95	70,65 ± 70,94*
Grup 3 (n = 6):	1,58	357,29	113,41 ± 138,62*

* ort. ± std. : ortalama ± standart sapma

6c grup birbiri ile kıyaslandığında elde edilen p değerleri tablo 8'de verilmiştir.

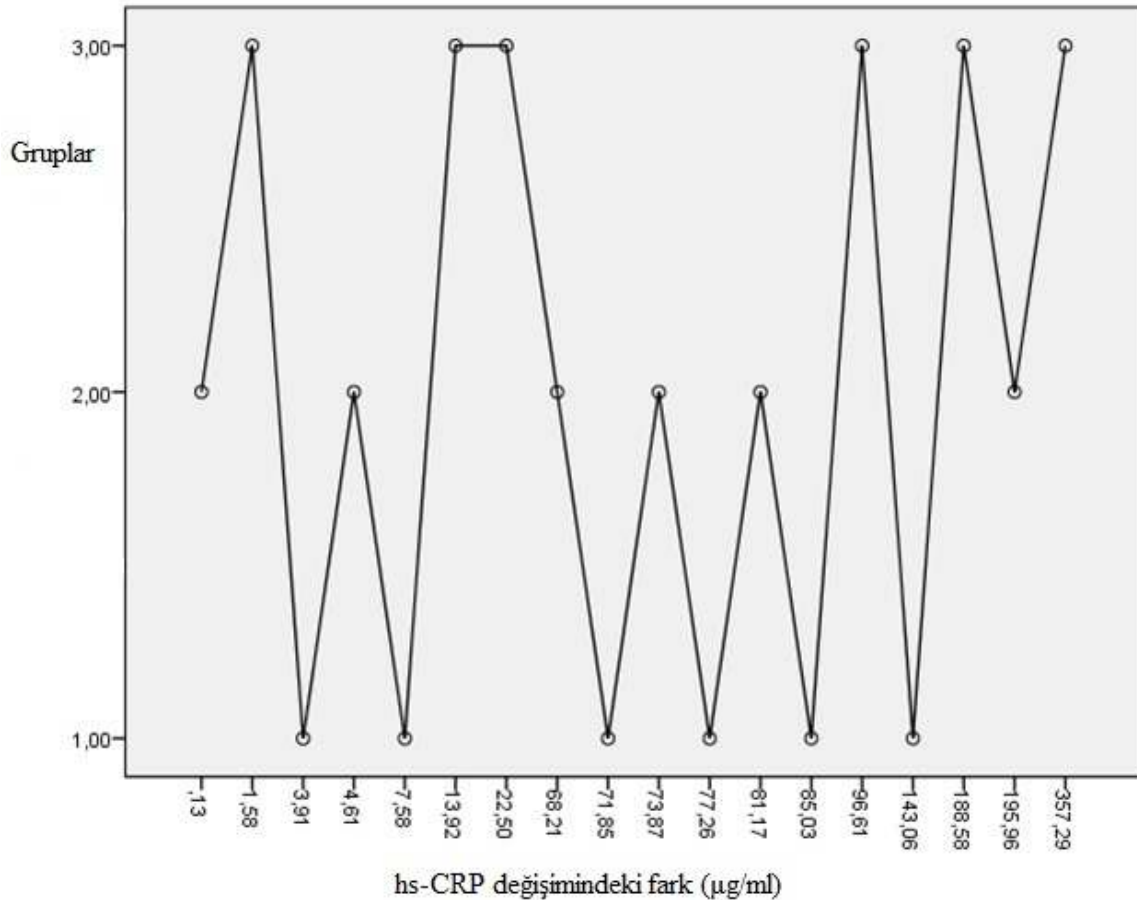
Tablo 8: Deneş gruplarının (n = 6) işlem 6ncesi ve sonrası hs-CRP farkının gruplar arasında p değerleri

Gruplar	p değeri
Grup 1 vs Grup 2	p < 0,001*
Grup 1 vs Grup 3	p < 0,001*
Grup 2 vs Grup 3	p < 0,001*

*Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

6c grup birbiriyle kıyaslandığında hs-CRP seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hs-CRP değerlerindeki değişim grafiği Şekil 1'de g6sterilmiştir.

Şekil 1: Hs-CRP değişim grafiği



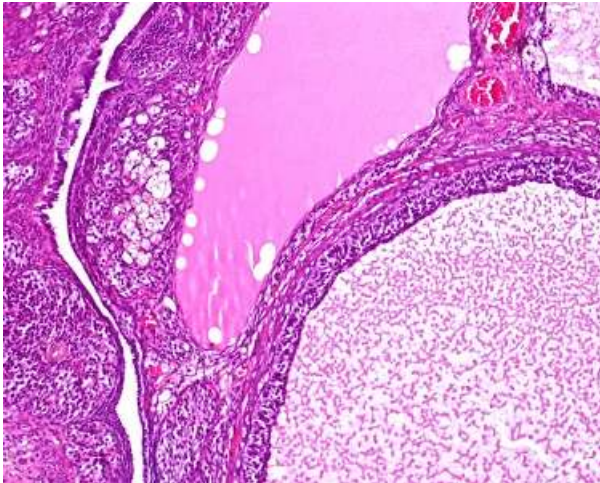
6.2 Işık mikroskopu bulguları

Grup 1(sham grubu): Torsiyon oluşturmaksızın sadece laparotomi yapılan kontrol grubu.

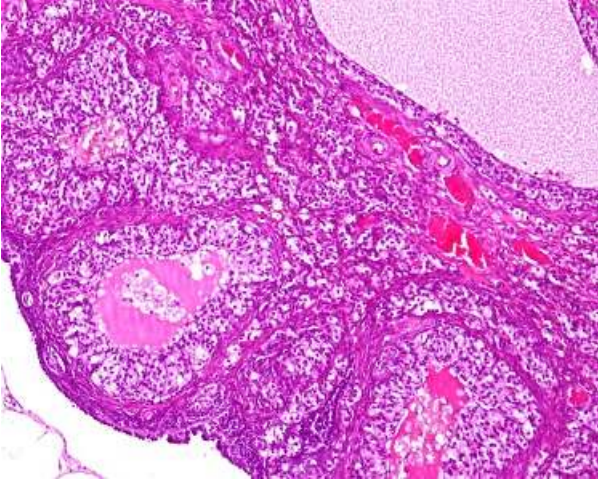
Sham grubunda yapılan kesitlerde over dokusu en dıştan germinal epitelin tek katlı kübik epitel tabakası ile örtülü olarak izlendi. Germinal epitelin altında kollajen ipliklerinin oluşturduğu sıkı bağ dokusu yapıları gözlemlendi. Kollajen ve retiküler liflerden zengin iç biçimli hücreler tunika albuginedan parankim içerisine düzenli ve ince bağ dokusu bantları halinde uzanım göstermekteydi.

Korteks stroması içerisine, çeşitli gelişme ve gerileme aşamalarında bulunan, over follikülleri yerleşmiş olarak izlendi. Ayrıca stroma içinde folliküller arasında yerleşmiş epiteloid karakterdeki interstisyel hücrelerin meydana getirdiği teka kılıfı düzgün olarak izlendi. Foliküllerin çevresinde yer alan çok katlı kübik epitel yapısına sahip eozinofilik sitoplazmalı granüloza hücreleri izlendi. Over stroması genel olarak düzgün bir yapılanma içerisinde temayül edip hafif derecede interstisyel ödem bulguları göstermektedir. Over medullasında nörovasküler yapılar normal olarak gözlemlendi.

Resim 3: Kontrol grubunda normal over yapıları

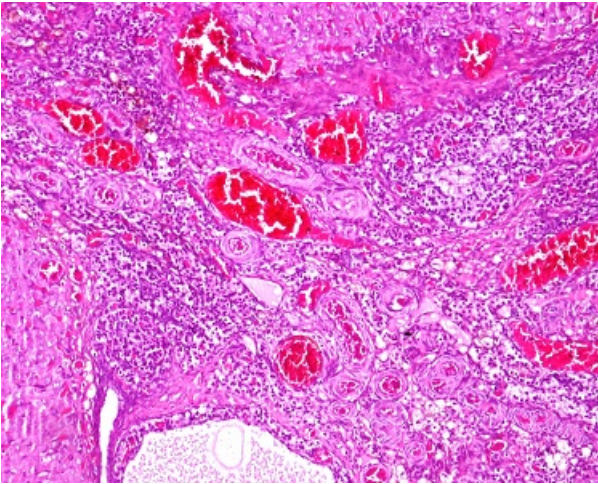


Resim 4: Kontrol grubunda hafif interstisyel ödem bulguları izlenmekte

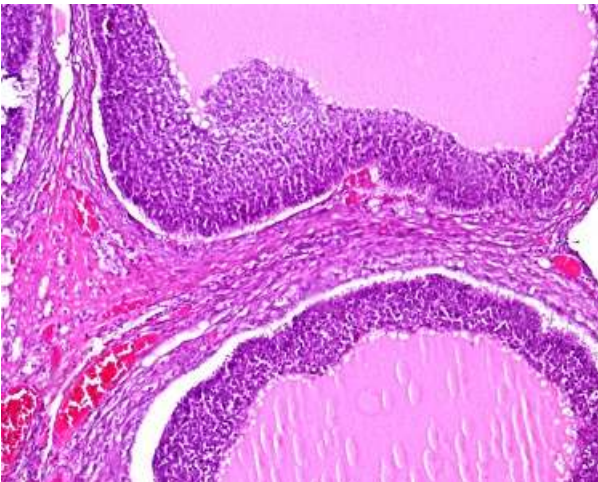


Grup 2: İki saatlik torsiyon uygulanan grupta hafif folliküler hücre dejenerasyonu ve interstisyel ödem izlendi. Bunun yanı sıra belirgin konjesyon bulguları da saptandı.

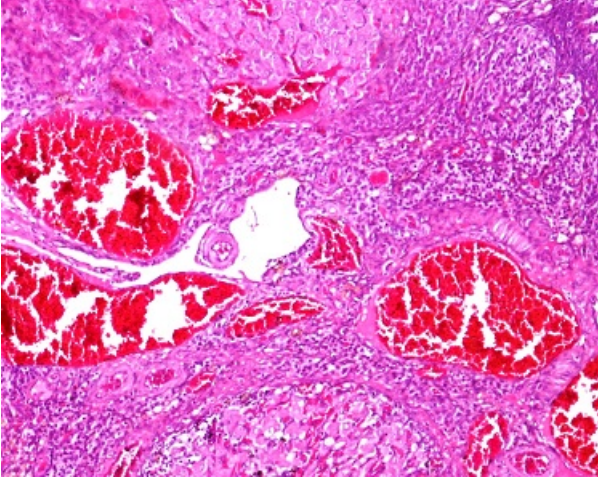
Resim 5: İki saat iskemi grubunda vasküler yapılarda orta düzeyde konjesyon



Resim 6: İki saat iskemi grubunda orta düzeyde interstisyel ödem bulguları

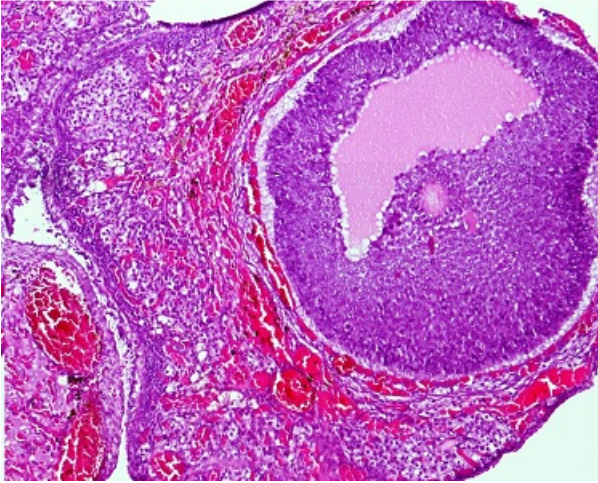


Resim 7: İki saat iskemi grubunda vasküler yapılarda belirgin konjesyon izlenmekte

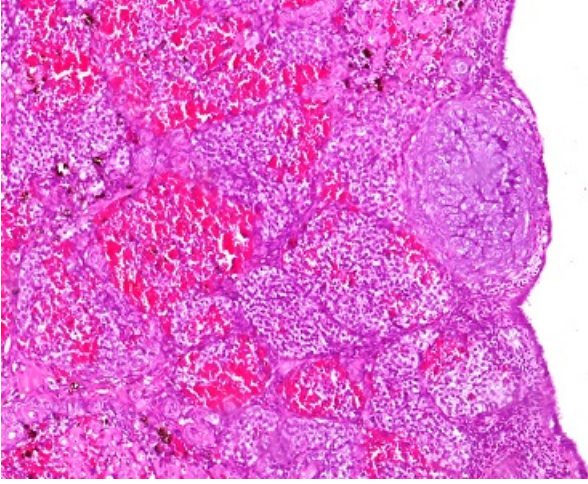


Grup 3: Dört saatlik torsiyon uygulanan grupta folliküler hücrelerde orta derecede dejenerasyon ve kısmen hafif olmak üzere orta derece interstisyel ödem izlenirken konjesyon ve stromal hemoraji bulguları da saptandı.

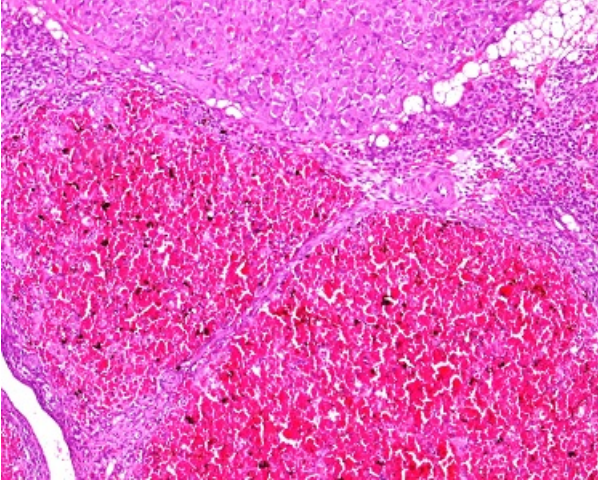
Resim 8: Dört saat iskemi grubunda vasküler yapılarda orta düzeyde konjesyon



Resim 9: Dört saat iskemi grubunda orta düzeyde stromal hemoraji



Resim 10: Dört saat iskemi grubunda belirgin stromal hemoraji



Deney sonrası alınan sıçan overlerinde histopatolojik bulgular patolog tarafından kalitatif olarak skorlandığında elde edilen veriler aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 9: Deney gruplarının histopatolojik bulgu sonuçları

Gruplar	İntersiyel Ödem	Konjesyon	Hemoraji	Foliküler Hücre Dejenerasyonu	İltihabi Hücre İnfiltrasyonu
Grup 1 (n=6)	0,83±0,41*	0*	0*	0*	0*
Grup 2 (n=6)	1±0*	1±0*	0,50±0,55*	0*	0*
Grup 3 (n=6)	1±0*	1±0*	0,83±0,41*	0,67±0,52*	0*

* ort. ± std. : ortalama ± standart sapma

Tablo 10: Üç grubun (n=6) histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

Histopatolojik bulgular	p değeri
interstisyel ödem	p = 0,241*
konjesyon	p < 0,01*
hemoraji	p = 0,008*
folliküler hücre dejenerasyonu	p = 0,01*
iltihabi hücre infiltrasyonu	p = 2*
total	p < 0,01*

*verilerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı

Üç grubun histopatolojik skorları kıyaslandığında üç grupta interstisyel ödem (p = 0,241) ve iltihabi hücre infiltrasyonu (p = 0,2) açısından fark saptanamazken; konjesyon (p < 0,01), hemoraji (p = 0,008) ve folliküler hücre dejenerasyonu (p = 0,01) açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05).

Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında, histopatolojik değişiklikler açısından p değerleri aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir.

Tablo 11: Grup 1 ve grup 2'nin histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

Histopatolojik bulgular	p değeri
interstisyel ödem	p = 0,3*
konjesyon	p = 0,01*
hemoraji	p = 1*
folliküler hücre dejenerasyonu	p = 0,56*
iltihabi hücre infiltrasyonu	p = 1*
total	p = 0.01*

*Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 12: Grup 1 ve grup 3'nin histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

Histopatolojik bulgular	p değeri
interstisyel ödem	p = 0,31*
konjesyon	p = 0,001*
hemoraji	p = 0,019*
folliküler hücre dejenerasyonu	p = 0,005
iltihabi hücre infiltrasyonu	p = 1
total	p = 0,002

*Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 13: Grup 2 ve grup 3'nin histopatolojik bulguları kıyaslandığında p değerleri

Histopatolojik bulgular	p değeri
interstisyel ödem	p = 1*
konjesyon	p = 1*
hemoraji	p = 0,019*
folliküler hücre dejenerasyonu	p = 0,241*
iltihabi hücre infiltrasyonu	p = 1*
total	p = 0,019*

*Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Grup 1 ve grup 2 kıyaslandığında interstisyel ödem (p = 0,3), hemoraji (p = 1), folliküler hücre dejenerasyonu (p = 0,56) ve iltihabi hücre infiltrasyonu (p = 1) açısından fark saptanamamıştır. Bu iki grup arasında konjesyon (p = 0,01) bulguları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Genel olarak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p = 0.01).

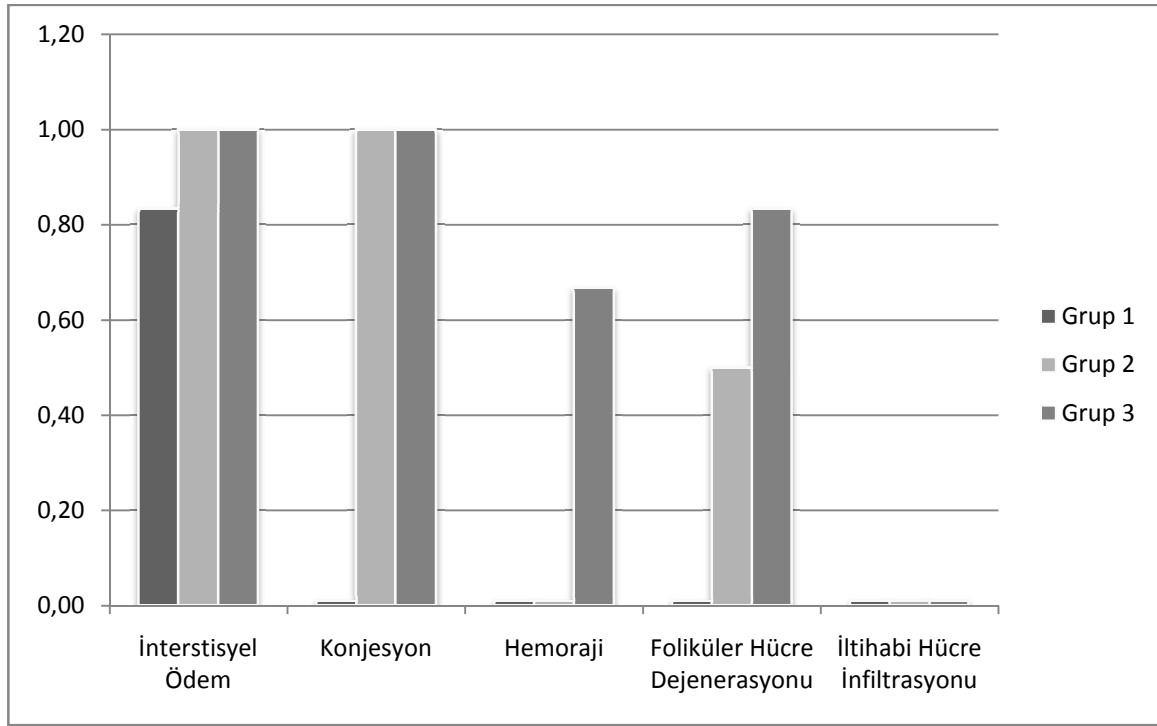
Grup 1 ve grup 3 kıyaslandığında interstisyel ödem (p = 0,31) ve iltihabi hücre infiltrasyonu (p = 1) açısından fark saptanamamıştır. Bu iki grup arasında konjesyon (p = 0,001), hemoraji (p = 0,019), folliküler hücre dejenerasyonu (p = 0,005) bulguları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Genel olarak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p = 0,002).

Grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında interstisyel ödem (p = 1), konjesyon (p = 1), folliküler hücre dejenerasyonu (p = 0,241) ve iltihabi hücre infiltrasyonu (p = 1) açısından fark saptanamamıştır. Bu iki grup arasında hemoraji (p = 0,019) bulguları arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Genel olarak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p = 0,002$).

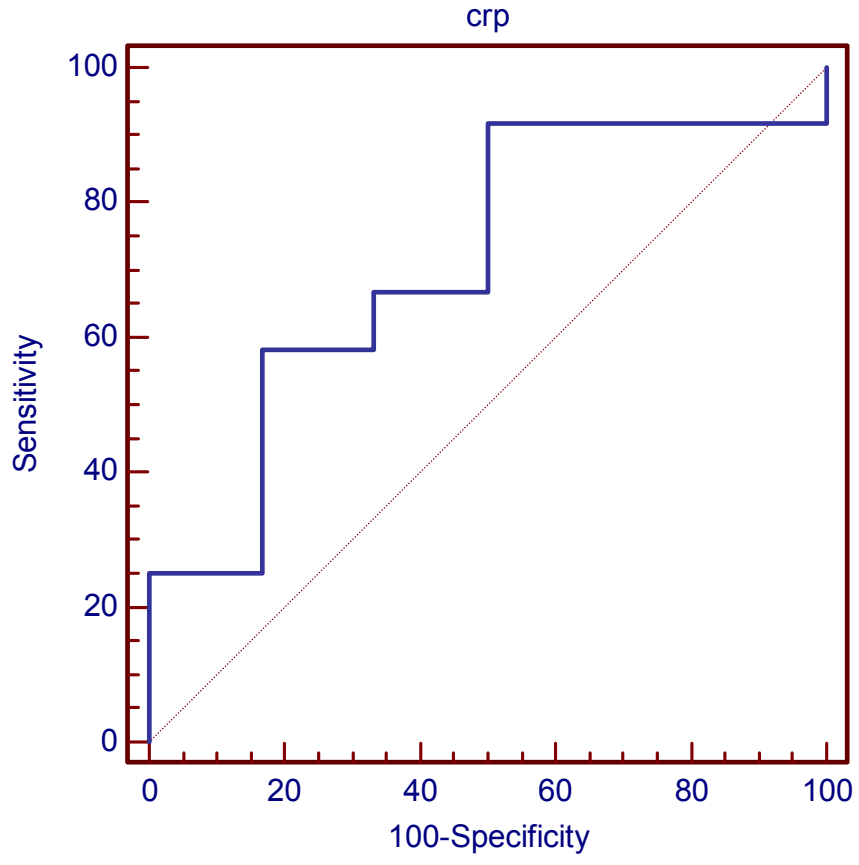
Üç grubun histopatolojik değişiklikleri Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2: Histopatolojik bulgular



Üç grupta yer alan sıçanların toplam histopatolojik skorları ile hs-CRP değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hs-CRP düzeylerinin, over torsiyonuna bağlı belirgin histolojik değişiklikleri erken dönemde saptamada anlamlı fark izlenmedi ($AUC = 0,568$, $p = 0,623$). Hs-CRP düzeylerinin histopatolojik değişiklikleri ayırt ediciliği Şekil 3’de gösterilmiştir.

Şekil 3: Hs-CRP düzeylerinin histopatolojik skorlara ilişkin ROC eğrisi



7. TARTIŞMA

Adneksiyal torsiyon hastaların akut karın tablosuyla başvurduğu nadir görülen jinekolojik acil bir tablodur (98). Akut karın ile acil jinekoloji kliniğine başvuran hastaların % 2,7'sini over torsiyonu oluşturmaktadır (1). Premenarş ve üretkenlik çağındaki kadınlarda daha sık görülmekle birlikte herhangi bir yaşta görülebilir. Over torsiyonu genel olarak reproduktif dönemdeki kadınlarda görülmektedir. Çocukluk çağında ve postmenopozal dönemde görülme sıklığı %15 olarak tespit edilmiştir (99).

Başvurudaki klinik bulguların net olmaması nedeniyle geç tanı ve gecikmiş cerrahi müdahale ile sonuçlanmaktadır (2). Ani başlangıçlı şiddetli karın ağrısı ve buna eşlik eden ultrasonografik olarak ovaryen kitle görünümünün saptanması ile klinik tanı konulmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca overde Renkli doppler ultrasonografi (RDUS) ile overde kan akımının izlenmemesi de erken tanı ve tedavi için yardımcı bir yöntemdir. Ancak, çoğunlukla over torsiyonu tanısını koymada ek görüntüleme yöntemleri operasyon kararı alınmasını geciktirmekte ve her zaman yardımcı olmamaktadır (5).

Rutin klinik uygulamada over torsiyonu tanısını destekleyecek özgün bir laboratuvar parametresi belirlenmemiştir (3). Kesin tanı laparoskopi veya laparotomi işlemi ile batına girildikten sonra torsiyone overin izlenmesiyle konulur (6, 7). Ameliyat öncesi torsiyon tanısı koymanın güçlüğü yapılan pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Çalışmalarda over torsiyonu ön tanısıyla laparoskopi uygulanan hastaların sadece %10 ila % 44'ünde tanı doğrulanabilmiştir (8-11). Acil laparoskopi uygulaması da riskleri beraberinde getirmektedir. Özellikle gece şartlarında ve az deneyimli personel tarafından gerçekleştirilen laparoskopik girişimler bu riskleri arttırmaktadır (12).

Over torsiyonuna özgü klinik ve laboratuvar bulgular ve görüntüleme yöntemi olmaması nedeniyle kesin tanı konulabilmesi için istenen tetkikler cerrahi müdahalede gecikmeye neden olabilir. Torsiyona bağlı ovaryan iskemi nekroz, lokal hemoraji ve peritonit ile sonuçlanabilir. Hızlı tanı koyabilmek over fonksiyonunun geri dönüşümünü sağlayabilmesi ve bunun yanında doğurganlığın da korunması açısından büyük önem taşımaktadır (4). Yapılan klinik çalışmalar adneksiyal torsiyonda erken tanının başarılı sonuçlar elde etmede önemini göstermiştir (4, 12, 19). Tedavide uzun süreli gecikme ooferektomi ile sonuçlanabilmektedir (4).

Torsiyonun derecesi ve süresi hastalığın yönetiminde ve prognozunda önemli bir yer tutmaktadır (14). Yapılan bir çalışmada, torsiyon oluşumundan 24 saat sonrasında dahi over dokusunun canlılığı sürmekte iken 36. saatten itibaren nekrozun başladığı tespit edilmiştir

(14). Ancak, eldeki veriler doğrultusunda nekrozun meydana gelmesi için ne kadar süreyle hangi derecede torsiyona maruz kalması gerektiği konusunda kesin verilere ulaşılamamaktadır (100, 101).

Preoperatif dönemde overdeki nekrozun yaygınlığını tahmin edebilmek oldukça zor bir durumdur (23). Oelsner ve Shashar'ın yapmış olduğu çalışmada preoperatif lökosit sayısı ile overdeki nekrozun derecesi arasında bir ilişki gösterilememiştir (25). Diğer bir çalışmada ise over torsiyonu olgularında karın ağrısı belirtilerinin başlangıcından itibaren 10 saatten daha uzun süre geçen hastalarda nekrozun daha fazla gözlemlendiği bildirilmiş olup yine bu çalışmada preoperatif dönemde torsiyon öngörüsünü sağlayacak kesin bir parametre gösterilememiştir (27).

Adneksiyal torsiyonun ameliyat öncesi tanısını koyabilmek ve erken cerrahi girişim uygulayabilmek amacıyla pek çok serum belirteci kullanılmıştır (3). Önceki çalışmalarda, over torsiyonu olgularında tanı amacıyla serum belirteci olarak IL-6, interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) ve e-selektin seviyelerinin ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalar bize bu belirteçlerden sadece IL-6 seviyesindeki değişikliklerin over torsiyonu ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalara göre IL-6 seviyelerinin 10.2 pg/mL'den daha yüksek tespit edilmesi durumunda, tanının over torsiyonu olma ihtimali 16 kat artmaktadır (12, 19).

CRP ve over torsiyonu arasındaki ilişki Tobiume ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışma ile ortaya konmuştur (23). Bu çalışmada 5 yıl içerisinde adneksiyal kitle ön tanısıyla cerrahi girişim uygulanan hastalar arasından 77 olguda intraoperatif torsiyon varlığı saptanmış olup bu hastalar histopatolojik bulgularına göre sınıflandırılmıştır. Nekroz izlenen, konjesyon izlenen ve normal histolojiye sahip olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu hastaların tamamında preoperatif CRP düzeyleri bakılmış olup CRP için 0,3 mg/dl referans değer olarak alınmıştır. Preoperatif olarak CRP bakılması over torsiyonuna bağlı nekrozu saptamada duyarlılığı %22, özgüllüğü ise %85 olarak tespit edilmiştir (23).

Günümüzde over varlığının korunması amacıyla konservatif yaklaşım önem kazanmaktadır. Over torsiyonunda, karın ağrısı şikâyetlerinin başlaması ile cerrahi girişim arasında geçen süre 10 saatten azsa, CRP < 0,3 mg/dl ise ve adneksiyal kitle malignite şüphesi taşııyorsa over koruyucu yaklaşım önerilmektedir (23, 27). Over torsiyonu tedavisinde konservatif yaklaşımda bulunan ve sonrasında overin kanlanması RDUS takipleriyle yapıldığı çalışmalarda iskemi başlangıcından nekroz oluşumuna kadar geçen süre açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir ancak bu çalışmalarda over korunduğu için histopatolojik

doğrulama yapılamamıştır Bu çalışmalara göre bu süre en uzun 96 saat olarak bildirilmiştir (80, 100, 102).

Daha önce sıçanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada serum iskemi-modifiye albümin (IMA) seviyelerindeki artış ile over torsiyonu arasındaki ilişki ortaya konmuştur (4). Bu çalışmada Aran ve ark. sıçanlarda deneysel olarak üç saatlik iskemi oluşturdukları torsiyon grubu ile kontrol grubunun işlem öncesi ve sonrası IMA değerlerini kıyaslamışlardır. Histolojik değişiklikleri de kaydetmişlerdi. Torsiyon modeli oluşturulan grupta postoperatif Serum IMA değerlerindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı saptanmıştı (4). Histolojik değişiklikleri bizim de kriterlerine uydugumuz Güven ve ark. yöntemlerine uygun olarak skorlandırmıştır (28). Elde edilen veriler; foliküler hücre dejenerasyonu, konjesyon, hemoraji, iltihabi hücre infiltrasyonu ve toplam olmak üzere beş başlık altında değerlendirilmiştir.. Bu çalışmada üç saatlik iskemi sonrası torsiyon grubunda histolojik değişiklikler bütün başlıklarda istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Serum IMA seviyelerindeki değişikliklerle histolojik skorun birbiri ile korele olduğu gözlenmiştir (4).

İskemik patolojilerin nonspesifik bir belirteci olan d-dimer seviyelerindeki değişikliklerinin de over torsiyonu ile ilişkisi gösterilmiştir (3). Kart ve ark. yapmış oldukları çalışmada sıçanlarda iki saatlik iskemi oluşturdukları deneysel torsiyon grubu ile kontrol grubu arasında d-dimer seviyelerini ve histopatolojik değişiklikleri kıyaslamışlardır. Torsiyon grubunda d-dimer seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (3). Çalışmada Histopatolojik değişiklikler Güven ve ark.'ın önerdiği şekilde skorlandırılmış (28). Bu skorlandırma neticesinde torsiyon grubunda; foliküler hücre dejenerasyonu, konjesyon, hemoraji ve iltihabi hücre infiltrasyonu başlıkları altında tüm histolojik değişiklikler torsiyon grubunda istatistiksel anlamlı saptanmıştı. İki saatlik torsiyon grubu ile kontrol grubu arasında tüm histolojik skorlarda fark istatistiksel anlamlı olduğu ve d-dimer seviyelerinin torsiyonun histolojik bulguları ile korele olduğu gözlenmiştir (3).

Yakın zamanda Bakacak ve ark. tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir deneysel over torsiyonu çalışmasında hs-CRP seviyeleri, torsiyonun erken dönemini öngörmede serum belirteci olarak kullanılmıştır (24). Çalışma toplam 18 sekiz sıçan üzerinde yapılmıştı. Sıçanlar eşit sayıda iki gruba ayrılarak kontrol grubu ve iki saat iskemi oluşturulan torsiyon modeli grubu olarak değerlendirilmişti. Bu çalışmada gruplar arasında hs-CRP değişimi ve histopatolojik değişiklikler kıyaslandı. Torsiyon grubunda hs-CRP artışı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Histolojik değerlendirme neticesinde torsiyon grubunda foliküler hücre dejenerasyonu, konjesyon, hemoraji ve iltihabi hücre infiltrasyonu açısından saptanan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı izlendi (24). Bu çalışmada torsiyona bağlı iskemi

süresi kart ve ark. çalışmasındaki gibi iki saat olarak bildirilmişti (3). Bu süre sonunda tüm histolojik skorlarda fark istatistiksel olarak anlamlı gözlenmişti. Hs-CRP düzeyindeki değişiklikler histolojik değişikliklerle korelasyon göstermiştir (24).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak iki torsiyon grubu oluşturuldu. Torsiyona bağlı iskemi süresi bir grup için iki saat diğer torsiyon grubu için dört saat olarak belirlendi. Over torsiyonun erken döneminde, farklı iskemi sürelerinde hs-CRP düzeyleri kıyaslandı ayrıca histopatolojik değişikliklerin süreyle nasıl değiştiği de incelendi. Çalışmamızda iskemi süresi uzadıkça histopatolojik değişiklikler belirginleşmektedir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak gerek iki saatlik torsiyon modeli grubunda gerek dört saatlik torsiyon grubunda iltihabi hücre infiltrasyonu bulgularına rastlanılmamıştır. Daha önceki bir çalışmada torsiyon sonrası iki saatlik iskemi oluşturulan modelde iltihabi hücre infiltrasyonu değişikliği istatistiksel olarak anlamlıydı (3, 24). Ayrıca, iltihabi hücre infiltrasyonu üç saatlik iskemi sonrasında değerlendirilen torsiyon modelinde de izlenmiştir (4). Diğer çalışmalara benzer olarak konjesyon her iki torsiyon grubumuzda da istatistiksel anlamlı gözlendi (3, 4, 24). Bunun yanında bizim çalışmamızda farklı olarak iki saatlik iskemi oluşturulan torsiyon grubunda foliküler hücre dejenerasyonu ve hemoraji bulguları iskemi süresi arttıkça daha belirgin hale gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmiştir.

Torsiyon modeli oluşturulan sıçanlarda hs-CRP seviyelerinin değerlendirildiği çalışmamızda, bakacak ve ark. (24) çalışmasına benzer şekilde preoperatif dönemde hs-CRP seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hs-CRP seviyeleri gerek sham grubunda gerek diğer iki farklı iskemi süresine sahip torsiyon grubunda geniş bir aralık içerisinde dağılmıştır. Bakacak ve ark. (24)'nın çalışmasından farklı olarak postoperatif dönemde gruplar arasında, hs-CRP seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir fark ortaya konamamıştır. Ancak, hs-CRP seviyelerinin işlem öncesi ve sonrası değerlerinin farkı kontrol grubu ile gerek iki saat iskemi grubu gerek dört saat iskemi grubu kıyaslandığında istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Ayrıca iki saat iskemi grubu ile dört saat iskemi grubu da kıyaslandığında hs-CRP düzeyinde artış gözlenmesi anlamlı bulunmuştur. Hs-CRP değerlerinin tek başına torsiyon tanısı koymada yetersiz olduğu ama seri ölçümlerde hs-CRP seviyesinde artış izlenmesi over torsiyonunu destekleyici bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, torsiyon tanısında serum belirteci kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın, farklı süreleri içeren iki ayrı iskemi modeli oluşturulup beraberinde serum belirteci takibi yapılan ilk çalışma olarak literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın öncelikli zayıf noktası kısıtlı sayıda denek üzerinde yürütülmüş olmasıdır. Bunun yanı sıra oluşturduğumuz torsiyon modeli birebir gerçek over torsiyonu olgularıyla örtüşmemektedir. Mevcut bulguların insan çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir. Ancak over torsiyonu, klinikte ender görülen bir hastalık oluşu nedeniyle geniş kitlelerde çalışma yapılması son derece güçtür.

8. SONUÇ

Over torsiyonunun tanı ve tedavisi over fonksiyonlarının devamı ve doğurganlığın korunması açısından önemli bir yere sahiptir. Erken tanı konulması için pek çok serum belirteci kullanılmıştır. Ancak günlük kadın doğum uygulamasında, over torsiyonu erken tanısı için kullanılan bir serum belirteci bulunmamaktadır.

Torsiyon şüphesi olan hastalarda, olabildiğince erken dönemde tanı koymak önemli bir yer tuttuğundan dolayı tanıyı doğrulamak için seri kan tahlilleri ile hs-CRP ölçümü yapmak yararlı olmayacaktır. Seri kan tahlilleri ile over torsiyonu tanısının desteklenmesini beklemek vakit kaybına yol açabilir. Hs-CRP seviyesinin, torsiyon tanısını erken dönem öngörmede etkisini inceleyecek daha geniş gruplarda yapılacak klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9. KAYNAKLAR

- 1.) Hibbard LT. Adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:456-61.
- 2.) Kara M, Daglioglu YK, Kuyucu Y, Tuli A, Tap O. The effect of edaravone on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 162:197-202.
- 3.) Kart C, Aran T, Guven S, Karahan SC, Yulug E. Acute increase in plasma D-dimer level in ovarian torsion: an experimental study. *Hum Reprod.* 2011; 26:564-8.
- 4.) Aran T, Guven S, Unsal MA, Alver A, Mentese A, Yulug E. Serum ischemia-modified albumin as a novel marker of ovarian torsion: an experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150:72-5.
- 5.) Pena JE, Ufberg D, Cooney N, Denis AL. Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertil Steril* 2000; 73:1047-50.
- 6.) Argenta PA, Yeagley TJ, Ott G, Sondheimer SJ. Torsion of the uterine adnexa. Pathologic correlations and current management trends. *J Reprod Med* 2000; 45:831-6.
- 7.) Moravec WD, Angerman NS, Reale FR, Hajj SN. Torsion of the uterine adnexa: a clinicopathologic correlation. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 18:7-14.
- 8.) Anteby S, Schenker J, Polishuk W. The value of laparoscopy in acute pelvic pain. *Ann Surg.* 1975; 181:484-6.
- 9.) Cohen SB, Weisz B, Seidman DS, Mashiach S, Lidor AL, Goldenberg M. Accuracy of the preoperative diagnosis in 100 emergency laparoscopies performed due to acute abdomen in nonpregnant women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8:92-4.
- 10.) Haskins T, Shull B. Adnexal torsion: a mind twisting diagnosis. *South Med J.* 1986; 79:576-7.
- 11.) Bar-On S, Mashiach R, Stockheim D, Soriano D, Goldenberg M, Schiff E, Seidman DS. Emergency laparoscopy for suspected ovarian torsion: are we too hasty to operate? *Fertil Steril.* 2010; 93:2012-5.
- 12.) Cohen SB, Wattiez A, Stockheim D, Seidman DS, Lidor AL, Mashiach S, Goldenberg M. The accuracy of serum interleukin-6 and tumour necrosis factor as markers for ovarian torsion. *Hum Reprod* 2001; 16:2195-7.
- 13.) Nichols D, Julian P. Torsion of the adnexa. *Clin Obstet Gynecol.* 1985; 28:375-80.
- 14.) Taskin O, Birincioğlu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, Wheeler JM. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod* 1998; 13:2823-7

- 15.) Shalev E, Bustan M, Yarom I, Peleg D. Recovery of ovarian function after laparoscopic detorsion. *Hum Reprod.* 1995; 10:2965-6.
- 16.) Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, et al. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod.* 2003; 18:2599-602.
- 17.) Pansky M, Smorgick N, Herman A, Schneider D, Halperin R. Torsion of normal adnexa in postmenarchal women and risk of recurrence. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:355-59.
- 18.) McGovern PG, Noah R, Koenigsberg R, Little AB. Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1999; 54:601-8.
- 19.) Daponte A, Pournaras S, Hadjichristodoulou C, Lialios G, Kallitsaris A, Maniatis AN, Messinis IE. Novel serum inflammatory markers in patients with adnexal mass who had surgery for ovarian torsion. *Fertil Steril* 2006; 85:1469-72.
- 20.) Aygün SÖ. Koroner arter hastalığında leptin ve hs CRP düzeyleri (tez). Adana: Çukurova Üniv; 2011
- 21.) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
- 22.) Tsai NW, Lee LH, Huang CR, et al. The association of statin therapy and high-sensitivity C-reactive protein level for predicting clinical outcome in acute non-cardioembolic ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2012; 413:1861-5
- 23.) Tobiume T, Shiota M, Umemoto M, Kotani Y, Hoshiai H. Predictive factors for ovarian necrosis in torsion of ovarian tumor. *Tohoku J Exp Med.* 2011; 225:211-4.
- 24.) Bakacak M, Köstü B, Ercan O, Bostancı MS, Kıran G, Aral M, Cıralık H, Serin S. High-sensitivity C-reactive protein as a novel marker in early diagnosis of ovarian torsion: an experimental study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jul 29.
- 25.) Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49:459-63.
- 26.) Cass DL. Ovarian torsion. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14:86-92.
- 27.) Mazouni C, Bretelle F, Menard JP, et al. Diagnosis of adnexal torsion and predictive factors of adnexal necrosis. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005; 33:102-6.
- 28.) Guven S, Muci E, Unsal MA, Yulug E, Alver A, Kadioglu Duman M, Mentese A. The effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on ovarian blood flow, oxidative stress markers, and morphology during laparoscopy: a rabbit model. *Fertil Steril* 2010; 93:1327-32.
- 29.) Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

- 30.) Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology. New York, NY: McGraw-Hill; 2008
- 31.) DeCherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Lauger N. Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology. New York, NY: McGraw Hill;2012
- 32.) Thompson JD, Rock WA, Wiskind A. TeLinde's Operative Gynecology. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1991
- 33.) Baker TG, Franchi LL. The fine structure of oogonia and oocytes in human ovaries. J Cell Sci. 1967;2:213-24.
- 34.) Hsueh AJ, Eisenhauer K, Chun SY, Hsu SY, Billig H. Gonadal cell apoptosis. Recent Prog Horm Res. 1996; 51:433-55
- 35.) Tsafiriri A, Dekel N, Bar-Ami S. The role of oocyte maturation inhibitor in follicular regulation of oocyte maturation. J Reprod Fertil. 1982; 64:541-51.
- 36.) Felig P. Endocrinology and Metabolism. New York, NY: McGraw-Hill; 1987
- 37.) Saxena BB, Beling CG, Gandy HM et al. Gonadotropins. New York, NY: Wiley-Interscience; 1972
- 38.) Upadhyay S, Zamboni L. Ectopic germ cells: natural model for the study of germ cell sexual differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982; 79:6584-8.
- 39.) Moore KL, Persaud TVN. Before We Are Born, 7th edition, Saunders Elsevier 2008; 7:101-3.
- 40.) Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 11th edition, Elsevier Saunders 2006; 11:32-8.
- 41.) Peters H, Joint A. The Ovary: A Correlation of Structure and Function in Mammals. Berkeley, CA: University of California Press; 1980
- 42.) Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocr Rev. 1988;9:295-318.
- 43.) Yen SSC, Jaffe RB. Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. Philadelphia, PA: Saunders; 1986
- 44.) Hillier SG. Paracrine support of ovarian stimulation. Molecular Human Reproduction 2009; 15:843-50.
- 45.) Palermo R. Differential actions of fsh and lh during folliculogenesis. Reproductive BioMedicine 2007; 15:326-37.
- 46.) Nixon B, Aitken RJ, McLaughlin EA. New insights into the molecular mechanisms of sperm-egg interaction. Cell Mol Life Sci. 2007; 64:1805-23.

- 47.) Gardner DK *İn Vitro Fertilizasyon Pratik Yaklaşım*, (Çev: Serdaroğlu H.), Hayat Tıp Kitapçılık 2008; 4: 15-18
- 48.) Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*. 1994; 50:653-63.
- 49.) Schipper I, Hop WC, Fauser BC. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:1292-8.
- 50.) Jia XC, Kessel B, Welsh TH Jr, Hsueh AJ. Androgen inhibition of follicle-stimulating hormone-stimulated luteinizing hormone receptor formation in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*. 1985; 117:13-22.
- 51.) Baird DT. A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation. *J Steroid Biochem*. 1987; 27:15-23.
- 52.) Chaffkin LM, Luciano AA, Peluso JJ. Progesterone as an autocrine/paracrine regulator of human granulosa cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:1404-8.
- 53.) Couzinet B, Brailly S, Bouchard P, Schaison G. Progesterone stimulates luteinizing hormone secretion by acting directly on the pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:374-8.
- 54.) Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Vander et al's *Human Physiology, The Mechanisms of Body Function*, 9th edition, McGraw-Hill 2004; 9: 131-139.
- 55.) Yoshimura Y, Wallach EE. Studies of the mechanism(s) of mammalian ovulation. *Fertil Steril*. 1987; 47:22-34.
- 56.) Devoto L, Kohen P, Muñoz A, Strauss JF 3rd. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2009; 18:19-24.
- 57.) Moore KL, Persaud TVN, *Before We Are Born*, 7th edition, Saunders Elsevier 2007; 7:130-4.
- 58.) Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI, *Histology A Text And Atlas*, 3rd edition, Williams and Wilkins 1995; 3:45-50.
- 59.) Fitzhugh V, Shaikh J, Heller D. Adnexal torsion leading to death of an infant. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008; 21:295-7.
- 60.) Mordehai J, Mares A, Barki Y, Finaly R, Meizner I. Torsion of uterine adnexa in neonates and children: a report of 20 cases. *J Pediatr Surg*. 1991; 26:1195-9.

- 61.) Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150:8-12.
- 62.) Warner BM, Kuhn JC, Barr LL. Conservative management of large ovarian cysts in children: the value of serial pelvic ultrasonography. *Surgery.* 1992; 152:456-61.
- 63.) Oltmann S, Fischer A, Barber R, Huang R, Hicks B, Garcia N. Cannot exclude torsion: a 15-year review. *J Pediatr Surg.* 2009; 44:1212-7.
- 64.) Mashiach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, Ben-Rafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril.* 1990; 53:76-80.
- 65.) Hasson J, Tsafir Z, Azem F, Bar-On S, Almog B, Mashiach R, Seidman D, Lessing JB, Grisaru D. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:536.e1-6.
- 66.) Houry D, Abbott J. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med.* 2001;38:156-9.
- 67.) Moore C, Meyers AB, Cpotasto J, Bokhari J. Prevalence of abnormal CT findings in patients with proven ovarian torsion and a proposed triage schema. *Emerg Radiol.* 2009; 16:115-20.
- 68.) Bertolotto M, Serafini G, Tom_a P, Zappetti R, Migaleddu V. Adnexal torsion. *Ultrasound Clin.* 2008; 3:109-19.
- 69.) Lee EJ, Kwon HC, Joo HJ, Suh JH, Fleischer AC. Diagnosis of ovarian torsion with color Doppler sonography: depiction of twisted vascular pedicle. *J Ultrasound Med.* 1998; 17:83-9.
- 70.) Ben-Ami M, Perlitz Y, Haddad S. The effectiveness of spectral and color Doppler in predicting ovarian torsion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 104:64-6.
- 71.) Ghossain MA, Hachem K, Buy JN, Hourany-Rizk RG, Aoun NJ, Haddad-Zebouni S, Mansour F, Attieh E, Abboud J. Adnexal torsion: magnetic resonance findings in the viable adnexa with emphasis on stromal ovarian appearance. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 20:451-62.
- 72.) Descargues G, Tinlot-Mauger F, Gravier A. Adnexal torsion: a report on forty-five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 98:91-6.
- 73.) Cohen SB, Wattiez A, Seidman DS, et al. Laparoscopy versus laparotomy for detorsion and sparing of twisted ischemic adnexa. *JSLs.* 2003; 7:295-9.
- 74.) Chen M, Chen C, Yang Y. Torsion of the previously normal uterine adnexa. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:58-61.

- 75.) Emonts M, Doornewaard H, Admiraal J. Adnexal torsion in very young girls: diagnostic pitfalls. *Eur J Obstet Gynecol Biol.* 2004; 116:207-10.
- 76.) Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, Nulsen JC. Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril.* 2008; 90:2018.e1-3.
- 77.) Huang El, Chang SY, Lu Y1. Laparoscopic treatment of isolated tuba] torsion in a ixemenarchal girl. *Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:209-11.
- 78.) Piper HG, Oltmann SS, Xu L, Adusumilli S, Fischer AC. Ovarian torsion diagnosis of inclusion mandates earlier intervention. *J Pediatr Surg.* 2012; 47:2071-6.
- 79.) Kokoska E, Keller M, Weber T. Acute ovarian torsion in children. *Am J Surg.* 2000; 180:462-5.
- 80.) Dolgin S, Lublin M, Shlasko E. Maximizing ovarian salvage when treating idiopathic adnexal torsion. *J Pediatr Surg.* 2000; 35:624-6.
- 81.) Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, Ceruti P, Trio D, Strobelt N, Mariani S. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *BJOG.* 2003; 110:578-83.
- 82.) Yen C, Lin S, Murk W, Wang CJ, Lee CL, Soong YK, Arici A. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril.* 2009; 91:1895-902.
- 83.) Gelbaya T. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil.* 2010; 13:19-27.
- 84.) Chohan L, Kilpatrick C. Laparoscopy in pregnancy: a literature review. *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52:557-69.
- 85.) Jackson H, Granger S, Price R, Rollins M, Earle D, Richardson W, Fanelli R. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: an evidence-based review. *Surg Endosc.* 2008; 22:1917-27.
- 86.) Yumi H. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc.* 2008; 22:849-61.
- 87.) Cotran, Kumar, Collins. *Robbin's Pathologic Basis of Disease.* Philadelphia, PA: W. B Saunders; 1998
- 88.) Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2005; 33:360-71.
- 89.) Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279:48487-90.
- 90.) Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47:426-30.

- 91.) Ablig H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med* 2002; 13:412-22.
- 92.) Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 166:3998-4004.
- 93.) Muenzenmaier M, Depperschmid M, Gille C, Poets CF, Orlikowsky TW. Creactive protein, detected with a highly sensitive assay, in non-infected newborns and those with early onset infection. *Transfus Med Homether* 2008; 35:37-41.
- 94.) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-8.
- 95.) Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25:2016-21.
- 96.) Pekdemir FK. Yenidoğanın geçici takipnesi ve pnömoni ayırıcı tanısında crp, yüksek duyarlıklı-crp, prokalsitonin ve il-8'in karşılaştırılması (tez). Kocaeli: Kocaeli Üniv; 2010
- 97.) Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med.* 2004; 21:810-7.
- 98.) Rock JA, Thomson JD. Surgery for benign disease of the ovary. *Operative Gynecology*. 9th ed. Philadelphia:Lippincott Raven 2003; 9:648
- 99.) Busine A, Murillo D. Conservative laparoscopic treatment of adnexal torsion during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23:918-21.
- 100.) Celik A, Ergun O, Aldemir H, et al: Long term results of conservative management of adnexal torsion in children. *J Pediatr Surg* 2005; 40:704-8.
- 101.) Davis AM, Feins NR: Subsequent asynchronous torsion of normal adnexa in children. *J Pediatr Surg* 1990; 25:687-9.
- 102.) Kazez A, Ozel SK, Akpolat N, et al. The efficacy of conservative treatment in late term ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 17: 110-4.