



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜP LİGASYONU UYGULANMIŞ RATLARDA
FERTİLİTE VE GENİTAL DOKULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ESİN GEÇKİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2014

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜP LİGASYONU UYGULANMIŞ RATLARDA
FERTİLİTE VE GENİTAL DOKULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ESİN GEÇKİL

Bu tez,
Anatomi Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2014

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Esin GEÇKİL tarafından hazırlanan'' Tüp ligasyonu uygulanmış ratlarda fertilitte ve genital dokuların değerlendirilmesi'' adlı bu tez, jürimiz tarafından 17/01/2014 tarihinde oy birliği ile Anatomi Anabilim Dalında Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hakan KIRAN (DANIŞMAN)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, K.S.Ü.

Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ (İKİNCİ DANIŞMAN)

Anatomi Anabilim Dalı, İnönü Üniv.

Yrd. Doç. Dr. Mehmet DEMİR (ÜYE)

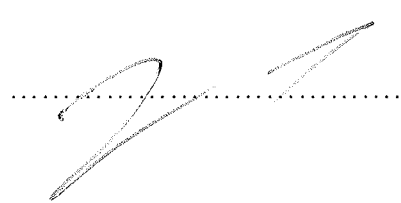
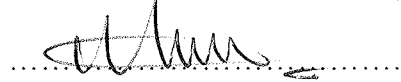
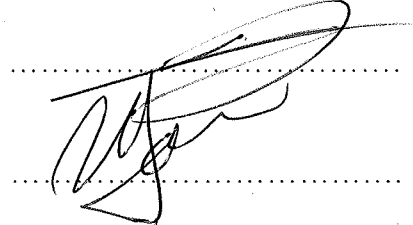
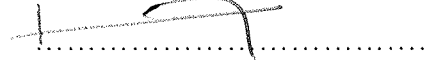
Anatomi Anabilim Dalı, Kilis 7 Aralık Üniv.

Doç. Dr. Mustafa ÇELİK (ÜYE)

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, K.S.Ü.

Doç. Dr. Harun ÇIRALIK (ÜYE)

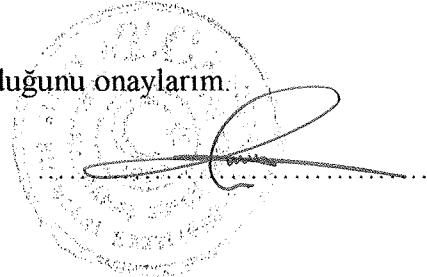
Patoloji Anabilim Dalı, K.S.Ü.



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet Akif KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.



(İmza)

ESİN GEÇKİL

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

TÜP LİGASYONU UYGULANMIŞ RATLARDA FERTİLİTE VE GENİTAL DOKULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aile planlaması yapılırken uygulanan en etkili yöntemlerden biri ‘tüp ligasyonu’ olup, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla kullanılan güvenilir bir sterilizasyon yöntemidir. Bu çalışmada ratlara uygulanan tüp ligasyonun genital dokulara ve fertiliteye etkisi değerlendirildi.

Çalışmada 50’si dişi 5’i erkek olmak üzere toplam 55 adet erişkin Wistar Albino sıçan kullanıldı. Dişi sıçanlar 5 gruba ayrıldı; 1. gruba sadece laparotomi, 2.ve 3. gruba laparotomi ile pomeroy usulü unilateral tüp ligasyonu, 4. ve 5. gruplara laparotomi ile pomeroy usulü bilateral tüp ligasyonu yapıldı. 2. ve 4. grup sıçanlar 6 haftalık iyileşme süresinden sonra dekapite edildi. 3. ve 5. grup sıçanlar ise 6 haftalık iyileşme sürecinden sonra çiftleşmeye bırakıldı. Daha sonra fertilité oranına bakıldı ve genital dokular değerlendirilmek üzere histopatoloji laboratuvarına gönderildi. Bulgulara bakıldığında; sol uterus cornu kalınlığının en fazla grup V, sağ over çapının en fazla grup IV, sağlıklı antral folikül sayısının en fazla IIIA grubunda ve endometrial kalınlığın ise en fazla 3. Grupta olduğu gözlemlenmiştir ve bu değerler gruplar arasında anlamlılık ifade etmektedir. Endometrial enflamasyon görülmesine rağmen bu gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark ifade etmedi.

Tüp ligasyonu metodunun uygulanmasında bilateral grupta infertilite %100 sağlanmıştır. Unilateral grupta ise infertilite % 63.5’ tur. Bu sonuçta bize tekniğin doğru uygulandığında %100 gibi bir oranda hamilelikten koruyucu olduğunu yanlış, eksik ya da kısmi yapılan işlemlerde ise hamileliğin %37. 5 olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tüp ligasyonu, Fertilité, Genital dokular, Pomeroy tekniği

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anatomi Anabilim Dalı 2014

Danışman: .Doç Dr. Hakan KIRAN
Eş Danışman: Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ

Sayfa sayısı: 75

SUMMARY

EVALUATION OF GENITAL TISSUES AND FERTILITY IN THE RATS UNDERWENT TUBAL LIGATION

One of the most effective methods in performing family planning is ‘tubal ligation’ and it is a frequently used sterilization method both in developed and developing countries. In this study, evaluation of the effect of tubal ligation performed on rats on the genital tissues and fertility was aimed.

A total of 55 (50 female, 5 male) adult Wistar Albino rats were used in this study. Female rats were divided into 5 groups. Only laparotomy was applied to the first group. Laparotomy and unilateral tubal ligation with Pomeroy method were applied to 2nd and 3rd groups. Laparotomy and bilateral tubal ligation with Pomeroy method were applied to 4th and 5th groups. The rats in the 2nd and 4th groups were decapitated after 6-week recovery period. The rats in the 3rd and 5th groups were let for free copulation after 6-week recovery period. After then the rate of fertility was investigated and genital tissues were obtained, and then histopathologic examinations were conducted.

When the findings were evaluated, left uterine cornu thickness was found maximum in the fifth group, right ovarian diameter was found maximum in the fourth group. While endometrial thickness was observed maximum in the third group, number of antral follicles was determined maximum in the IIIA group and these values demonstrated significance between groups.

When tubal ligation method was applied, 100% infertility was provided in bilaterally ligated group. Unilaterally ligated group had an infertility rate of 63,5%. These results show us that if the procedure is performed accurately, it prevents pregnancy with a rate of 100%, however if it is conducted improperly or unilaterally it may cause a pregnancy rate of 37,5%.

Keywords: Tubal ligation, fertility, genital tissues, Pomeroy technique

Kahramanmaraş Sütçü İmam University
Institute for Graduate Studies in Health
Department of Anatomy 2014
Supervisor: Doç. Dr. Hakan KIRAN
Eş Danışman: Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ

Page number: 75

TEŞEKKÜRLER

Eğitimim süresi boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini aldığım ve fikirlerinden faydalandığım, iyi günümde kötü günümde her zaman bana destek olan saygıdeğer hocam Prof Dr. Davut ÖZBAĞ'a

Eğitimim süresince her zaman yanımda olarak ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilimsel olarak tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam sayın Prof. Dr. Yakup GÜMÜŞALAN'a

Tez çalışmamda çok değerli katkıları olan, tüm sorularımı büyük bir sabırla cevaplayan ve hoşgörüsünü asla eksik etmeyen hocam sayın Prof. Dr. Hakan KIRAN'a

Tezimin histolojik değerlendirmelerine zaman ayırarak benimde bu konuda bilgilenmemi sağlayan hocam sayın Doç. Dr. Harun ÇIRALIK'a,

İstatistiksel değerlendirme aşamasında bütün gülyüzlülüğü ile bana yol gösteren sayın Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya

Eğitimim süresince her zaman yanımda olarak ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, çok sevdiğim değerli arkadaşlarım Uzm. Berin TUĞTAĞ, Emine KAÇAR, Mehmet TÜFEKÇİ, Esin AKSAKAL, Meltem GÜNGÖR ve Emine YAMAÇ'a

Tez çalışmamda katkılarını unutmayacağım, kapılarını çalarak yardım istediğimde beni asla geri çevirmeyen Temel Bilimler bölümündeki değerli hocalarıma, Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma laboratuvarı personelimiz Abdullah YILMAZ'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan maddi ve manevi yardımlarını benden esirgemeyen anneciğim, babacığım ve kardeşlerime sevgi ve desteğiyle yaşamıma anlam katan nişanlım Okan KOSKOCA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜRLER.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnsanlarda Dişi Genital Sistem Anatomisi	2
2.1.1 Ovarium.....	2
2.1.1.1. Ovarium'ların yapısı	2
2.1.1.2 Ovulasyon.....	3
2.1.2. Tuba Uterina(SALPİNX)	4
2.1.2.1. İsthmus tubae uterinae	4
2.1.2.2. Ampulla tubae uterinae	4
2.1.2.3 İnfundibulum tubae uterinae	4
2.1.2.4. Tuba uterina'nın yapısı	4
2.1.3. Uterus.....	5
2.1.3.1. Corpus uteri	5
2.1.3.2. Cervix uteri.....	5
2.1.3.3. Cavitas uteri.....	6
2.1.3.4. Canalis cervicis uteri.....	6
2.1.3.5. Uterus'un yapısı.....	6
2.1.4. Vagina	7
2.1.4.1. Vagina'nın yapısı.....	7
2.2. İnsan Dişi Üreme Fizyoloji.....	8
2.2.1. Fertilizasyon	8
2.2.2. Ovulasyon.....	8
2.2.2.1. Normal menstrüel siklus	8
2.2.2.1.1. Ovaryel siklus	9

2.2.2.1.2. Uterin siklus	9
2.2.2.2. Overde folikül gelişmesi	10
2.3. Rat Dişi Genital Sistem Anatomisi	13
2.3.1. Ovarium.....	15
2.3.2. Uterus.....	15
2.4. Rat Dişi Üreme Fizyolojisi.....	16
2.4.1. Üreme Sistemi	16
2.5. Aile Planlaması Tarihçe	18
2.6. Aile Planlaması Yöntemleri.....	20
2.6.1. Hormonal Kontraseptifler	22
2.6.1.1. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)	22
2.6.1.2. Mini Haplar	24
2.6.1.3. Enjekte Edilen Kontraseptifler	25
2.6.1.4. Deri Altı İmplantları	28
2.6.1.5. Hormon İçeren RİA'lar	29
2.6.1.6. Vajinal Halkalar.....	31
2.6.2. Bariyer Yöntemler	31
2.6.2.1. Kondom.....	32
2.6.2.2. Kadın Kondomu.....	33
2.6.2.3. Diyafram.....	33
2.6.2.4. Servikal Başlık.....	33
2.6.2.5. Spermisitler	34
2.6.3. Cerrahi Sterilizasyon.....	35
2.6.3.1. Vazektomi	35
2.6.3.2. Tüp Ligasyonu	36
2.6.3.2.1. Elektriksel- Termal Metodlar.....	38
2.6.3.2.1.1. Unipolar Koter.....	38
2.6.3.2.1.2. Bipolar koter.....	39
2.6.3.2.2. Mekanik yöntemler.....	40
2.6.3.2.3. Ligasyon yöntemleri.....	40
2.6.3.2.3.1. Pomeroy tekniği.....	40
2.6.3.2.3.2. Parkland yöntemi	41
2.6.3.2.3.3. Uchida tekniği.....	42
2.6.3.2.3.4. Irving tekniği	42

2.6.3.2.3.5. Modifiye Pomeroy tekniği.....	43
3. MATERYAL-METOD.....	44
3.1. Materyal.....	44
3.1.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer.....	44
3.1.2. Deneklerin Seçimi.....	44
3.2. Metot	44
3.2.1 Deneysel Prosedür	44
3.2.2. Cerrahi Prosedür	45
3.2.3 Operasyon sonrası bakım	47
3.2.4 Çiftleşme s¼reci	47
3.2.5 Histopatolojik Olarak İncelenmesi	48
3.2.6. İstatistik	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Anatomik Ölç¼mlerin Değerlendirilmesi.....	49
4.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi	53
5. TARTIşMA VE SONUÇ	60
KAYNAKLAR	63
ÖZ GEçMİş	73

KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D.	:Amerika Birleşik Devletleri
AP	: Aile Planlaması
DM	: DiabetesMellitus
DMPA	: Depo Medroksi Progesteron Asetat
HT	: Hipertansiyon
KOK	: Kombine Oral Kontraseptif
FSH	: Folikülstimüle edici hormon
LH	: Luteinizan Hormon
FGF	: Betafibroblastgrowthfactor
EGF	: Epidermalgrowthfactor
TGF-alfa-TGF-beta:	Transforminggrowthfactor
ILGF-1	: İnsülin likegrowthfactor
NET-EN	: Noretisteronenantat
CYBH	: Cinsel yolla bulaşan hastalık
EMR	: Erken membranrüptürü
M.Ö.	: Milattan Önce
PID	: Pelvikİnflamatuvar Hastalık
RIA	: Rahim İçi Araç
TA	: Tansiyon Arteriyel
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VU	: Vajinal uzunluk
UA	: Uterus ağırlığı
UU	: Uterus uzunluğu
UÇ	: Uterus çapı
UK	: Uterus kalınlığı
SOLUKU	: Sol uteruscornu uzunluğu
SOLUKC	: Sol uteruscornu çapı
SOLUKK	: Sol uteruscornu kalınlığı
SAGUKU	: Sağ uteruscornu uzunluğu
SAGUKC	: Sağ uteruscornu çapı
SAGUKK	: Sağ uteruscornu kalınlığı
SOLOCP	: Sol over çapı

SAGOCP : Sağ over apı
SOLOCV : Sol overparaovaryan evre uzunluğu
SAGOCV : Sağoverparaovaryan evre uzunluğu

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.4. Ratlara ait bazı fizyolojik değerler	17
Çizelge 2.6. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmalarına göre 15-44 yaş arasındaki evli kadınların kontraseptif kullanma sıklığı	21
Çizelge 3.2.1. : Çalışmada bulunan hayvanların gruplama şeması.....	45
Çizelge 4.1.1. Ratların anatomik ölçümlerinin gruplardaki ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	50
Çizelge 4.2.1. Rat overlerinin histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan alt gruplar.....	54
Çizelge 4.2.2. Rat overlerinin histopatolojik bulgularının gruplardaki ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	58
Çizelge 4.2.3 Rat uterusunun histopatolojik bulgularının gruplardaki ortalama değerleri ve standart sapmaları	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.1. Ratların SOLUKU (Sol uterus cornu uzunluğu), SAGUKU (Sağ uterus cornu uzunluğu), VU (Vajinal uzunluk), UU(Uterus uzunluğu) değerleri	51
Şekil4.1.2. Ratların SOLUKÇ (Sol uterus cornu çapı), SAGUKÇ (Sağ uterus cornu çapı), UÇ (Uterus çapı) değerleri.....	52
Şekil 4.1.3. Ratların SOLOCP (Sol over çapı), SAGOCP(Sağ over çapı), UÇ (Uterus çapı) değerleri.	53
Şekil 4.2.1. Deneklerin sağ overlerindeki folikül ve corpus luteum sayılarının gruplara göre dağılımı.....	57
Şekil 4.2.2. Deneklerin sol overlerindeki folikül ve corpus luteum sayılarının gruplara göre dağılımı.....	57
Şekil 4.2.3 Rat uterusunun histopatolojik bulgularının gruplara göre değerleri.	59

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1.1. : Ovarium	2
Resim 2.1.1.2. : Ovulasyon	3
Resim 2.1.2. : Tuba uterina	5
Resim 2.1.3. : Uterus	7
Resim 2.2.2.2 : Overdeki folikül gelişimi	12
Resim 2.3. : Rat dişi genital sistem anatomisi	13
Resim 2.6.1.1. : Kombine oral kontraseptifler	22
Resim 2.6.1.2. : Mini haplar	24
Resim 2.6.1.3. : Enjekte edilen kontraseptifler	26
Resim 2.6.1.4. : Deri altı implant	28
Resim 2.6.1.5. : Hormon içeren ria	30
Resim 2.6.1.6. : Vajinal halka	31
Resim 2.6.2.1. : Kondom	32
Resim 2.6.2.2. : Kadın kondomu	33
Resim 2.6.2.3. : Diyafram	33
Resim 2.6.2.4. : Servikal başlık	34
Resim 2.6.2.5. : Spermisit.....	34
Resim 2.6.3.1. : Vazektomi.....	35
Resim 2.6.3.2.1.1. : Unipolar koter	39
Resim 2.6.3.2.1.2. : Bipolar koter	40
Resim 2.6.3.2.3.1. : Pomeroy tekniği	41
Resim 2.6.3.2.3.2. : Parkland yöntemi.....	41
Resim 2.6.3.2.3.2. : Uchida yöntemi	42
Resim 2.6.3.2.3.3. : Irving yöntemi.....	43
Resim 3.2.2.1. : Uterus cornularının explorasyonu.....	46
Resim 3.2.2.2. : Tuba uterina	46
Resim 3.2.2.3. : Tuba uterina ligasyonu	46
Resim 3.2.2.4. : Tubal ligasyon sonrası	46
Resim 3.2.2.5. : Paraovaryan ödem.....	47
Resim 4.2.1. : Primordial folikül	54
Resim 4.2.2. : Primer folikül	54
Resim 4.2.3. : Sekonder folikül	55

Resim 4.2.4. : Antral folikül	55
Resim 4.2.5. : Corpus luteum	55
Resim 4.2.6. : Uterus tabakaları	55
Resim 4.2.7. : Endometrium tabakası	55
Resim 4.2.8. : Endometrial enflamasyon.....	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmekte olan ülkelerde hızlı nüfus artışının en önemli nedeni aşırı doğurganlıktır. Aşırı doğurganlık riskli gebeliklerin artmasını da beraberinde getirmektedir. Riskli gebeliklerin sık görülmesi ise anne ve çocuk sağlığını olumsuz etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Etkili aile planlaması yöntemlerinin ciddiyet ve hassasiyetle uygulanmasıyla riskli gebeliklerin azaltılması mümkün olabilir [1].

Gebeliği önleyici bir yöntem olan gönüllü cerrahi sterilizasyon uygulaması, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak benimsenen en güvenilir yöntemlerin başında gelir [2]. Teknolojideki gelişmeler sonucu güvenilir, etkin ve uzun dönemde maliyet açısından ucuz bir yöntem haline gelmiştir. Etyolojisi ve fizyopatolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, tubal sterilizasyon sonrası hormonal değişiklikler [3], endometriyumda histolojik değişiklikler [4], menstruel kanama bozuklukları [5] ve utero-ovaryen kan akımı anormallikleri [6] gibi değişikliklerden bahsedilmektedir. Dahası, tubal sterilizasyonun kısa ve uzun dönem riskleri üzerinde birçok tartışma olmasına rağmen [7], literatürde tubal sterilizasyon sonrası fertilité oranını, endometriyum ve over histopatolojisini inceleyen, bu dokulardaki etkilerini gösteren yeterli sayıda çalışmaya rastlanamamıştır [8,9].

Bu çalışmada, kullanım sıklığı gittikçe artan tüp ligasyonunun kısa vadede fertilité oranına etkisinin araştırılmasına ek olarak, endometriyum, overler, fallop tüpleri, uterus gibi genital dokulardaki değişikliklere bakılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSANLARDA DIŞI GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

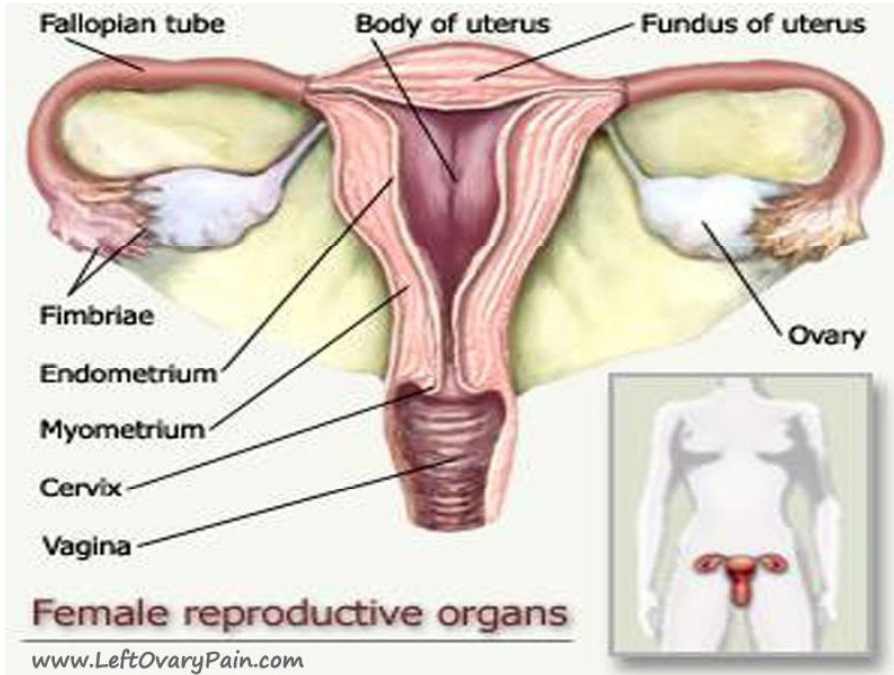
2.1.1 OVARİUM

İri bir badem görünümündedir. Yaklaşık 4 cm uzunluğundadır. 2 cm eninde ve 0,8 cm kalınlığındadır. Ağırlığı 3-5 gr arasında değişmektedir.

2.1.1.1. Ovarium'ların yapısı

Ovariumun dış kısmı squamoz epitel yapısında olan peritonla örtülüdür. Ancak bülüğ çağından sonra periton yapı değişir. Germinal epitelium(Waldeyer tabakası) adı verilen kolumnar hücre tabakası ile örtülür. Mat ve gri renge döner. Peritonun yapı değiştirmesindeki neden, ovumun (yumurtanın) normal peritonu delerek çıkamayacak olmasıdır. Bu tabakanın altında tunica albuginea adı verilen bir tabaka mevcuttur. Bu tabaka yaş ilerledikçe kalınlaşma gösterir. Ovariumun esas yapısını oluşturan stroma ovarii bu tabakanın içerisinde yer alır. Stroma ovarii de 2 farklı bölüm vardır. Bunlar, cortex ovarii ve medulla ovarii'dir.

Puberteden önce cortex ovarii'de yaklaşık 400.000 kadar folliculi ovarici primarii denilen tek tip follikül bulunur. Kadın hayatı süresince bu 400.000 follikülün 400 adedi gelişerek olgunlaşabilir. Diğerleri gelişme evrelerinde zarar görürler [10].



Resim 2.1.1. : Ovarium [108]

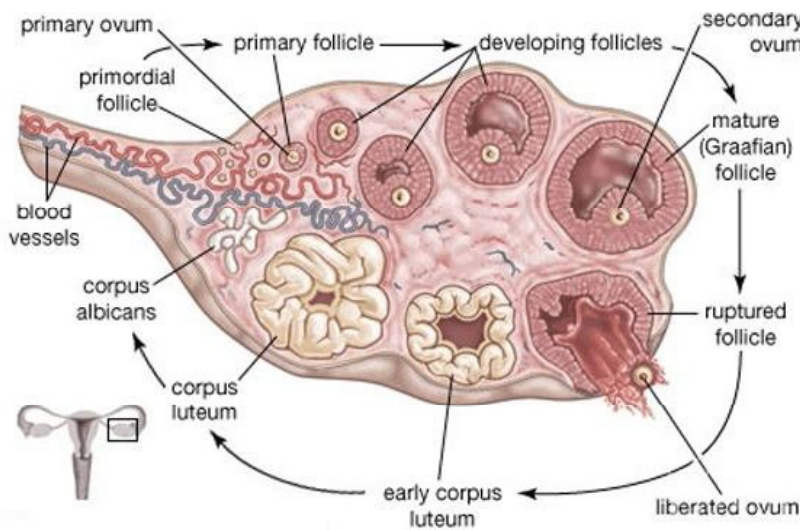
2.1.1.2 Ovulasyon

Puberte ile folliküller birçok gelişme evresinden sonra Graaf follikülü (folliculi ovarici vasculosi) adı verilen olgun folliküllere dönüştürülür. Graaf follikülü ovariumun herhangi bir bölgesinde gelişebilir. Olgunlaşan bu folliküller yaklaşık 1-1,5 cm çapına ulaşırlar. Bu yapı tunica albuginea'ya basınç yaparak inceltir. Ovariumun dışından bu bölge koyu mavi renkte kabartı şeklinde görülür. Hipofiz hormonlarının salgılanması ile olgunlaşan follikül duvarı patlar ve bu dönemde artan follikül sıvısı karın boşluğuna akar. Yumurta da infundibulum aracılığıyla tuba uterina'ya geçer. Follikül sıvısı boşalınca küçülen follikülün içi kanla dolar ve corpus haemorrhagicum adını alır. Follikülün geri kalan hücreleri büyür ve sarı renk alır ve bu yapıya da corpus luteum denilir. Tuba uterina'ya geçen yumurtada döllenme gerçekleşirse corpus luteum büyümeye devam eder ve miad bir gebede 3 cm'lik çapa ulaşır. Bu yapıya da corpus luteum graviditatis adı verilir. Eğer yumurtada döllenme gerçekleşmez ise patlayan follikül süratle küçülür ve corpus luteum menstruationis adını alır. Daha sonra bu yapı dejenere olarak küçük bir nedbeye dönüşür. Corpus albicans adını alır.

Ovulasyon 13-14 yaşlarında(menarş) başlar ve 40-50 yaşlarına (menopoza) kadar devam eder. Ovulasyonun kesilmesi klimakterium adını alır. Normal bir kadında ovulasyon 4 haftada 1 kez olmak üzere senede 13 defa gerçekleşir. Bu hamilelik ve emzirme dönemleri hariç 30-35 sene sürer.

150-200 mikron çapında, spermiumdan 25 kat daha fazla büyük olan ovum, vücudumuzun en büyük hücresidir.

Arterleri: A. ovarica'lardır. Karın aortundan çıkarlar. A.ovarica'lar hilum ovarii'den ovarium'a girer. Foliküller etrafında kılcal plexus'lar oluştururlar [10].



Resim 2.1.1.2. : Ovulasyon [109]

2.1.2. TUBA UTERİNA(SALPİNİ)

Ovariumdan çıkan yumurtayı uterusu taşıyan 10 cm uzunluğunda 3 mm çapında bir kanaldır. Tuba uterinanın uterusu açılan deliğine ostium uterinum tubae uterinae, karın boşluğuna açılan kısmına ise ostium abdominale tubae uterinae adı verilir. Lig. latum uterinin serbest kenarı boyunca uzanır. Lig. latum uteriye komşu olan kısmına mesosalpinx adı verilir. Tuba uterina uterustan ovariuma doğru bir boru şeklinde seyrederek ve üç bölüme ayrılır. İsthmus tubae uterinae, ampulla tubae uterinae, infundibulum tubae uterinae'dır.

2.1.2.1. İsthmus tubae uterinae

Ortalama 3 cm uzunluğundadır. Tuba uterina'nın en dar bölümüdür. Cornu uteriden uterusu girer. Duvarında biraz seyrettikten sonra uterus boşluğuna açılır.

2.1.2.2. Ampulla tubae uterinae

Yaklaşık 7 cm uzunluğundadır. Genellikle döllenme burada gerçekleşir. Kalınlığı 5-10 mm olup, isthmus tubae uterinae'ye göre daha kalındır.

2.1.2.3 İnfundibulum tubae uterinae

Tuba uterinanın en geniş bölümüdür. Şekli huniye benzemektedir. Ampulla tubae uterinae'ya bağlandığı kısımdaki deliğe, ostium abdominale tubae uterinae adı verilir. Ovarium'a komşu olan saçakları vardır. Bu saçaklara fimbriae tubae uterinae denilir. Bu saçaklardan birisi diğerlerine oranla daha uzundur ve ovariuma tutunmayı sağlar. Buna fimbriae ovarica adı verilir. İnfundibulum hareketlidir. Bu hareketleri sayesinde, Graaf follikülünün etrafını sarar.

2.1.2.4. Tuba uterina'nın yapısı

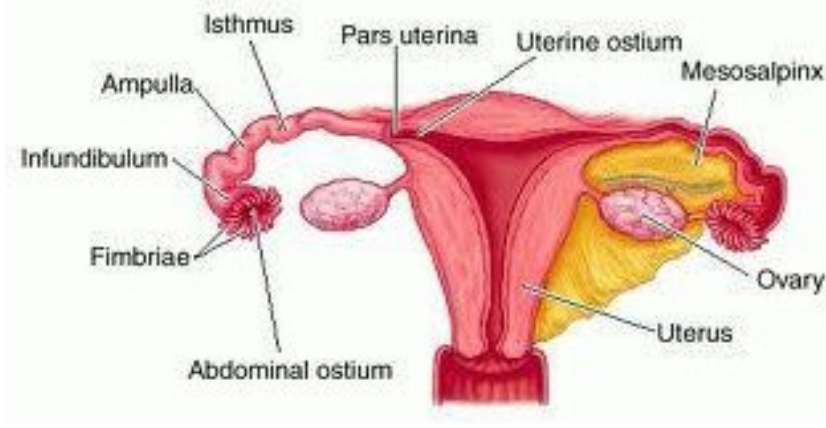
Tunica serosa, tunica muscularis, tunica mucosadan oluşmaktadır. Tunica serosayı periton oluşturur. Tunica muscularis ise, düz kas liflerinden oluşur. Bu kas lifleri uterusun kas lifleri ile devam eder. Tunica mucosa, ostium uterinum tubaada uterus mukozası ile devam ederken, ostium abdominale tubae periton ile devam eder.

Arterleri

A.Uterina ve a. ovaricadan gelen dallarla beslenir. Cerrahi müdahalede a. uterina'dan gelen bir dal (sampson arteri) diğerlerine göre daha kalındır, bu dala işlem esnasında dikkat edilmelidir.

Venleri

Arterlerle birlikte seyredeler. V.uterina ve v. ovarica'ya açılırlar [10].



Resim 2.1.2. : Tuba uterina [110]

2.1.3. UTERUS

Mesane ve rectum arasında yer alan içi boş, duvarları kalın bir organdır. Uterusun pelvik bölümü vagina ile birleşir. Abdominal bölümü ise tuba uterinalar ile birleşir. Doğum ile uterus şeklinde değişiklik meydana gelir. Doğum sonrasında yaklaşık olarak eski haline döner. Uterus'un şekli genellikle armut'a benzetilmektedir. Yaklaşık 7,5 cm uzunluğundadır. 5 cm genişliğindedir. 2,75 cm kalınlığındadır. 30-40 gr ağırlığındadır.

Uterus, corpus uteri ve cervix uteri olmak üzere yapı ve fonksiyon bakımından iki bölümden oluşur. Bu iki bölümün arasında isthmus uteri denilen bir bölüm vardır. Isthmus uteri iç yüzeyden bakıldığında canalis cervicis ile uterus boşluğunun birleşme yeridir.

2.1.3.1. Corpus uteri

Uterusun üst kısmının 2/3'lük kısmına denilir. Tuba uterinalara bağlandığı yerin yukarısında kalan bölümüne fundus uteri denilir. Fundus uteri ile corpus uterinin birleştiği yerdeki çıkıntılara cornu uteri dextrum ve sinistrum adı verilir. Tuba uterinalar buraya bağlanır.

2.1.3.2. Cervix uteri

Vagina ve isthmus uteri arasında kalan bölümdür. Uzunluğu yaklaşık 2 cmdir. Uterusun 1/3'lük kısmını oluşturur. Cervix uteri'nin vagina içerisine giren bölümüne portio vaginalis cervicis adı verilir. Yukarıda kalan bölümüne portio supravaginalis cervicis denilir.

Portio supravaginalis cervicis, ön tarafta mesane ile komşuluk yapar. Bu ikisi arasında bağ dokusu olan parametrium yer alır. A. uterina parametrium içerisinde uzanır ve cervix

uteriye gelir. Bu esnada ureteri üst taraftan çaprazlar. Portio supravaginalisin arka yüzü peritonla kaplıdır. Bu periton vagina arka duvarı ile devam eder ve rectum üzerine geçer. Burada excavatio rectouterina (Douglas çıkması) denilen çıkma oluşur.

Portio vaginalis cervicis, vagina içerisine kadar uzanır. Bu bölümün deliği vaginadan görülür ve ostium uteri adını alır. Bu delik doğurmamış kadınlarda yuvarlak, doğurmuşlarda ise transvers bir yarık şeklinde olmaktadır. Ostium uteri, yukarı doğru canalis cervicis uteri olarak devam eder. Vagina ve portio vaginalis arasında oluşan çıkma fornix vaginae denilir. Pars lateralis, pars anterior ve pars posterior gibi bölümleri vardır. En derin kısmı pars posterior kısmıdır. Buraya, aynı zamanda koitus esnasında meninin büyük kısmının atıldığı yer olması nedeniyle receptaculum seminis adı verilir.

2.1.3.3. Cavitas uteri

Corpus uterinin içindeki boşluktur. Üçgen şeklindedir. Üçgenin tepesi canalis cervicis uteriye, taban kısmı fundus uteriye doğru uzanmıştır. Ön köşelerine ostium uterinum tubae uterinae adı verilen delikler aracılığıyla tuba uterinalar açılır.

2.1.3.4. Canalis cervicis uteri

Cavitas uteriye vaginaya bağlar. Bu kanalın orta kısmı diğer iki ucuna göre daha geniştir.

2.1.3.5. Uterus'un yapısı

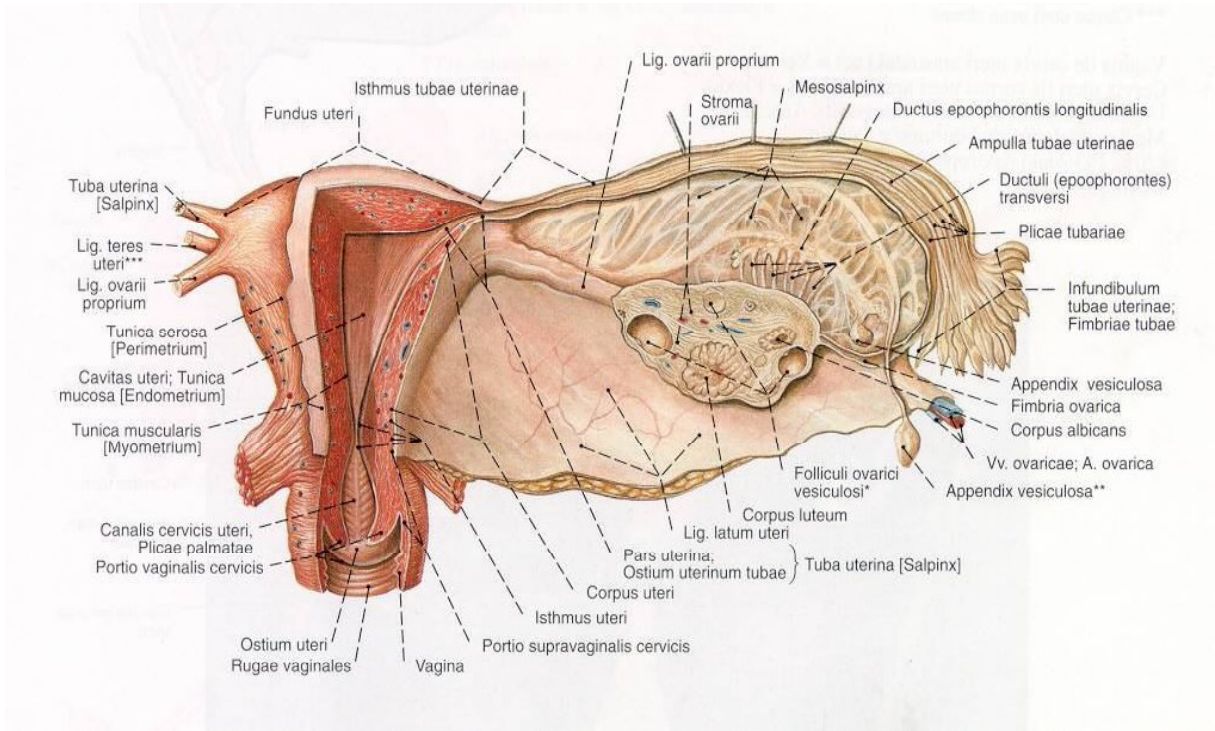
3 tabakadan oluşur:

- Perimetrium (tunica serosa)
- Myometrium (tunica muscularis)
- Endometrium (tunica mucosa)

Perimetrium (tunica serosa): Peritondan oluşan bir tabakadır. Facies internalis, fundus uterinin tümü, facies vesicalisin cervix uteriye kadar olan bölümünü kaplar.

Myometrium (tunica myometrium): Doğurmamışlarda daha sıkı yapılı ve grimtrak olup uterusun büyük bir kısmını oluşturur. Uterusun düz kas lifleri birbirine girmiş şekildedir. Bu kas liflerinin arasında areolar doku, kan damarları, lenf damarları ve sinir lifleri bulunur.

Endometrium (tunica mucosa): Endometrium, düz bir örtü gibidir ve kas tabakasıyla yapışıktır. Tuba uterinaya kadar uzanır ve fimbria ovaricada peritoneum ile birleşir. Vagina mukozası da ostium uteri ile birleşir [10].



Resim 2.1.3. : Uterus [111]

2.1.4. VAGİNA

Vestibulum vaginaeden uterus ağzına kadar uzanır. Kas ve zarlardan yapılmıştır. Uterus ile yaklaşık 90°'lik bir açı oluşturur (antefleksiyon). Arka tarafında rectum, ön tarafında mesane bulunur. Cervix vajinanın alt bölümü vajinanın içerisine doğru uzamıştır. Bu ikisi arasındaki çukmaza fornix vaginae adı verilir. Bunun pars anterior, posterior ve lateralis olmak üzere 3 bölümü vardır. Arka çukmaz daha derindir, spermiumların döküldüğü yer olması nedeniyle receptaculum seminis adını alır. Bu çukmazın arka yüzü periton ile kaplıdır. Peritonun örttüğü çukurluğa Douglas çukmazı adı verilir. Klinik açıdan önemlidir. Vajinanın alt ağzına ostium vaginae denir, vestibulum vaginae'ye açılır. Açılan bu kısımda hymen adı verilen kızlık zarı bulunur.

2.1.4.1. Vagina'nın yapısı

- Tunica mucosa
- Tunica muscularis
- Tunica spongiosa diye adlandırılan 3 tabakadan oluşmuştur.

Tunica mucosa: Yukarı tarafında uterus mukozası ile devam eder. Ön duvarında columna rugarum anterior, arka duvarında columna rugarum posterior adı verilen kabarık

sütunlar yer alır. Bu kabarık sütunlar uzantılar oluşturur. Bu yan taraflara doğru uzanan mukoza plikalarına rugae vaginales adı verilir. Vajina mukozası çok katlı yassı epitelle örtülü olup, soluk kırmızı renktedir. Vajinada salgı bezi bulunmaz. Bu bölgenin ıslaklığı ve kayganlığı cervix uteriden gelen uterus salgısı ile sağlanır. Bu salgı asit reaksiyonludur. Vajinada çok miktarda bakteri bulunmasına karşın (özellikle döderlein basilleri), asit içeriğinden dolayı enfeksiyon gelişimi engellenir. Aynı zamanda bu asit içeriği bazik reaksiyonlu ejakulat ile birleşince nötrale olur ve bir süre spermiumların yaşaması için imkan sağlar.

Tunica muscularis: Vajinanın kas tabakası zayıftır. Dışta longitudinal, içte ise sirküler seyirli kaslar yer alır. Vajinanın ostium vaginae yakınındaki bölümü, dıştan erektil özelliği olan bulbus vestibuli ve m. bulbospongiosus tarafından sarılmıştır.

Tunica spongiosa: Paracolpium adı verilen bir bağ dokusu tarafından vagina'nın etrafı sarılmıştır [10].

2.2. İNSAN DIŞI ÜREME FİZYOLOJİ

2.2.1. FERTİLİZASYON

Sıklıkla fertilizasyon tuba uterinaların en geniş bölümü kabul edilen ampulla bölümünde gerçekleşir. Oosit, folikül içinde yer alır ve homojen yapıdaki zona pellusida ile çevrilidir. Ovulasyondan 2 gün önce oosit, primer oosit halindedir. Diploid sayıda kromozom (22 çift kromozom, 1 çift X sex kromozomu) içerir. Primer oosit doğum öncesine kadar değişmeden birinci mayoz bölünmesinde kalır. Ovulasyondan önceki gün hipofizer gonodotropinlerin en yüksek değere ulaşması ile birinci mayoz bölünme tamamlanır. Daha sonra sekonder oosit mayoz bölünmede metafaza kadar ilerler. Fertilizasyon olmazsa ikinci mayoz bölünme tamamlanamaz.

2.2.2. OVULASYON

Normal menstrüel siklusta embriyonun implantasyonuna hazırlık için uterus iç yüzeyinde proliferasyon olmaktadır.

2.2.2.1. Normal menstrüel siklus

Menstrüel siklus ovaryel ve uterin siklus olmak üzere 2 bölümde incelenir.

- Ovaryel siklus: Foliküler faz ve luteal faz
- Uterin siklus: Proliferatif faz ve sekretuar faz

2.2.2.1.1. Ovaryel siklus

Foliküler faz:

İnsanda bu faz yaklaşık olarak 10- 14 gün sürmektedir. Folikülün siklus ortasında olgunlaşarak ovulasyona hazır hale gelmesini sağlar.

Luteal faz:

Ovulasyondan mestruasyon başlangıcına kadar olan süredir. Normalde bir insanda menstrüel siklus 21-35 gün ara ile gerçekleşir ve 2 gün kadar devam eder. Toplam 20-60 cc. kan kaybı olur [11].

2.2.2.1.2. Uterin siklus

Endometriumdaki siklik değişiklikler

1950'de Noyes, Hertig, Rock tarafından yetişkin bir insanda endometriumdaki siklik histolojik değişiklikler tanımlanmıştır [12].

Endometrial guddeler ve bunları çevreleyen stroma olmak üzere endometriumdaki siklik değişiklikler 2 bölümde incelenir.

Endometriyumun yüzeysel 2/3'lük kısmını oluşturan bölümüne ve gebelik oluşmadığı takdirde siklus sonunda dökülen kısmına decidua functionalis denilir. Derininde intermedier zon (stratum spongiosum), yüzeyselinde de kompakt zon'dan (stratum compactum) oluşmaktadır.

Menstruasyon sonrasında rejenerasyonu sağlayan ve bu yüzden menstruasyon esnasında proliferasyona uğramayan tabakaya decidua basalis adı verilir [13].

Proliferatif faz

Menstrual siklusun ilk günü, vajinal kanamanın da ilk günüdür. Proliferatif fazda embriyonun implantasyonuna hazırlık amacıyla decidua functionalis'de progressif büyüme oluşmaktadır [14].

Başlangıçta düz, dar ve kısa görünümdeki endometrial guddeler bu dönemde daha uzun ve kıvrıntılı bir hale dönüşür [15].

Sekretuar faz

Normal 28 günlük siklusda ovulasyon 14. günde oluşur. Ovulasyonu izleyen 48-72 saat içerisinde progesteron sekresyonu başlar, endometriyumun histolojik görüntüsü değişir ve

böylece sekretuar faz başlamış olur. Sekretuar faz, proliferatif fazın aksine hücreler üzerinde, östrojene ek olarak progesteron etkileriyle karakterizedir [14].

Menstrüasyon

İmplantasyon oluşmazsa, sekresyon durur ve decidua functionalis düzensiz bir şekilde yıkıma uğrar. Korpus luteumun harab olması ve östrojen ile progesteron üretiminin azalması nedeniyle endometriumun yüzeysel tabakası dökülür. Bu olaya menstrüasyon denilir.

Menstrüel siklus boyunca prostaglandin sentezi oluşur ve bu menstrüasyon sırasında en yüksek seviyeye ulaşır [16].

2.2.2.2. Overde folikül gelişmesi

İntrauterin hayatta oosit sayısı 6-7 milyona ulaşmaktadır [17]. Aynı zamanda oogoniumlar atreziye uğrar. Bunun sonrasında foliküler atrezi oluşur. Doğumda overlerde 1-2 milyon oosit bulunur. Pubertede ise 300.000 civarındadır [17,18]. Bunlardan yalnızca 400-500'ünde ovulasyon olmaktadır ve menopoza esnasında overlerde primer olarak nadiren oositler bulunmaktadır.

Yapılan hayvan çalışmalarında yetişkin hayatta oosit oluşabildiği ve bu oositlerde folikülogenez meydana gelebildiği görülmüştür [19]. Kemik iliğinde bulunan stem hücrelerinin bu oositin gelişmesini sağladıkları bildirilmiştir [20].

Folikül gelişmesi

Menarşdan menopoza kadar devam eder. Her ay bir grup folikülün gelişmesi için seçilmesi ve ovulasyon ile tek olgun bir folikülün oluşması amaçlanır.

Primordial foliküller

Başlangıçtaki primordial folikül grubunun gelişimi birkaç ay sürebilir ve bu durum gonadotropin etkisinden bağımsızdır [21]. Fakat başlangıçtaki seçimden kısa bir süre sonra primordial folikül döneminde folikül farklılaşması ve büyümesi FSH kontrolünde olmaktadır. Görülen ilk değişiklikler, oositin büyümesi ile foliküler granuloza hücrelerinin küboid hücrelere değişimi ve FSH ile progesteronun artmasıdır [22].

Preantral folikül

Korpus luteum'un harab olmasından sonra birkaç gün boyunca foliküllerin FSH uyarısı altında büyümesi devam etmektedir. Daha sonra büyümekte olan oosit çevresindeki granuloza hücrelerinden, oosit tarafından salgılanan zona pellucida ile ayrılmaktadır. Primordial folikülden preantral foliküle geçiş ile granuloza hücrelerinin mitotik proliferasyonu sürmektedir. Prolifere olan granuloza hücrelerini sınırlayan stroma içerisindeki theca hücreleri proliferasyon yapmaktadır. İki hücre grubu sinerjistik olarak fonksiyon yapar ve

ürettikleri östrojen dolaşıma katılır. Bu dönemde her biri birbirinin aynısı gibi görünen foliküllerden birisi dominant olarak seçilirken, diğerleri atreziye uğramaktadır [22].

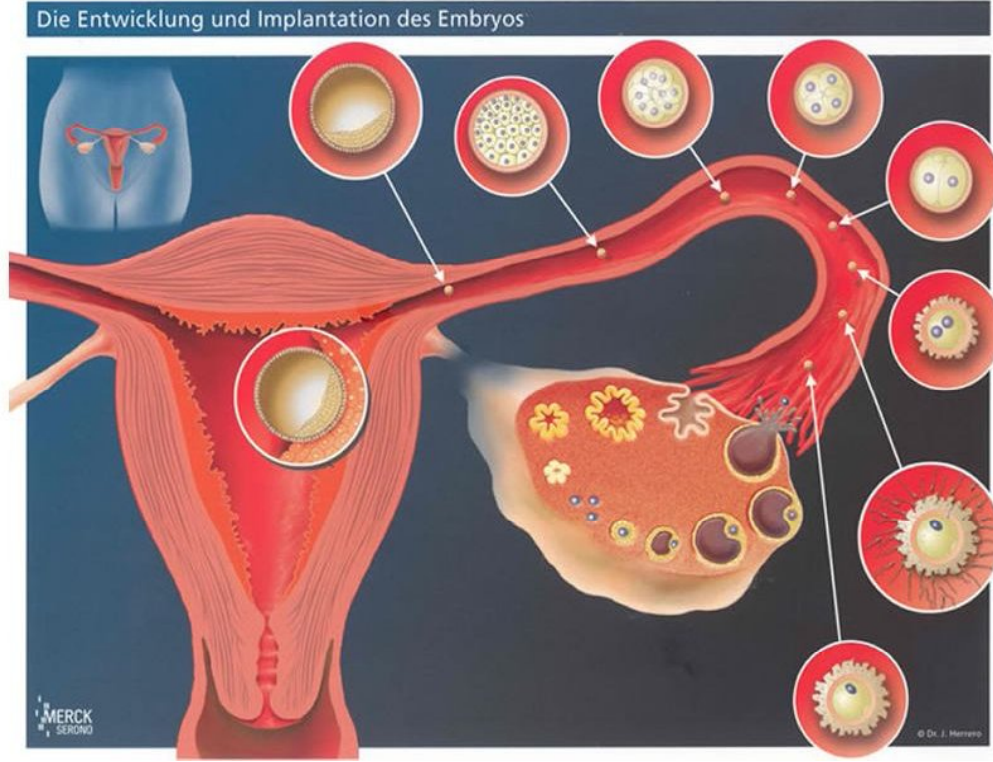
Preovulatuvar folikül

Granuloza hücrelerinden zengin bir plazma ile dolu antrum ile karakterize olan foliküle preovulatuvar folikül denilmektedir.

Oosit, cumulus oophorus adı verilen ve granuloza hücrelerinden oluşan bir sap ile folikülle bağlantı kurmaktadır.

Yüksek östrojen FSH sekresyonuna negatif feedback yaparak düzeyini azaltmaktadır. Bunun tersine LH sekresyonunu arttırmaktadır. Bunun gerçekleşmesi için östrojen seviyesinin 48 saatten fazla bir süreyle 200 pg / ml üzerinde olması gerekmektedir [23]. Yükselen LH ile bu etkiye maruz kalan dominant folikülde spesifik bir cevap oluşur. Granuloza hücreleri luteinize olur, progesteron üretimi başlar ve böylece ovulasyon için hazırlıklar tamamlanmıştır. Çoğunlukla Graaf folikülünde LH en üst seviyeye çıktıktan 10-12 saat sonra veya siklus ortası LH artışının başlangıcından 32-35 saat sonra ovulasyon oluşmaktadır [24,25].

Foliküler gelişmeyi sağlayan gonadotropin regülatörleri sadece seks steroidleri değildir. İki granuloza hücre kökenli peptidin hipofiz üzerinde negatif feedback etkisi olduğu da ortaya koyulmuştur [26]. Bunlardan ilki inhibin, 2 şekilde salgılanır, bunlar: inhibin A ve inhibin B'dir. Primer olarak inhibin B foliküler fazda salgılanır ve FSH tarafından uyarılır [27]. Luteal fazda ise inhibin A öne çıkmaktadır. Her iki inhibin de FSH sentezi ve salgısını inhibe etmektedir [28,29]. İkinci peptid olan aktivin hipofizden FSH salgısını artırır ve FSH'ı overler üzerinde etkin kılar [30,31]. İnhibin ve aktivin dışında ovulasyon olayında etkin olan birçok intraovaryel regülatörler vardır [32]. Bunların bazıları, renin - anjiyotensin, betafibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (AGF), transforming growth factor (TGF-alfa, TGF-beta) insülin like growth factor(ILGF-1) olarak sayılabilir.



Resim 2.2.2.2 : Overdeki folikül gelişimi [112]

Ovulasyon

Prostaglandinlerin ve proteolitik enzim konsantrasyonunun ani bir şekilde artması, siklus ortasında LH'nin ani bir şekilde artmasından kaynaklanmaktadır [33]. Bu prostaglandin ve proteolitik enzim artışı, folikül duvarında bir delik açılmasına sebep olmaktadır. Ovulasyonda rüptürden ziyade, oositin açılan bu delikten dışarı çıkması söz konusudur [34].

Luteal faz

Korpus luteumun yapısı

Ovulasyondan sonra folikül kalıntısı, luteal fazın regülatörü olan korpus luteuma dönüşür. Zamanla folikülde kalan mebranöz granuloza hücreleri sarı pigment görüntüsüne ulaşır. Bu hücreler, progesteron üreten aktif sekretuar yapılardır. Korpus luteumun bazal membranı dejenere olur, salgılanan anjiojenik faktörlerin etkisi ile proliferen olan kan damarları granuloza- luteal hücrelerini işgal eder [35]. Bu cevap, büyük miktarda LH sekresyonunun dolaşıma katılımına neden olur.

Hormonal regülasyon ve cevap

Korpus luteumun salgıları olan östrojen ve progesteron, merkezi negatif feedback etkisi ile FSH ve LH sekresyonunda azalmaya sebep olur.

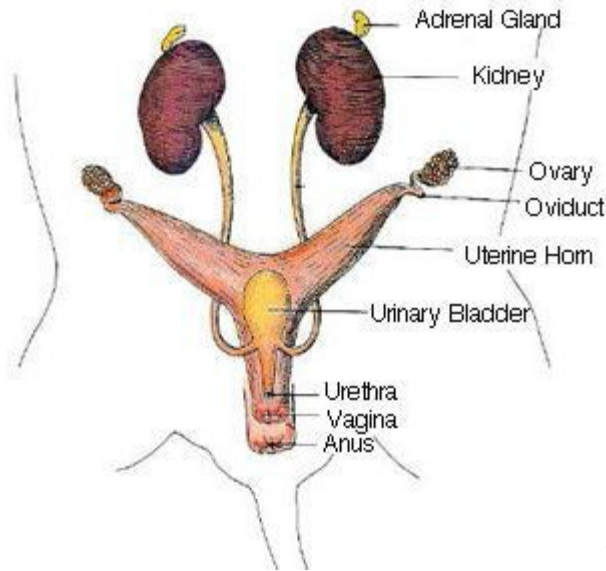
LH üretiminin devam etmesi ile korpus luteumun fonksiyonu devam eder. Eğer LH üretimi durursa korpus luteum 12-16 günde corpus albicans halini alır [36]. Gebelik

oluşmayınca korpus luteum geriler, FSH ve LH düzeyleri yeniden yükselir ve başka bir grup folikülün seçilmesini sağlar.

Gebelik oluşursa, plasental human chorionic gonadotropin (hCG), gebeliğin devamı için korpus luteuma uyarılar göndererek progesteron salgılanmasını sağlar. Bunun sonucunda, gebelik oluşumu ile korpus luteum fonksiyonu devamlılık gösterir ve endometrium hormonal olarak desteklenir [37].

2.3. RAT DIŞI GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

Araştırmalarda sıklıkla, fizyolojik olarak insan ile büyük benzerlik taşıdığı için hayvan modeli olarak kemirgenler tercih edilmektedir. Ratlar, adaptasyon ve dayanıklılığıyla birçok araştırmada uygun hayvan modeli olarak seçilmektedir. Ratlar, başta beslenme, daha sonraları biyokimya endokrinoloji, deneysel fizyoloji, fizyoloji, onkoloji, nörofizyoloji alanlarında da çok miktarda kullanılmıştır. Özellikle son zamanlarda transplantasyon ve mikrocerrahi çalışmalarında eğitim amaçlı olarak ratlardan denek olarak faydalanılmaktadır [38]. Ayrıca, nörolojik bozukluklarda (epilepsi, parkinsonizm), otoimmün hastalıklarda (arthritis, deneysel alerjik ensefalomyelitis), kardiyovasküler hastalıklarda, metabolizma hastalıklarında (lipid metabolizması, diabetes mellitus) ve renal hastalıklarda yine ratların kullanımı siktir [39].



Resim 2.3. : Rat dışı genital sistem anatomisi [113]

Biyolojik Özellikleri [40]

- Yetişkin Ağırlığı (g):

- Erkek 450-520
- Dişi 250-300
- Kromozom sayısı: 42
- Gıda alımı: 5-10g/100 g
- Vücut Ağırlığı Su alımı: 10 ml/100 g
- Yaşam Süresi(Yıl): 3-4
- Rektal ısı(°C): 36-40
- Kalp atım sayısı: 250-450 / Dakika
- Kan Basıncı(mmHg): Systole 84-134 Diastole 60
- Kan Volümü(ml/kg): 54-70
- Solunum Sayısı: 70-115/Dakika
- Dakika Nefes volumü(ml): 0,6-2 / Dakika

Hematolojik Özellikler [40]

- RBC ($\times 10^6$ /mm³): 7-10
- PCV (%): 36-48 Hb (g/dl): 11-18
- WBC ($\times 10^3$ /mm³): 6-17
- Neutrophils (%): 9-34
- Lymphocytes (%): 65-85
- Eosinophils (%): 0-6
- Monocytes (%): 0,1-5
- Basophils (%): 0-1,5
- Platelets ($\times 10^3$ /mm³): 500-1300

Biyokimyasal Özellikleri [40]

- Serum protein (g/dl): 5,6-7,6
- Albumin (g/dl): 3,8-4,8
- Globulin (g/dl): 1,8-3
- Glucose (mg/dl): 50-135
- Blood urea nitrogen (mg/dl): 15-21
- Creatinine (mg/dl): 0.2-0.8

- Total bilirubin (mg/dl): 0.2–0.55
- Kolesterol (mg/dl): 40-130

Ratlarda reproduktif parametreler [40]

Erişkinliğe geçiş dönemi (gün): 50-60

Üreme Yaşı (gün): 65-110

Gebelik süresi (gün): 20-23

Post partum östrus: doğumdan 24 saat sonra (fertil)

Batındaki yavru sayısı: 6-12

Doğum Ağırlığı(g): 5-6

Sütten kesilme (gün): 21

Östrus siklus: 4-5 gün

Östrus süresi: 12-24 saat

2.3.1. Ovarium

Böbreğin uç kısmında yer almaktadır. Rat ovaryum foliküllerinin ortalama büyüklükleri, 25 -30 µm (primordial), 30 - 400 µm (büyüme aşamaları), 650 -700 µm (Graaf folikülü) olarak; oositlerinin ise, 18 - 20 µm (primordial), 40 - 60 µm (büyüme aşamaları), 80 - 90 µm (Graaf folikülü) olarak bildirilmektedir. Ovulasyon östrus esnasında şekillenmektedir. Ovaryum tek sıralı kübik ya da prizmatik epitel ile örtülüdür ve bu epitel ovaryum bursasının tek katlı yassı epiteline hilusta karışarak kaybolur [41,42].

2.3.2. Uterus

Bir dişi rat laboratuvar koşullarında bir yıl süresince 3 - 6 haftalık aralıklarda yavru meydana getirir [38]. Rat uterusu çift boynuzludur (subseptus). Duvarı endometrium, miyometrium ve adventisyadan meydana gelir. Epiteli tek sıralı prizmatik olan uterusun, propriya katmanında uterus bezleri bulunmaktadır. Hebel ve Stromberg, [41] uterusdaki değişiklikleri östrus fazına göre şöyle açıklamışlardır: Proöstrus, lümen sıvıyla dolu olduğu için kübikten prizmatığe şekil değiştiren epitel, stroma ve miyometriumda lökosit infiltrasyonları, Östrus, endometrium hiperemik, lümenin şişkinliği maksimum seviyede ve lökosit infiltrasyonları, Metöstrus, sıvı içerik azalmış, az sayıda kübik epitelde vakuoler

dejenerasyon ve lökosit infiltrasyonunda azalma. Diöstrus, epitel rejenerasyonları, yüksek prizmatik epitel hücreleri, az sayıda lökosit infiltrasyonu.

2.4. RAT DIŞİ ÜREME FİZYOLOJİSİ

2.4.1. Üreme Sistemi

Cinsiyet tespiti

Yetişkin ratlarda perineal bölgeye bakılarak kolaylıkla tespit edilebilir. Erkek ratlar testislerini bazen abdomene doğru çekebilir. Bu durumda anogenital (anüs ve üretra açıklığı arasındaki uzaklık) uzaklığa bakılır, bu mesafe erkeklerde daha uzundur.

Puberta

Çevre koşulları ve rat soyuna göre puberta yaşı farklılık gösterir. Pubertanın uyarılması leptin düzeyindeki artış ile gelişmektedir. Az sayıda kardeşe sahip olan ve iyi beslenen ratlar pubertaya daha erken girerler [43]. Erkeklerde testisler scrotuma inince sperma üretimi başlar. 45 günlük iken ilk sperm üretimi başlar. Ancak 75 günlük olunca optimum üretim gerçekleşir. Dişide pubertayla beraber proöstrus gözlenir. Doğumdan 33-42 gün sonra vajina kanalı açılır ve bundan bir hafta sonra östrus siklus başlar [44].

Seksüel siklus

Ratlar mevsimlerden bağımsız olarak çok sayıda siklus yaşayan hayvanlardır. Proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus gibi siklus evreleri vardır. Seksüel siklus süresi 4-5 gündür. Proöstrus ise 12 gün sürer, östrus evresi yaklaşık 12 saat sürer. Metöstrus süresi 12 saattir. Diöstrus süresi 57 saattir. Östrus evresinde lordoz pozisyonu alması, kulaklarını kıpırdatması, başına veya bel bölgesine dokununca koşuşturması gibi davranışlar gözlemlenir. Ayrıca bu dönemde vajina kuru ve şişkindir [45,46]. Hayvanların yetiştirilme alanlarında maruz kaldıkları aydınlık / karanlık evresi östrus siklusunu etkiler. Aydınlık evrenin sürekli olması dişilerde persistent östrus ve polikistik over oluşumuna neden olur [47]. Vazektomi uygulanmış erkek tarafından veya cam bir çubuk yardımıyla serviksleri uyarılan dişilerde 12 ila 14 gün sürebilen bir yalancı hamilelik gözlemlenebilir [48]. Doğumdan sonra 21. günde sütten kesilme gerçekleşir ve aynı dönemde yavru ratlar su içip yem yiyebilirler. Dişi ratlar 7-9 aylık olduklarında, erkek ratlar 2 yaşına geldiğinde üreme yeteneğinde azalma gözlenir [49].

Çiftleşme

Fotoperiyodun karanlık evresinde gerçekleşen çiftleşmeden sonra, vajinanın içerisinde erkek ratların salgıları vajinal tıkaç oluşturur. Spermatozoonlar bu tıkaç sayesinde uterusu ulaşır [50].

Çizelge 2.4. Ratlara ait bazı fizyolojik değerler [51]

Erişkin vücut ağırlığı (dişi)	200-300 g
Erişkin vücut ağırlığı (erkek)	300-500 g
Doğum ağırlığı	5-6 g
Vücut yüzey alanı	230 cm ² /50 g
	250 cm ² /130 g
	325 cm ² /200 g
Vücut sıcaklığı	35.9-37.5 °C
Yaşam süresi	2.5-3.5 yıl
Gıda tüketimi	5-6 g/100 g vücut ağırlığı/gün
Su tüketimi	10-12 ml/100 g vücut ağırlığı/gün
Gastrointestinal kanal geçiş zamanı	12-24 saat
Seksüel olgunluk (dişi)	65-110 gün (13 hafta)
Seksüel olgunluk (erkek)	65-110 gün (13 hafta)
Siklus uzunluğu	4-5 gün
Östrus süresi	14 gün
Gebelik süresi	21-23 gün
Yavru sayısı	6-12
Doğurganlık süresi	350-440 gün
Işık periyodu (aydınlık / karanlık)	12 / 12
Oksijen tüketimi (250 g vücut ağırlığı için)	0.84 (0.68-1.10) ml/g/saat
Kalp atım sayısı	250-500/dak
Kan volümü	54-70 ml/kg
Kan basıncı	84-134/ 60-68 mmHg
Eritrosit sayısı (RBC)	5-10 x 10 ⁶ /mm ³
Hematokrit (PCV)	% 36-57
Hemoglobin (Hb)	11-18 g/dl
Ortalama alyuvar hacmi (MCV)	46.0-65.0 fl
Ortalama alyuvar Hemoglobini (MCH)	11.9-19.0 pg
Ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)	25.9-35.1 g/dl
Lökosit sayısı (WBC)	3-17 x 10 ³ /mm ³
Nötrofil	% 9-34
Lenfosit	% 65-85

2.5. AİLE PLANLAMASI TARİHÇE

Aile planlaması yöntemleri çok eskilere dayanmaktadır. En eski yazılarda tampon ve süngerden bahsedilmektedir. M.Ö. 1850’li yıllarda Mısır’da tampon olarak sakız, bal ve timsah dışkısının kullanıldığı ortaya koyulmaktadır. Modern çağa kadar doğum kontrol yöntemlerini en iyi Soranus tanımlamıştır [52]. Soranus meyve ve fındıktan macun yapılmasını veya servikal açıklığa yumuşak ipek yerleştirilmesinin uygun olacağını söylemiştir. Bu yöntem, çeşitli kültürlerde farklılık göstermektedir. Pasifik adalarında yaşayan kadınlar deniz ürünlerini, Japonlar bambu ağacından yapılmış kağıtları ve müslümanlar ise palmiye yapraklarını kullanmışlardır.

En erken erkek bariyer yöntemleri, Gabriello Fallopius tarafından 1564 yılında tanımlanmıştır. Ancak, bu koruyucular enfeksiyondan korunmak amacı ile kullanılıyordu. Kondomun kökeni hakkında çok söylentiler vardır. Pek çoğu 1600’lü yıllarda İngiltere’de yaşayan Dr. Condom ile ilgilidir. Kondom ancak 1800’lü yıllarda Avrupa’da yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir.

Spermisitlerin keşfi ve bu ajanlarla ilgili çalışmalar 1800’lü yılların başlarına rastlar. 1950’lerde 90’dan fazla spermisit ilaç marketlerde pazarlanmaktaydı [53].

1860’lı yıllarda, New York’lu E.B. Foote adında bir jinekolog tarafından servikal kapak geliştirilmiştir. Diyafram kullanımını yine bu yıllar sırasında başlamıştır.

Geçmişte rahim içi araçlar (RİA) ilk defa uzun seyahatlerde develer gebe kalmasını diye kullanılmışlardır. Kervan sürücüleri tarafından, rahimlerine küçük taşlar yerleştirilerek, develerin gebe kalmasının engellendiği söylenilmektedir. 1800’lere gelindiğinde ise, RİA’ların öncüleri, serviks ağzını tamamen kapatan ve kanala uzanan ipleri olan küçük düğme şeklinde araçlardı [54].

Alman Hollveg tarafından 1902 yılında doğum kontrolü amacı ile peser kullanıldı. Bir kullanıcı tarafından, peser rahime yerleştirildi. Fakat önemli ölçüde enfeksiyona yol açtığı ortaya çıktı [55].

1930 yılında Grafenberg, gümüş, altın ve çelik kaplı yüzükleri rahime yerleştirdi [56]. 1934’te Japonya’da Oto bu yüzüklerin ortasına destekleyici bir yapı koydu [57]. 1960’lara gelindiğinde ise RİA’larda önemli gelişmeler kaydedildi. Polietilenden yapılan araçlar geliştirildi ve bu araçlara x- ışınları ile çekilen radyografilerde görülebilmesi için baryum sülfat emdirildi.

1960 yılında, Lazer Marguiles tarafından rahime yerleştirilen ve orada tekrar şekil alan ilk plastik araç geliştirildi. Ancak bu araç büyük olduğu için, kullanan bayanlarda aşırı

kanama ve kramp şikayetlerine yol açtı. Bunun yanı sıra, sert plastik olan kuyruğu peniste irritasyona sebep oldu.

Depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) gibi içinde yalnızca progesteron bulunan enjektabl formlar 1950'li yıllarda endometriozis, endometrial kanser, dismenore, hirsutismus ve kanama düzensizliklerinin tedavisi için kullanılmaya başlandı. 1960'larda ise doğum kontrol yöntemi olarak gündeme gelmiştir [58]. 1996 yılından beri de ülkemizde başarıyla uygulanmaktadır.

1960'larda araştırılmaya başlanan, içinde yalnızca östrojen ve progesteron komponenti bulunan Mesigyna 1997'den beri ülkemizde kullanılmaktadır.

DMPA ve Mesigyna'nın kullanıma girmesinden sonra, 1970'li yıllarda tek ince kuyruğu olan Lippes Loop geliştirildi. İlk bilinen bakırlı RIA Tantum- T'dir (T- Cu 200). Ardından 1982 yılında Cu-T 380 A otuzu aşkın ülkede kullanım imkanı buldu.

Bir yıl süre ile koruma sağlayan ve yapısında progesteron bulunan Progestasert isimli RIA'lar da, bakırlı RIA'larla aynı dönemlerde geliştirilmiştir ve 1976 yılından beri kullanım alanı bulmuştur.

1900'lü yılların başında Avustralya'da Innsbruck Üniversitesi'nde fizyoloji profesörü olarak çalışan Ludwig Haberlandt, ağızdan verilen ovaryan özütlerin doğurganlığı önlediğini bildirdi.

1920'lerde Haberlandt ve Otfried Otto Fellner, hayvanlara steroid özütler verilerek doğurganlığın baskılandığını belirttiler.

1931 yılında Haberlandt hormon replasmanı ile doğurganlığın baskılanabileceğinden bahsediyordu. Infecundin isimli bir ilaç bu amaçla hazırlanmıştı, ancak 1932'de Haberlandt'ın erken ölümü nedeni ile kullanıma giremedi, böylece doğum kontrol haplarının kullanımı ertelenmiş oldu [59].

Doğum kontrol hapları ile ilk deneme 1956 yılında Porto Rico'da Edris Rica-Winey tarafından yapıldı [60].

1960 yılında A.B.D.'de doğum kontrol haplarının onaylanmasından bu yana, yan etki ve risklerinin azaltılması amacıyla, içerdikleri östrojen ve progestin miktarları azaltılmıştır, böylece doğum kontrol hapları 1900'lü yıllardan başlayarak 60 yıl içerisinde güvenle kullanılabilir hale gelmiştir. Ülkemizde de 1965 yılından beri kullanılmaktadır.

Tıp dünyasında doğum kontrol yöntemi arayışlarının son ürünü olan ve kola yerleştirilen bir çubukla kadınları 3 yıl süreyle yüzde 100 gebelikten koruduğu bildirilen “Implant” yöntemi dünyada 1998’de, Türkiye’de 2002 yılında tıbbın hizmetine sunulmuştur.

2.6. AİLE PLANLAMASI YÖNTEMLERİ

KONTRASEPTİF YÖNTEMLER

A) Hormonal Kontraseptifler

1. Kombine oral kontraseptifler(KOK]
2. Mini haplar
3. Enjekte edilen kontraseptifler
 - a. yalnız progestin içeren enjekte edilen kontraseptifler
 - b. kombine enjekte edilen kontraseptifler
4. Deri altı implantları
5. Hormon içeren RİA’lar

6. Vajinal halkalar

B) Rahim İçi Araçlar

C) Bariyer Yöntemler

1. Kondom
2. Kadın kondomu
3. Diyafram
4. Servikal başlık (cap)
5. Spermisitler

D) Cerrahi Sterilizasyon

1. Vazektomi
2. Tüp ligasyonu

E) Doğal Aile Planlaması

1. Bazal vücut ısısı takibi
2. Servikal mukus takibi
3. Servikal palpasyon yöntemi
4. Takvim veya ritm metodu
5. Geri çekme
6. Vajinal yıkama

F) Emzirme ile Gebeliğin Önlenmesi

G) Post-koital Kontrasepsiyon

TÜRKİYE'DE KONTRASEPTİF YÖNTEM KULLANIMI

Ülkemizde kontraseptif yöntemleri ile ilgili en önemli kaynak, 1993 ve 1998 yıllarında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verileridir. Bu araştırmada koitus interruptus, ovulasyon ve takvim metodları ile laktasyon amenoresi 'geleneksel yöntemler' olarak sınıflandırılmıştır [61]. (Çizelge 2.6.)

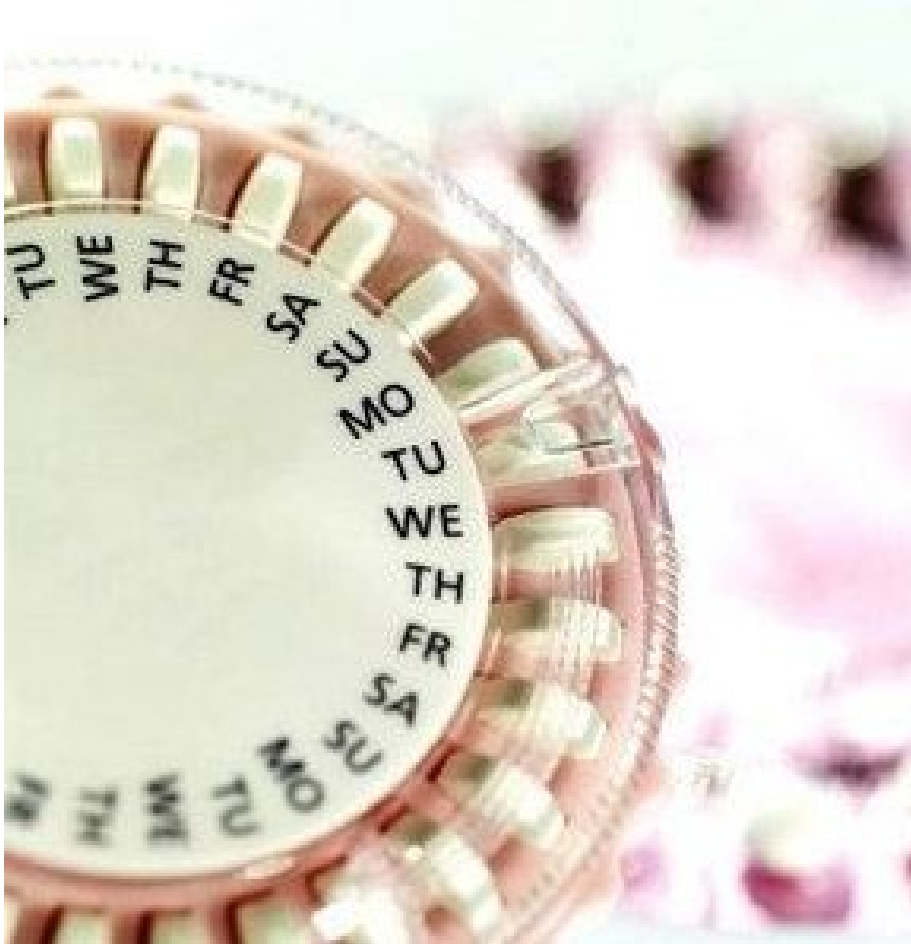
Çizelge 2.6. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmalarına göre 15-44 yaş arasındaki evli kadınların kontraseptif kullanma sıklığı[62]

YÖNTEM	1988	1993	1998	2003	2008
Yöntem kullanmayan	36.6	37.4	36.1	29	26.9
Herhangi bir yöntem kullanan	63.4	62.6	63.9	71.0	73.1
Modern yöntemler	31	34.5	37.7	42.5	46
• Oral kontraseptifler	6.2	4.9	4.4	4.7	5.3
• RİA	14	18.8	19.8	20.2	16.9
• Kondom	7.2	6.6	8.2	10.8	14.3
• Diğer geri dönüşlü	2	1.3	1.1	1.1	1.2
• Sterilizasyon	1.7	2.9	4.2	5.7	8.3
Geleneksel yöntemler	32.3	28.1	26.1	28.5	27.1
• Geri çekme	25.7	26.2	24.4	26.4	26.3
• Takvim	3.5	1	1.1	1.1	0.6
• Diğer geleneksel	3.1	0.9	0.6	1	0.2

2.6.1. HORMONAL KONTRASEPTİFLER

2.6.1.1. KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER (KOK)

KOK'ler sentetik östrojen (Ethinil estradiol veya Mestranol) ve çeşitli progestinlerden (norethindrone, norethindrone acetate, norgesterel, levonorgesterel, desogesterel, norgestimate) birini içerir. Günümüzde 30-35 mikrogram östrojen içeren düşük dozlu haplar kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunan tüm KOK'lerin içinde ethinil estradiol vardır ve doz 20-50 mikrogram arasındadır [63].



Resim 2.6.1.1. : Kombine oral kontraseptifler [114]

Etki mekanizması

Sentetik östrojen ve progestinlerin değişik formlarını değişik oranlarda içeren bu küçük hapların en önemli etkileri, östrojen ve progestinin hipotalamus-hipofiz-over eksenini

inhibe ederek ovulasyonu engellemeleridir. Buna ilaveten, progesterinler servikal mukusu kalınlaştırarak spermlerin geçişini engeller, progesterinlerin bu ilave kontraseptif etkisi istenmeyen ovulasyon olması durumunda gebeliği önler [64,65]. KOK'ler % 99.9 etkinliğe sahiptirler. Başarısızlığı etkileyen faktörlerin başında, kullanıcıların motivasyonu ve hapların alınmasının unutulması gelmektedir [63].

Olumlu yönleri

Kullanımı kolay, çok etkili, ucuz, koitusdan bağımsızdır. Menstruel problemleri ve endometriozis semptomlarını azaltır. Demir eksikliğinden kaynaklanan anemiye azaltır [58]. Dismenoreyi tedavi eder. Aknelere iyi gelebilir. Myomların gelişme insidansını % 50-70 oranında düşürür [66,67]. Romatoid artrit riskini azaltır. Ektopik gebelik riskini azaltır. Endometrium ve over kanser riskini azaltır. Kolon kanseri riskini azaltır. [73,74] Pelvik enfeksiyon ve osteoporoz riskini azaltır. Bırakıldığında fertilité kısa sürede eski durumuna döner. Yüksek dozların uzun süre kullanımında, uterin leiomyomlarda % 31 azalma, fonksiyonel over kistlerinde % 49 azalma olur. Etkileri ve yan etkileri çok iyi incelenmiştir [68,69].

Olumsuz yönleri

Her gün hap alımının hatırlanması. Bazı kadınlarda kilo alımı. Bazen ara kanaması ve lekelenme. Bazı ilaçlarla (barbituratlar, fenitoin, fenilbutazon, rifampisin ve bazı antibiyotiklerle) etkileşim. Tromboemboli riski vardır (özellikle sigara içenlerde). Kan basıncında yükselme. Klamidya enfeksiyonu riskinde artma [63,70].

Kontrendikasyonlar [63,67,71]

- Tromboembolik hastalık(tromboflebit, felç, akciğer embolisi) veya öyküde bu hastalıkların olması [72]
- Kardiyovasküler veya koroner arter hastalığı olanlar [73,74]
- Hepatik adenom veya karsinom ve akut karaciğer hastalığı olanlar
- Gebelik
- Nedeni bilinmeyen vaginal kanama
- Meme kanseri ve hikayesi
- Genital malignensi

Relatif kontrendikasyonlar ve sıkı izlem gerektirenler [63,67]

- Emzirenler
- 35 yaş üstü sigara içenler
- Migren ya da epilepsi
- Depresyon
- Gebeliği sırasında veya daha önce hap kullanırken hepatit geçirenler
- 40 yaş üstü diyabetik, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık riski taşıyanlar
- Hipertansif hastalar (TA>140/90)
- Büyük operasyon geçirenler ve 4 hafta içinde geçirecek olanlar
- Uterin leiomyoma
- Orak hücre hastalığı
- Safra kesesi hastalığı

Yan etkiler

Bulantı, memelerde duyarlılık, adet miktarının azalması veya amenore, adetler arası kanama, lekelenme, baş dönmesi, kilo artışı, baş ağrısı.

2.6.1.2. MİNİ HAPLAR

Yalnız progestin içerirler ve ara vermeden her gün aynı saatte alınırlar.



Resim 2.6.1.2. : Mini haplar[115]

Etki mekanizması

Dolaşıma az miktarda progesterin geçtiği için, sadece progesterine çok duyarlı dokular etkilenir. Kandaki seviyeleri gonadotropinleri sürekli olarak inhibe edecek düzeyde olmadığı için, ovulasyonu % 40-60 oranında engelleyebilir. Ancak, servikal mukusu kalınlaştırarak spermelerin geçişini engeller, tubal motiliteyi etkiler ve endometriumu inceltirerek implantasyonu engeller [75]. Başarısızlık oranı ilk yıl %1.1- 9.6 arasındadır [68]. Başarısızlık, genç kadınlarda % 3.1'dir. Bu oran 40 yaş üstü kadınlarda % 0.3'dür [63,76].

Olumlu yönleri

KOK kullanamayan kadınlarda kullanılabilir. Adet kanama miktarını ve kramplarını azaltır. KOK'lara göre yan etkisi azdır. Kanserojen veya kardiyotoksik bir etkisi olmadığı için, ileri yaşlardaki kadınlarda rahatlıkla kullanılabilir. Anne sütünün niteliğini değiştirmez, miktarını arttırabilir. Emzirenler için uygundur. Pıhtılaşma riskini arttırmaz. Metabolik yan etkisi olmadığından, vasküler komplikasyonları olan diabetikler ve şiddetli lupus eritematosus hastaları için uygundur. İlacı bıraktıktan sonra doğurganlığa dönüş mümkündür.

Olumsuz yönleri

Emzirme dışındaki dönemde etkinliği azdır. KOK'leri kullanan kadınlara göre ara kanaması, lekelenme, amenore ve adet düzensizlikleri daha fazla görülür. Unutulma veya geciktirme durumunda hamilelik oranı yüksektir. Bu nedenle, unutacak veya aynı saatte hap alamayacaklar için bu yöntem uygun değildir [77].

Yan etkileri

Amenore, ara kanama ve lekelenme, fonksiyonel over kisti insidansında artış. Ancak, bunlar geri dönüşümlü olduğu için çok önemli değildir. Dış gebelik insidansını arttırmaz, fakat oluşabilecek gebeliğin ektopik gebelik olma ihtimali fazla olur [77].

2.6.1.3. Enjekte Edilen Kontraseptifler

Enjekte edilen kontraseptifler, uzun etkili hormon preparatı içeren kontraseptif yöntemlerdir. İçerdikleri hormon tipine göre, sadece progesteron içeren enjekte edilen kontraseptifler ve kombine (östrojen+progesteron içeren) enjekte edilen kontraseptifler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar.

Yalnız progestin içeren enjekte edilen kontraseptifler

Depo medroksi progesteron asetat (DMPA) : 3 ayda bir 150 mg. kas içine uygulanır. Ülkemizde ruhsatludur.

Noretisteron enantat (NET-EN): 2 ayda bir 200 mg. kas içine uygulanır.



Resim 2.6.1.3. : Enjekte edilen kontraseptifler [116]

Etki mekanizması

DMPA VE NET-EN hipotalamusu etkileyerek siklus ortası gonadotropin yükselmesini önler, ovulasyonu inhibe eder. LH ve FSH tamamen baskılanmaz, folliküler faz düzeylerinde kalır. Ortalama östradiol seviyeleri 40 pg/ml civarında sabit kalır. Bu nedenle östrojen yoksunluğuna bağlı şikayetler gözlenmez. DMPA'nın ayrıca tüpler, endometrium ve serviks üzerinde koruyucu etkisi bulunur. Servikal mukusu kalınlaştırarak sperm geçişini önler.

Ayda bir kez yapılan enjeksiyonlar ise KOK'ler gibi etkiye sahiptir. Ovulasyonu önler, servikal mukus ve endometrium üzerinde etkilidir.

İlk başarısızlık oranı % 0.1 - 0.4 ve 5 yıllık toplam gebelik oranı % 0.9'dur. Yöntemin başarı oranı, enjeksiyonun başlangıç gününe, devam enjeksiyonların önerilen günlerde yapılmasına ve enjeksiyon tekniğine bağlıdır. [78]

Olumlu yönleri

DMPA, cinsel ilişkiden bağımsız ve uyumun kolay olduğu bir yöntemdir. Östrojen etkisi olmadığından, konjenital kalp hastalığı, orak hücre anemisi, tromboembolik hastalık geçirmiş kadınlar ve 30 yaş üzeri sigara içen kadınlarda kullanılabilir.

Emziren annelerde sütün miktarını arttırabilir, anne sütüne çok az miktarda geçer ve bebeğin gelişimini etkilemez. [79,80]

DMPA, endometrium ve over kanseri riskini azaltır. [81]

Menstrüel kanama miktarını azalttığı için, anemi insidansını da azaltır. Pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis ve ektopik gebelikleri önler.

Yan etkileri

İlk aylarda genelde lekelenme tarzı kanama yapabilir. Bu birkaç ay içerisinde düzelir, düzelmezse nonsteroid antienflamatuvar ilaç, östrojen veya KOK kullanımından fayda görebilir. 6 ay sonunda % 50 oranında kadınlarda amenore gelişir. Hafif bir kilo artışı gözlemlenebilir. Libidoda azalmaya yol açabilir. Baş ağrısı ve baş dönmesi gözlemlenen hastalar vardır. [82] Kemik üzerinde özellikle genç hastalarda osteopeni görülebilir. Bu durumda, östrojen takviyesi yapılır ve kemik üzerindeki etkisi geri dönüşlüdür. Meme ve kemik üzerindeki olumsuz etkisinden dolayı, juvenil hastalara önerilmez. [83] Diabetik hastalarda glukoz toleransını etkilediği için dikkatli kullanılmalıdır. DMPA, epileptik hastalarda nöbeti arttırdığı için tercih edilmemelidir [84].

Kombine enjekte edilen kontraseptifleri

1860 yılından beri araştırılmaktadır. Çok değişik formlar denenmiştir. Son olarak iki tane form günümüzde kullanılmaktadır. Cyclofem (5 mg östradiol cypionate + 25 mg medroxyprogesterone acetate) ve Mesigyna (5 mg östradiol valerate + 50 mg medroxyprogesterone acetate). Mesigyna 1997 yılından beri ülkemizde de kullanılmaktadır [85].

Kombine enjekte edilen kontraseptifler (KEEK), ovulasyonu baskılayarak, servikal mukusu kalınlaştırır. Endometriumu inaktif hale getirerek etki ederler. Ayda bir kez uygulandığı için, aylık enjekte edilen kontraseptifler de denmektedir.

Korunmada çok etkin olan KEEK'in başarısızlık hızı yaklaşık % 0,1-0,2 arasındadır [85].

Olumlu etkileri

Pelvik enfeksiyon ve over kanserine karşı koruyucu etkilidir. Dış gebelik ve demir eksikliği anemisini önler. Bırakıldığı zaman fertiliteye dönülebilir. Doğal östrojen içerdiği için, lipid metabolizmasına ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri vardır. KOK kullanımını esnasında sarılık geçirenlerde tercih edilen yöntemdir.

Yan etkileri

Ender olarak bulantı - kusma yapabilir. Kanama düzensizliklerine neden olabilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, memelerde gerginlik, ağrı ve kilo artışı gibi yan etkiler görülebilir [85,86].

2.6.1.4. Deri Altı İmplantları

1960'lı yıllardan beri araştırılan etkili bir yöntemdir. 1985'te Norplant kullanılmaya başlanmıştır. 1990'dan sonra FDA onayını almıştır. Norplant, 5 yıl süreyle korunma sağlayan, etkili, güvenilir, geri dönüşlü bir yöntemdir. Sentetik hormon içermektedir. 6 esnek silikondan yapılmış yumuşak kapsül, küçük bir cerrahi işlemle kadının kolunun üst kısmının içerisine, hemen deri altına yerleştirilir. Kontraseptif etki, uygulamayı izleyen birkaç saat içinde başlar, ve doğurganlık implant çıkarıldıktan kısa bir süre sonra geri döner [85].

Eskiden 6 tane yerleştirilen bu Norplantlar, daha sonra bir veya iki tane implant şeklinde kullanılmıştır. Bu yeni, düşük androjenik progestinli implantlar, akne ve kilo değişiklikleri gibi yan etkileri azaltmıştır [87].



Resim 2.6.1.4. : Deri altı implant [117]

Etki mekanizması

Progestin, ovulasyonu baskılayarak ve servikal mukusu, sperm geçişini engelleyecek biçimde kalınlaştırıp azaltarak, oluşabilecek gebelikleri önler. Beş yıllık bir sürede yıllık ortalama gebelik hızı %1'den azdır.

Olumlu Yönleri

Son derece etkilidir. Kullanımı kolaydır (Bir kez uygulandıktan sonra kadın kliniğe sadece izlem ya da implantın çıkarılması için gelir). 5 yıl süreyle korur. Günlük aktiviteleri, cinsel isteği ve ilişkiyi etkilemez. İmplant çıkarıldıktan sonra, kısa sürede geri dönüş mümkündür.

Olumsuz Yönleri

Eğitilmiş personel tarafından yerleştirilmesi gerekmektedir.

Yerleştirilmesi ve çıkarılması için küçük bir cerrahi işlem gerektirir.

Cerrahi işlemden ötürü oluşabilecek enfeksiyon, kanama ve hematoma risklerini taşır.

Dışardan gözle deri altında olduğu görülür.

Kullanıcı, eğitilmiş bir personel o implantı çıkarmadan tek başına yöntemi terk edemez.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı korumaz.

Yan etkileri

Menstrüel siklusa ilk aylarda normalden uzun süren adet kanamasına yol açabilir. Adet arası kanama ve lekelenme görülebilir. Birkaç ay boyunca ve bir yıl ya da daha uzun süre kanama olmayabilir. Nadir rastlanan yan etkileri; baş ağrısı, kilo değişiklikleri, depresyon ya da sinirlilik, akne, saç dökülmesi, hirsutizm, bulantı, baş dönmesi, memelerde hassasiyet, vajinal sekresyonda artış görülebilir [85].

2.6.1.5. Hormon İçeren RİA'lar

Hipokrat zamanından beri, rahime yerleştirilen maddelerin gebeliği önlediği düşünülmektedir. Örneğin M.Ö. Araplar develerin gebe kalmaması için rahimlerine küçük taş yerleştirmişlerdir. [88] Yıllar boyunca çeşitli değişimlere uğrayan RİA, günümüzde 3 çeşit olarak kullanılmaktadır. Bunlar:

- 1- İnert (katkısız) RİA'lar: polietilen (lippes- loop ya da Çin'de kullanılan Mahua Halkası denilen ipliksiz ve paslanmaz çelikten yapılmış olanlar)
- 2- Bakırlı RİA'lar: TCu - 380 A, TCu - 380S, TCu - 200, TCu - 200B, Multiload (ML Cu 250 ve 375) ve Nova T gibi.
- 3- Hormonlu RİA'lar: Progestasert, LevoNova, Mirena.



Resim 2.6.1.5. : Hormon içeren ria [118]

Etki mekanizması

RIA, uterus içerisinde yabancı bir madde olarak algılanır ve lokal steril inflamatuvar reaksiyon meydana gelmesiyle, spermisit etkisi oluşturur [63,88].

Olumlu yönleri

Kolay uygulanır ve güvenilirdir. Etkili ve uzun süreli koruma sağlayan bir yöntemdir. Geriye dönüş mümkündür. Sistemik veya metabolik yan etkiler görülmez. Çok az görülen yan etkiler, lokal yan etkilerdir. Cinsel yaşamdan bağımsızdır. Emziren kadınlar içinde uygun bir yöntemdir. Yenilenme ve çıkarılma dışında, yılda bir kez kontrol dışında gidilmesi gerekmez. Çıkarıldığında fertiliteye dönüş hızlıdır [63,88].

Olumsuz yönleri

Uygulama ve çıkarılması için eğitimli personel gerekmektedir. Uygulama esnasında az da olsa perforasyon riski vardır. Uygulama ve çıkarılma esnasında kadın ağrı duyabilir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu değildir. Uterustan servikse doğru kayabilir ve vajene atılabilir. İlk üç ayda, kramplar şeklinde alt karın ağrısı, adet aralarında lekelenmeler ve adet miktarında artma gözlemlenebilir.

Kontrendikasyonları

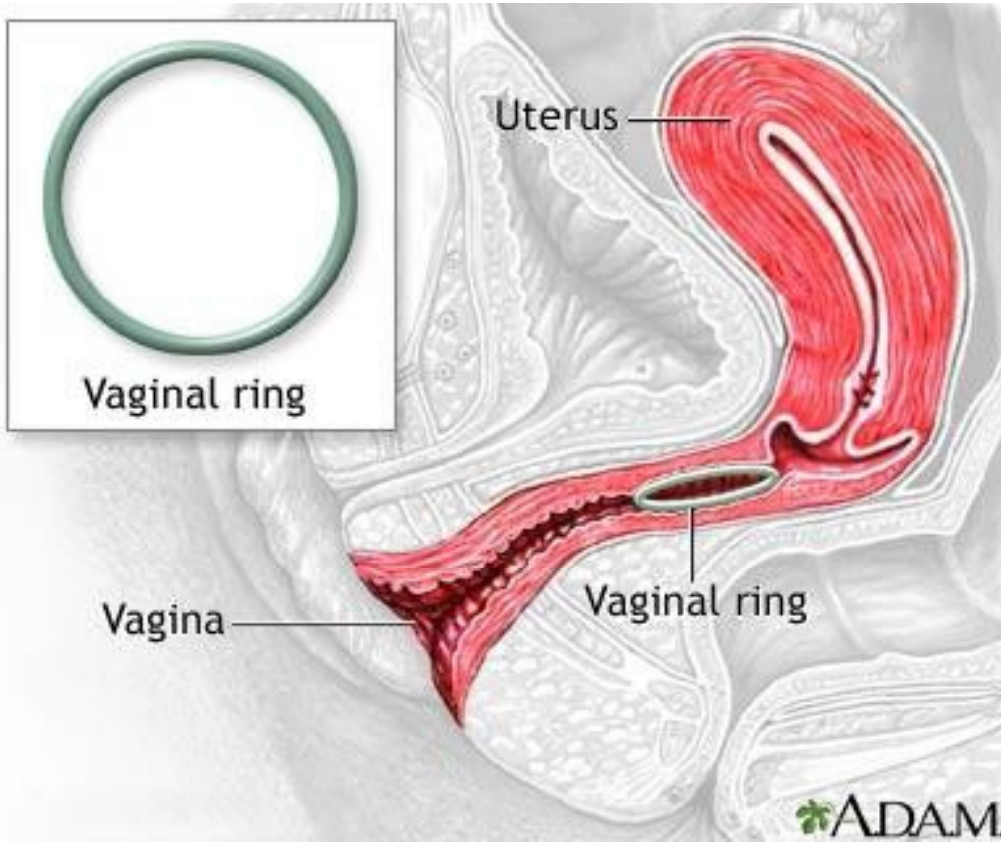
- Gebelik ya da gebelik şüphesi olanlar
- CYBH veya son 3 ayda PID öyküsü
- Düşük ya da doğum sonrası sepsis durumunda
- Tanı konmamış şiddetli vajinal kanama
- Uterin kavitede bozukluk oluşturabilecek doğumsal uterus anomalileri ya da myom
- Servikal, endometrial veya over CA
- Pelvik tüberküloz

Yan etkileri

Kullanıma başlanan ilk aylarda adet miktarında artma, dismenore, adetler arası lekelenme, ağrı gibi yan etkiler görülebilir [89].

2.6.1.6. Vajinal Halkalar

Halkalar vajinaya yerleştirilerek vücuda hormon salınımı sağlar. İki tipi vardır. İlki 150-180 mg / gün hızında estradiol ve ikincisi 250-300 mg / gün hızında levonorgestrelin salındığı estrojen ve progestajen içeren tiptir [71].



Resim 2.6.1.6. : Vajinal halka [119]

2.6.2. Bariyer Yöntemler

Bariyer yöntemler koite bağımlı, devamlı ve uygun kullanıldığı sürece güvenlidir. Mekanik veya kimyasal etkilerle spermin üst genital organlara geçişini engeller. Hormonal kontrasepsiyon kullanamayan ve CYBH yönünden risk taşıyan hastalar için uygun bir seçenektir. Etkinliği çiftlerin istek ve becerileriyle alakalıdır. Bu yöntemin sistemik bir yan etkisi yoktur. Ender de olsa yan etkileri vardır [63,89].

2.6.2.1. Kondom

En eski yöntemler arasında yer alır. Uzun yıllardan beri hala yerini koruyan bir yöntemdir [63]. Cinsel ilişki esnasında penise takılan bir kılıftır. Böylece spermilerin vajinaya girişini engelleyerek gebelikten korunma sağlar.

Kullanıcının kültür düzeyine, çocuk isteyip istememesine, yaşına göre veya kullanım şekline göre başarısızlık oranı değişkenlik gösterir.



Resim 2.6.2.1. : Kondom [120]

Olumlu yönleri

CYBH'ya karşı koruyucu etkisi vardır. Kolayca temin edilir. Reçete veya tıbbi muayene gerektirmez. Doğum kontrolüne erkeklerin de katılımını sağlar. Erken boşalmanın önlenmesine yardımcı olabilir. Serviks CA'dan korur.

Olumsuz yönleri

Koitusa bağlıdır. Erkeklerin duyarlılığının azalmasına sebep olabilir. Cinsel ilişkiyi kesintiye uğratabilir. Bazı erkeklerde ereksiyonu güçleştirebilir. Her cinsel ilişkide yeni bir kondom kullanmak gerekir.

2.6.2.2. Kadın Kondomu

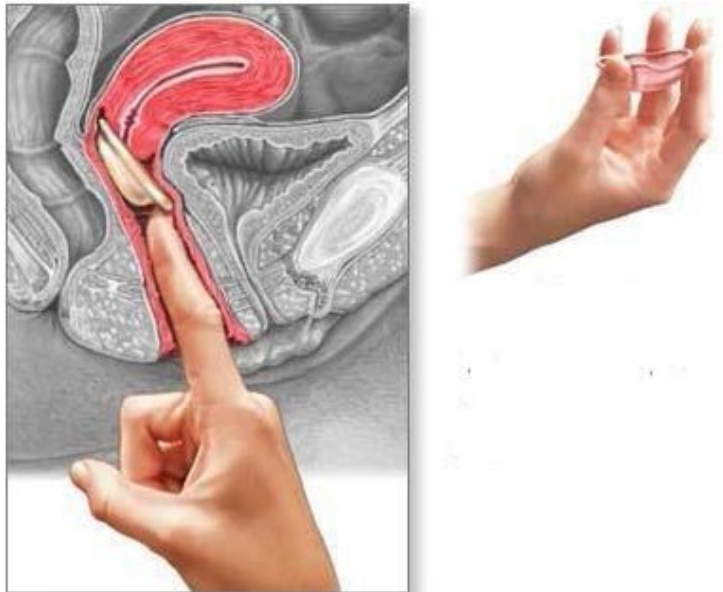
Özellikle eşleri kondom kullanmayan kadınlarda CYBH'lerden korunma sağlar [106].



Resim 2.6.2.2. : Kadın kondomu [121]

2.6.2.3. Diyafram

Bariyer kontraseptif yöntemlerden biri olan diyaframın, etkinliği açısından spermisitlerle kullanılması önerilmektedir.



Resim 2.6.2.3. : Diyafram [122]

2.6.2.4. Servikal Başlık

Vajinal kas tonusu zayıflamış ya da serviks yapısı çok uzun veya değişik olan ve bu sebepten diyafram kullanamayan kadınlar için servikal başlık iyi bir seçenektir. Servikal başlık küçük olduğu için, estetikdir ve kenarlarının belirgin olmaması nedeniyle eşler tarafından hissedilmez, diyaframdan daha etkilidir.



Resim 2.6.2.4. : Servikal başlık [123]

2.6.2.5. Spermisitler

Koitustan 10-15dk önce uygulanan kimyasal bir ajandır. Spermilerin hareketini önler ve ölümünü sağlar. Krem, jel, tablet, suppozituar, film, sünger ve aerosol gibi çeşitleri bulunmaktadır.



Resim 2.6.2.5. : Spermisit [124]

2.6.3. Cerrahi Sterilizasyon

Cerrahi sterilizasyon ve en etkili yöntemdir. Artık çocuk istemeyen aileler için uygundur. Geri dönüşü mümkün, fakat pahalıdır. Çocuk isteyen veya kararsız çiftlere kesinlikle uygulanmamalıdır.

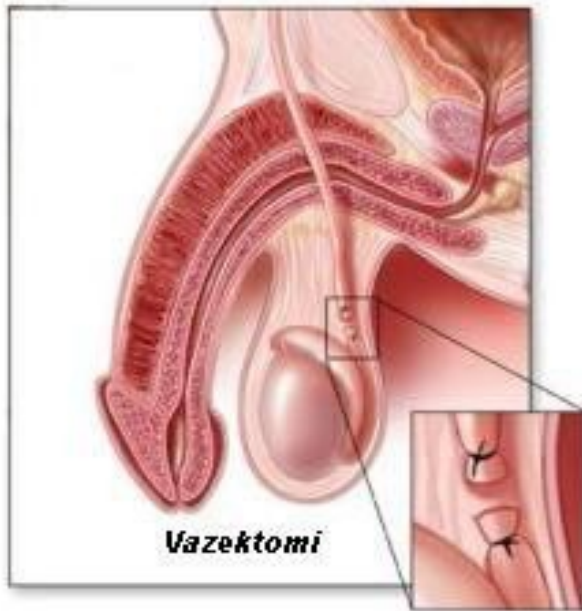
Etki mekanizması: Ovum ve spermin üreme kanalında karşılaşmaması için mekanik olarak kanallar bağlanarak gebelik önlenir.

Etkinliği: Tüp ligasyonunda %99.6, vazektomide %99.8 'dir.

2.6.3.1. Vazektomi

Bu yöntem cinsel ilişki tatmininde bir değişiklik yaratmaz.

Testislerde üretilen sperm, vaz deferens aracılığıyla penise taşınır. Vazektomide scrotumun üst kısmından girilerek, vaz deferens kanalı bulunur, kesilir ve bağlanır



Resim 2.6.3.1. : Vazektomi [125]

Olumlu yönleri

- Çok etkilidir.
- Güvenlidir.
- Korunmayla alakalı kaygılanmaya gerek yoktur.
- İleriki dönemlerde ortaya çıkan yan etkileri mevcut değildir.
- Kısa sürede ve kolay uygulanabilir.

- Cerrahi işlem için hastaneye yatmak gerekmez.
- Erkeğin de kontraseptif yöntemine katkı sağlar.

Olumsuz yönleri

- Cerrahi deneyim, steril ortam, ilaç ve teknik yardım gerektirir.
- İşlem esnasında ve hemen sonrasında rahatsızlık yapabilir.
- İşlem sonrasında ufak bir şişlik, scrotum içine hematoma ya da enfeksiyon oluşabilir.
- CYBH'ya karşı koruması yoktur.
- Vazektomi yaptıran erkeklerin %5-10'unun pişmanlık duyması.
- Hemen etkili olmaz. İşlem sonrası 2 ay boyunca veya en az 20 ejakülasyon ek bir yöntem kullanılması gerektirmektedir.

2.6.3.2. Tüp Ligasyonu

Cerrahi sterilizasyon, Birleşik Devletler'deki çiftler arasında en sık kullanılan kontrasepsiyon yöntemidir [91]. 35-44 yaşları arasındaki kadınlarda sıklıkla tercih edilen kontrasepsiyon yöntemidir.

Birleşik Devletler'de 5 yöntem kullanılmaktadır:

- 1- Sezaryen doğum veya diğer bir abdominal operasyon için yapılan laparotomide cerrahi sterilizasyon
- 2- Vajinal doğumdan hemen sonra postpartum minilaparotomi
- 3- İnterval minilaparotomi
- 4- Laparoskopisi
- 5- Histeroskopisi [92]

Etki mekanizması

Mekanik bir yöntemdir. Normal şartta ovum overlerden atılıp fallop tüplerine geçer ve ampullada spermle karşılaşarak döllenir. Döllenmiş yumurta rahim içerisine yerleşirse normal bir gebelik oluşur. Tüp ligasyonu işlemi ile fallop tüpleri bağlanır, ovum ve spermin karşılaşması engellenerek gebeliğin oluşması önlenir [90].

Olumlu yönleri

- Ek bir yöntem gerektirmez. Gebeliği önleme etkisi hemen başlar.
- Başarı oranı yüksektir.

- Cinsel ilişkiyi etkilemez.
- İleri dönemlerde görülen bir yan etkisi yoktur.

Olumsuz yönleri

- Operasyona bağlı mortalite ve morbidite riski vardır.
- Cerrahi işlem esnasında veya sonrasında kanama ve enfeksiyon gibi riskler söz konusudur.
Cerrahi tekniğin doğru ve titizlikle yapılması, bu komplikasyonların oluşma riskini azaltır.
- Operasyon sonrasında ağrı olur.
- Geri dönüşü zordur. Ancak, geri dönüş için yine de garanti verilemez.
- Mikro cerrahi teknikler pahalıdır ve her merkezde bulunmaz.
- Dış gebelik oluşma riski vardır.
- CYBH'lara karşı koruyuculuğu yoktur.

Endikasyonları

- Kendisinin ve eşinin başka çocuk istemediğinden emin olan kadınlar
- Gebe kaldığı takdirde hayati tehlikesi olan kadınlar
- Kalıcı bir yöntem isteyen çiftler için uygundur.

Bazı durumlarda tüp ligasyonu işlemi ertelenmelidir, bu durumlar:

İnterval girişimlerde

- Pelvik enfeksiyon
- Kalp hastalığı, HT
- Solunum sistemi hastalıkları
- Diyabet hastalığı
- Sistemik veya lokal enfeksiyon
- Pelvik kitle
- Pıhtılaşma bozukluğu
- İleri derecede beslenme bozukluğu
- Derin anemi
- Pelvik ve abdominal yapışıklıklar
- Obesite

Doğum sonrası girişimlerde

- Puerperal ateş
- EMR (24 saatten fazla süren)

- Preeklampsi, eklampsi gibi HTdurumunda TA normal sınırlarında değilse
- Genital organ travması
- Geçirilmiş veya yaşanan postpartum psikoz
- Yeni doğanın sağlık durumunun iyi olmaması
- Antepartum veya postpartum kanama

Düşük sonrası girişimlerde

- Septik abortus

Cerrahi sterilizasyon yönteminin uygun olmadığı kadınlar

- Evli olmayan kadınlar
- Hiç çocuğu olmayanlar
- Sorunlu evlilikleri olan çiftler
- Kendisinin veya eşinin başka çocuk isteyip istemediğinden emin olmayan çiftler
- Psikolojik sorun yaşayan çiftler için uygun değildir [90].

Oklüzyon metodları

Oklüzyon metodları tüp ligasyonu işlemini uygulamak için kullanılabilir. Etki mekanizmalarına göre gruplara ayrılır:

- Elektriksel termal (unipolar, bipolar)
- Mekanik (klipler ve halkalar)
- Ligasyon (Pomeroy, Parkland vs..)

Falope ve Filshie halkası, bipolar koagülasyon laparoskopik yaklaşımda, Pomeroy ve Parkland yöntemi laparotomik yaklaşımda en sık kullanılan yöntemleridir.

Postpartum dönemde, tüpler genişlediği ve vaskülaritesi arttığı için, elektriksel ve mekanik yöntemler tercih edilmez [92]

2.6.3.2.1. Elektriksel- Termal Metodlar

2.6.3.2.1.1. Unipolar Koter

Elektriksel yöntemler laparoskopik sterilizasyonda ilk kullanılan yöntemlerden olsa da, yan etkilerinden dolayı kullanımına bir süre ara verilmiştir. Cihazlardaki gelişmeler sonucunda, tekrar gündeme gelmiştir.

Unipolar koter yönteminde; koterden gelen akım, forcepsin ucundan hedef dokuya geçip, hastanın genellikle kalçası veya bacağına konulan dönüş plakası ile tekrar koter

cihazına dönmektedir. Forcepsin dokuya temas bölgesinde ısı açığa çıkmakta ve lozalize doku hasarına neden olmaktadır.

Unipolar koter uygulamasında, termal yaralanmalar en ciddi cerrahi komplikasyonlardandır. Kapasitif coupling adı verilen, unipolar probdan geçen akım elektromanyetik bir alan oluşturarak, temas olmaksızın çevre dokulara elektrik akımı transferi sebebiyle zarar verebilir [94].



Resim 2.6.3.2.1.1. : Unipolar koter [126]

2.6.3.2.1.2. Bipolar koter

Bipolar koter kullanımında akım vücuttaki çok küçük bir doku parçasından geçtiği için, unipolar koagulasyona göre daha güvenilirdir. Akım grasperin bir yaprağından diğerine atlamaktadır. Böylece, uzaktaki bir taban plakasına ihtiyacı kaldırmaktadır. Ayrıca, iki kaşık arasında ters yönde gidip gelen akımlar birbirini etkisizleştirdiği için, çevre dokulara zarar söz konusu değildir [93].



Resim 2.6.3.2.1.2. : Bipolar koter [127]

2.6.3.2.2. Mekanik yöntemler

Bunlar; halka (Falope / Yoon) ve klipler (Hulka ve Filshie)'dir. Halen çok kullanılan bir yöntem olan halkalar 1970'de Yoon ve arkadaşları tarafından geliştirilen silikon bir banttır. Kalınlaşmış, ödemli, burkulmuş tüpler için uygun değildir. Postpartum dönemde, salpenjitli veya hidrosalpenksi olan hastalarda uygulanmaz. En sık görülen yan etkisi mesosalpenks ve broad ligaman yırtılmasıdır.

2.6.3.2.3 Ligasyon yöntemleri

Tubanın bir parçası bağlanıp, rezek edilir. Çeşitli yöntemler kullanılmasına karşın, en sık kullanılan yöntem Pomeroy tekniğidir. Kroener, Madlener ve Aldrich, komplikasyon oranları yüksek olduğu için pek kullanılmayan yöntemlerdir.

2.6.3.2.3.1. Pomeroy tekniği

Tubanın orta kısmından 2 cm'lik bir kısım tutulduktan sonra oluşan halkanın tabanı bir sütürle bağlanır ve halka kesilir. Bu işlem için kesilen tubal uçların birbirinden en kısa sürede ayrılması için absorbe olabilen sütür meteryali önerilmektedir.

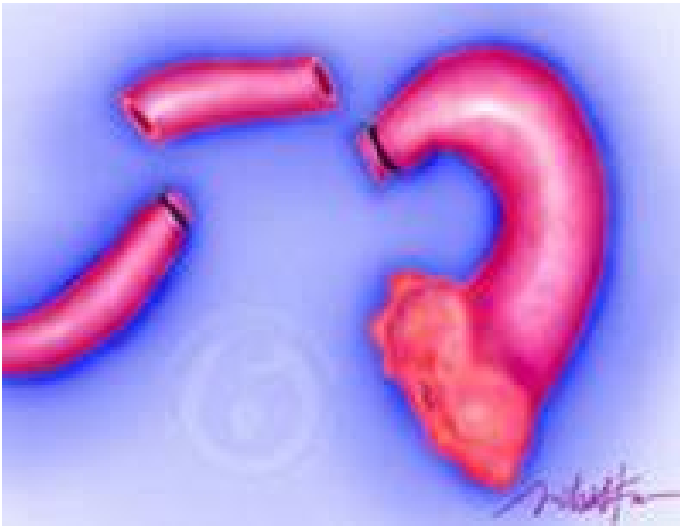


Resim 2.6.3.2.3.1. : Pomeroy tekniği [128]

2.6.3.2.3.2. Parkland yöntemi

Modifiye Pomeroy tekniğine benzer bir yöntemdir. Bu teknikte temel olan, tuba uterinanın orta kısmının parsiyel rezeksiyonudur. Minilaparotomi tercih edilir. Tubaya yakın komşuluktaki mesosalpinkteki avasküler alana, makas ya da hemostat yardımı ile pencere açılır. Pencere 2-3 cm genişletilir. Tubanın istmik bölgesi babcock yardımı ile tutulur.

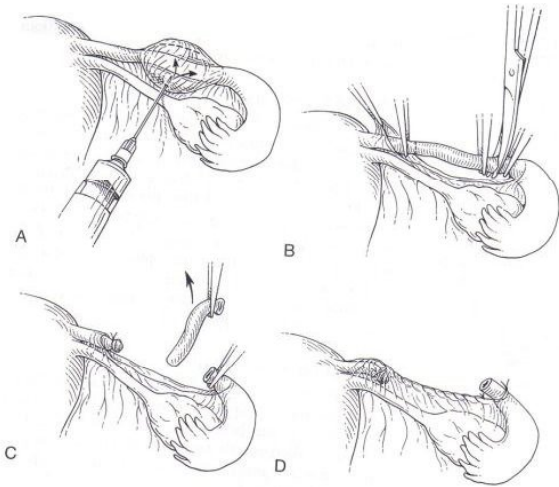
Pencerenin dış kısmına gelecek şekilde, kısa sürede emilen sütün materyali kullanarak tubaya düğüm atılır. Pencerenin diğer tarafına da aynı işlem uygulanır. Ortada kalan tubal segment rezekt edilir [93].



Resim 2.6.3.2.3.2. : Parkland yöntemi [128]

2.6.3.2.3.3. Uchida tekniği

Tuboperitoneal fistül formasyonunu engellemeye yönelik geliştirilmiştir. Sadece minilaparotomik uygulanabilir. Uterotubal bileşkenin 6-7 cm uzağına subserosal olarak enjekte edilen % 0,1'lik isotonik epinefrin solüsyonu ile tuba üzerinde bir kabartı yapılır. Kabartının üzeri, anti - mesenterik yönden uygulanan insizyonla tamamen açılır. Merkeze yakın bölgede 5 cm'lik segment, her ucuna hemostat konularak rezeke edilir. Proksimal uç emilebilir suture materyali ile bağlanır. Daha sonra, mesosalpinks distal ucu hemostatla dışarıda tutularak kapatılır. Mesosalpinks hasarının fazla olması, ilave disseksiyon gerektirmesi, operasyon süresinin uzun olması sebebiyle, pek tercih edilmeyen bir yöntemdir.



Resim 2.6.3.2.3.2. : Uchida yöntemi [128]

2.6.3.2.3.4. Irving tekniği

Bu teknik sadece minilaparotomik olarak uygulanır. Uterus ve tubanın birleştiği yere yaklaşık 4 cm. uzaklıkta, mesosalpinksde tubaya yakın bölgede keskin veya künt disseksiyonla bir pencere açılır. Pencerenin dış kenarına gelecek şekilde iki tane emilebilir suture materyali ile düğüm atılır ve parsiyel salpenjektomi yapılır. Uterotubal bileşkeye yakın bir bölgeden serosa 1 cm'lik insizyonla açılır. Bu kesi yeri künt şekilde derinleştirilir. Proksimal tuba ucunun mesosalpinks serbestleştirilir. Proksimal suture geçirilen iğne ile myometrial cep içine uç suture edilir.



Resim 2.6.3.2.3.3. : Irving yöntemi [128]

2.6.3.2.3.5. Modifiye Pomeroy tekniği

Hem laparotomik hem de laparoskopik olarak uygulanır. Laparoskopik uygulamada 2 yardımcı trokar girişi gerekir. Yardımcı trokarlardan birinden yerleştirilen plain katgüt Roeder loop tubanın istmik - ampullar bölgesinin üzerine getirilir. Diğer trokardan batına girilerek grasper ile loop suture tabanındaki tuba yaklaştırılarak tuba düğüm içine alınır. Düğüm iyice sıkılarak tuba bağlanır. Sonrasında makas ile kesilerek tubanın lümenleri birbirinden ayrılır. Bu yöntem minilaparotomik uygulanacak olursa, tubanın mesosalpinksinde avasküler bir sahadan suture materyalini geçirdikten sonra, suture önce bir yanda bağlandıktan sonra tüm tubanın etrafından geçirilerek tekrar bağlanır [93].

3. MATERYAL-METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi, Anatomi Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1.2. Deneklerin Seçimi

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.02.2012 tarih 2012-11 sayılı yazısında belirtilen 20.03.2012 tarihli Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapıldı.

Çalışmamızda toplam 50 adet dişi, 5 adet erkek olmak üzere toplam 55 adet Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Tüm hayvanlar steril, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık deney hayvanları ünitesi ortamında, % 55 - 60 nem oranı ve $22 \pm 3^{\circ}$ C oda sıcaklığında bakım ve beslenmeye tabi tutuldu. Tüm gruptaki hayvanlara ad - libitum, sınırsız yem ve musluk suyu tüketme imkânı sağlandı. Hayvanlar arasındaki cinsiyet farkı, doğum yapmış olmaları, ağırlıkları, siklus özellikleri dikkate alınarak çalışmalar yapıldı.

3.2. Metot

3.2.1 Deneysel Prosedür

Deney için öncelikle 5 adet erkek rat ve doğum yapmış 50 adet dişi rat olacak şekilde cinsiyet tayini yapıldı. Bu ratlar aşağıda çizelgede gösterilen şekilde 6 deney grubuna ayrıldı. Grup I'e sadece laparotomi uygulandı (aç - kapa). Grup II ve Grup III'e unilateral tüp ligasyonu uygulandı. Grup IV ve Grup V' e bilateral tüp ligasyonu işlemi uygulandı. Grup VI ise sadece çiftleşme için kullanılacak olan gruptu (Çizelge 3.2.1.). Cerrahi işlem uygulanan tüm gruplar, 6 haftalık iyileşme sürecine bırakıldı. Bu 6 haftalık süre sonunda Grup III ve Grup V'deki ratlar, Grup VI' daki erkek ratlar ile iki haftalık zaman süresince aynı kafese

birakıldı. Çiftleşme süresince ratların vajinal smear ile hamile olup olmadığına bakıldı. Çalışma sonunda tüm gruplar anestezi altında dekapite edildi. Anatomik ölçümler yapıldı. Histopatolojik çalışmalar için çıkarılan parçalar (uterus, tuba uterina, ovarium) sakrifiye edildi ve patoloji laboratuvarına gönderildi.

Çizelge 3.2.1. : Çalışmada bulunan hayvanların gruplama şeması

Gruplar		
Grup I	(n = 10)	Laparotomi uygulanıp (aç - kapa) başka bir işlem uygulanmayan grup
Grup II	(n = 10)	Unilateral tüp ligasyonu uygulanıp 8. haftanın sonunda dekapite edilecek olan grup
Grup III	(n = 10)	Unilateral tüp ligasyonu uygulanıp 6. hafta sonunda erkeklerle çiftleşmeye bırakılıp 8. haftanın sonunda dekapite edilecek olan grup
Grup IV	(n = 10)	Bilateral tüp ligasyonu uygulanıp 8. haftanın sonunda dekapite edilecek olan grup
Grup V	(n = 10)	Bilateral tüp ligasyonu uygulanıp 6. hafta sonunda erkeklerle çiftleşmeye bırakılıp 8. haftanın sonunda dekapite edilecek olan grup
Grup VI	(n = 5)	Çiftleşme için kullanılacak erişkin erkek grup

3.2.2. Cerrahi Prosedür

Cerrahi prosedür uygulanacak olan ratların özellikleri:

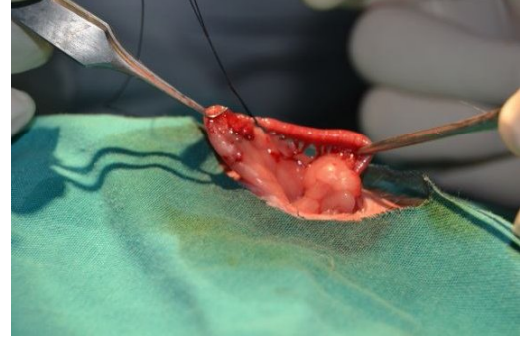
- Yaklaşık olarak aynı ağırlıkta olması
- Dişi olması
- Doğum yapmış olması

Ratlar; 60 mg / kg Ketalar (ketamin HCl) ve 5 mg / kg Rompun (xylazin HCL) kombinesi ile anestezi altına alındı. Operasyona hazırlık için, hayvanın arka tarafı hafifçe yükseltilecek bağırsakların öne doğru yer değiştirmesi sağlandı. Abdomen ve pelvis çevresi, traş edilerek povidon iyot çözeltisi ile temizlenerek, üzeri steril bir örtü ile kapatıldı. Sıçan uterusu, median korpus ve buradan laterale uzanan sağ ve sol uterin hornlardan oluşmaktadır. Bu yapıların daha distalinde overler yerleşmiştir. Linea alba üzerinde bistüri vasıtasıyla 3

cm.'lik bir suprapubik insizyon açıldı. Uterus cornuları explorasyon ile dışarı alınarak tüplere ulaşıldı. Tüpler Pomeroy tekniğine uygun şekilde 3 - 0 emilebilir suture (vicryl) ile, unilateral olanlar tek yönlü, bilateral olanlar çift yönlü olmak üzere ligatüre edildi. Peritoneal açıklık 3 - 0 vicryl ile suture edildi. Deri ise 3 - 0 prolene ile suture edildi. İşlem bittikten sonra tekrar kesi yerine pansuman yapıldı.



Resim 3.2.2.1. : Uterus cornularının explorasyonu



Resim 3.2.2.2. : Tuba uterina



Resim 3.2.2.3. : Tuba uterina ligasyonu



Resim 3.2.2.4. : Tubal ligasyon sonrası



Resim 3.2.2.5. : Paraovaryan ödem

3.2.3 Operasyon sonrası bakım

Ratlar kolaylıkla hipotermiye girdikleri için, operasyon sonrası ısıtıcı pedler, sıcak su şişeleri kullanıldı. Anesteziden uyanma sürecinin hızlı olması için intraperitoneal sıvı takviyesi (serum fizyolojik) yapıldı. Solunum uyarılması ve pulmoner hipostatik konjesyonun azaltılması için hayvan uyanana kadar 10 dakikada bir yatma pozisyonu değiştirildi. Hayvan uyanmaya başlayınca temiz bireysel bir kafese alındı. İlk 24 saat kontaminasyon riskinden dolayı talaş yerine kağıt havlu altlıklar kullanıldı. Aseptik teknikler tam olarak uygulandığı için antibiyotik kullanımına gerek duyulmadı.

3.2.4 Çiftleşme süreci

Unilateral ve bilateral tüp ligasyonu uygulanan toplam 20 rat, 6 haftalık iyileşme sürecinden sonra, 5 adet fertil erkek ile 14 gün boyunca aynı kafeslere konularak çiftleşmeleri sağlandı. Gebelikleri vaginal smear ile tespit edildi. Smear incelemesinde spermatozoit görülen dişi ratlar döllenmiş kabul edilerek smear takibine son verildi. Gebe ratlar erkeklerinden ayrılarak ayrı kafeslere konuldu. Bu işlem ile operasyon sonrası fertilité oranları değerlendirildi.

Postoperatif 8. haftada ratların tümü 60 mg / kg Ketalar (ketamin HCl) ve 5 mg / kg Rompun (xylazin HCL) kombinesi ile anestezi altına alındı. Ratlar dekapite edildi. Vajinal uzunluk ölçüldükten sonra, uterus, uterus cornuları, overler, tuba uterinalar eksize edildi. Alınan dokulara anatomik ölçümler yapıldı. Ölçüm işlemi bittikten sonra parçalar sakrifiye edildi ve patoloji laboratuvarına gönderildi.

3.2.5 Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Her gruptan denek sayısı kadar over doku örnekleri histopatolojik inceleme için ayrıldı. Materyaller bir gün süre ile % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Bunu izleyen günde mikroskopik rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4 µm kalınlığında hazırlanan kesitler Hemotoksilen-Eozin (H-E) ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

3.2.6. İstatistik

İstatistiksel analizin yapılmasında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 kullanıldı. Sonuçlarımız ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Anatomik verilerimizin değerlendirilmesinde gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde **One way ANOVA** ve **Tukey** testi, patolojik verilerinin değerlendirilmesinde **Wilcoxon** ve **Mann-Whitney U** testi kullanıldı. Her iki test için de $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Anatomik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında kontrol grubu ve tüp ligasyonu işlemi uygulanan ratların anatomik ölçümleri alındı. Bunlar, Rat Ağırlığı (AĞIRLIK), Vajinal Uzunluk (VU), Uterus Ağırlığı (UA), Uterus Uzunluğu (UU), Uterus Çapı (UÇ), Uterus Kalınlığı (UK), Sol Uterus Cornu Uzunluğu (SOLUKU), Sol Uterus Cornu Çapı (SOLUKÇ), Sol Uterus Cornu Kalınlığı (SOLUKK), Sağ Uterus Cornu Uzunluğu (SAĞUKU), Sağ Uterus Cornu Çapı (SAĞUKÇ), Sağ Uterus Cornu Kalınlığı (SAĞUKK), Sol Over Çapı (SOLOÇP), Sağ Over Çapı (SAĞOÇP), Sol Paraovaryan Ödem Çevre Uzunluğu (SOLOÇV), Sağ Paraovaryan Ödem Çevre Uzunluğu (SAĞOÇV) ölçüldü (Çizelge 4.1.1.).

Sıçanların ortalama ağırlıkları sham grubunda (grup I), bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşecek grup (grup II), bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek grup (grup III), unilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek grup (grup IV), unilateral tüp ligasyonu ve çiftleşecek grup (grup V)'de sırasıyla; $234,8 \pm 10,1$ gram, $245,3 \pm 3,5$ gram, $234,1 \pm 12,4$ gram, $235,7 \pm 8,4$ gram, $235,6 \pm 3,7$ gram idi. Ratların ağırlıkları ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,56$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.).

Sıçanların ortalama uterus ağırlıkları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $1,0 \pm 0,4$ gram, $0,8 \pm 0,2$ gram, $0,8 \pm 0,4$ gram, $0,7 \pm 0$ gram, $1,9 \pm 2,2$ gram olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,103$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.).

Sıçanların ortalama uterus kalınlıkları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $3,1 \pm 0,7$ mm, $2,9 \pm 0,3$ mm, $2,5 \pm 0,6$ mm, $2,8 \pm 1$ mm, $3,1 \pm 0,2$ mm'di. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,310$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.).

Sıçanların ortalama sol uterus cornu kalınlıkları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $2,4 \pm 0,7$ mm, $2,1 \pm 0,4$ mm, $2,1 \pm 0,7$ mm, $2,1 \pm 0,8$ mm, $2,5 \pm 0$ mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,725$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.).

Sıçanların ortalama sağ uterus cornu kalınlıkları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $2,3 \pm 0,7$ mm, $2,1 \pm 0,4$ mm, $2,2 \pm 0,8$ mm, $1,9 \pm 1$ mm, $2,7 \pm 0,7$ mm'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,546$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.).

Sıçanların ortalama sol paraovaryan ödem çevre uzunluğu grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; 0 mm, $28,2 \pm 7$ mm, $28,3 \pm 17,2$ mm, 0 mm, 0 mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,990$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.).

Sıçanların sağ paraovaryan ödem çevre uzunluğu ortalama grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; 0mm, $28,4 \pm 6,2$ mm, $24,9 \pm 10,9$ mm, $33,7 \pm 15,1$ mm, $33,5 \pm 3,8$ mm'di. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,353$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.).

Çizelge 4.1.1. Ratların anatomik ölçümlerinin gruplardaki ortalama değerleri ve standart sapmaları.

	Grup I (Sham grubu)	Grup II (Bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşecek grup)	Grup III (Bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek grup)	Grup IV (Unilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek grup)	Grup V (Unilateral tüp ligasyonu ve çiftleşecek grup)
VU (mm)	17,3±1,4	19,3±0,9	19,3±3,8	20,7±2,5	19,5±1,0
AĞIRLIK (g)	234,8±10,1	245,3±3,5	234,1±12,4	235,7±8,4	235,6±3,7
UA(g)	1,0±0,4	0,8±0,2	0,8±0,4	0,7±0	1,9±2,2
UU(mm)	6,6±1,3	7,1±1,1	7,9±1,7	7,3±1,5	6±0,7
UÇ(mm)	5,3±1,3	4,8±0,6	3,93±0,6	5±2,4	4,9±0,7
UK(mm)	3,1±0,7	2,9±0,3	2,5±0,6	2,8±1	3,1±0,2
SOLUKU(mm)	28,5±8,4	30,6±4,8	24,0±6,5	27,1±7,8	28,9±6,8
SOLUKÇ(mm)	2,7±1	2,8±0,4	2,1±0,5	3,2±0,9	3,3±0,6
SOLUKK(mm)	2,4±0,7	2,1±0,4	2,1±0,7	2,1±0,8	2,5±0
SAGUKU(mm)	26,4±6,1	27,5±5	19±6,1	27,6±8,4	26,6±7,5
SAGUKÇ(mm)	2,5±0,8	2,7±0,5	2,1±0,6	3,2±0,8	3,3±0,8
SAGUKK(mm)	2,3±0,7	2,1±0,4	2,2±0,8	1,9±1	2,7±0,7
SOLOCP(mm)	4,6±0,7	5,9±0,9	7,3±4,2	7,1±6,4	5,5±0,5
SAGOCP(mm)	4,5±1	6,6±0,9	6,4±1,9	8,1±3,4	6,7±1,3
SOLOCV(mm)	0	28,2±7	28,3±17,2	0	0
SAGOCV(mm)	0	28,4±6,2	24,9±10,9	33,7±15,1	33,5±3,8

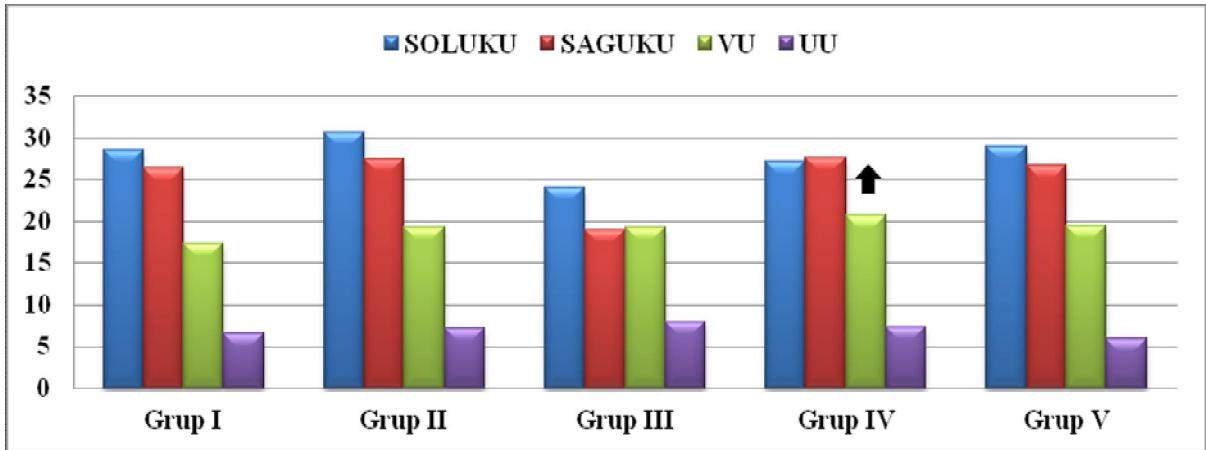
Sıçanların ortalama vajinal uzunlukları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $17,3 \pm 1,4$ mm, $19,3 \pm 0,9$ mm, $19,3 \pm 3,8$ mm, $20,7 \pm 2,5$ mm, $19,5 \pm 1,0$ mm'di. Vajinal uzunlukta,

unilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek olan grupta, sham grubuna göre artış gözlemlendi. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,032$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.1.).

Sıçanların ortalama uterus uzunlukları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $6,6 \pm 1,3$ mm, $7,1 \pm 1,1$ mm, $7,9 \pm 1,7$ mm, $7,3 \pm 1,5$ mm, $6 \pm 0,7$ mm'di. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,122$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.1.).

Sıçanların ortalama sol uterus cornu uzunlukları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $28,5 \pm 8,4$ mm, $30,6 \pm 4,8$ mm, $24,0 \pm 6,5$ mm, $27,1 \pm 7,8$ mm, $28,9 \pm 6,8$ mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,361$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.1.).

Sıçanların ortalama sağ uterus cornu uzunlukları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $26,4 \pm 6,1$ mm, $27,5 \pm 5$ mm, $19 \pm 6,1$ mm, $27,6 \pm 8,4$ mm, $26,6 \pm 7,5$ mm'di. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,046$, $p > 0,05$). (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.1.).



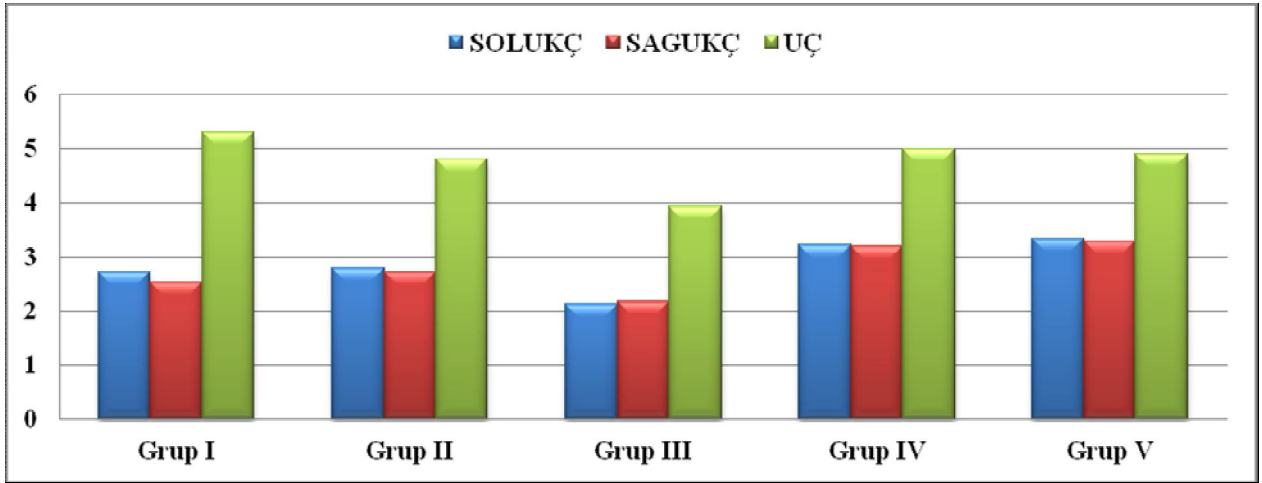
Şekil 4.1.1. Ratların SOLUKU (Sol uterus cornu uzunluğu), SAGUKU (Sağ uterus cornu uzunluğu), VU (Vajinal uzunluk), UU(Uterus uzunluğu) değerleri

Sıçanların ortalama uterus çapları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $5,3 \pm 1,3$ mm, $4,8 \pm 0,6$ mm, $3,93 \pm 0,6$ mm, $5 \pm 2,4$ mm, $4,9 \pm 0,7$ mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,302$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.2.) (Şekil 4.1.3.).

Sıçanların ortalama sol uterus cornu çapları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $2,7 \pm 1$ mm, $2,8 \pm 0,4$ mm, $2,1 \pm 0,5$ mm, $3,2 \pm 0,9$ mm, $3,3 \pm 0,6$ mm'di. Unilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek olan grupta, bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek olan gruba göre belirgin bir artış görüldü. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,037$, $p < 0,05$). Unilateral

tüp ligasyonu ve çiftleşecek olan grupta, bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek olan gruba göre artış görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,048$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.2.).

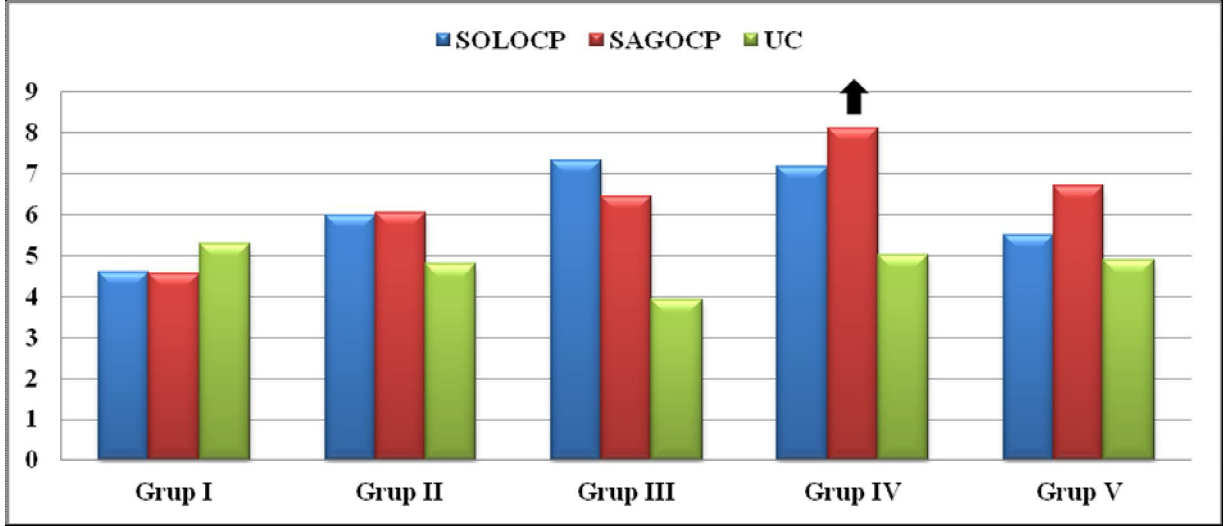
Sıçanların ortalama sağ uterus cornu çapları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $2,5 \pm 0,8$ mm, $2,7 \pm 0,5$ mm, $2,1 \pm 0,6$ mm, $3,2 \pm 0,8$ mm, $3,3 \pm 0,8$ mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,033$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.2.).



Şekil 4.1.2. Ratların SOLUKÇ (Sol uterus cornu çapı), SAGUKÇ (Sağ uterus cornu çapı), UÇ (Uterus çapı) değerleri

Sıçanların ortalama sol over çapları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $4,6 \pm 0,7$ mm, $5,9 \pm 0,9$ mm, $7,3 \pm 4,2$ mm, $7,1 \pm 6,4$ mm, $5,5 \pm 0,5$ mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,482$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.3.).

Sıçanların ortalama sağ over çapları grup I, II, III, IV, V'de sırasıyla; $4,5 \pm 1$ mm, $6,6 \pm 0,9$ mm, $6,4 \pm 1,9$ mm, $8,1 \pm 3,4$ mm, $6,7 \pm 1,3$ mm'di. Unilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek olan grupta sağ over çapında, sham grubuna göre bir artış gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,005$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.1.1.) (Şekil 4.1.3.).



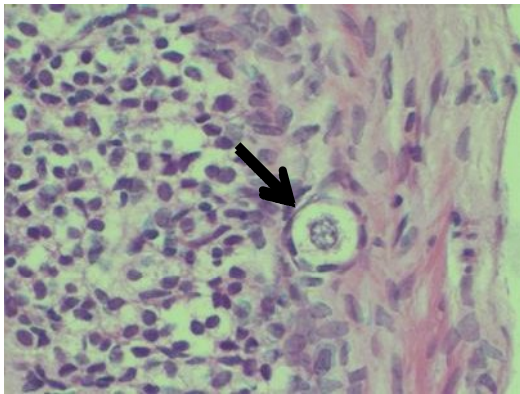
Şekil 4.1.3. Ratların SOLOCP (Sol over çapı), SAGOCP(Sağ over çapı), UÇ (Uterus çapı) değerleri.

4.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

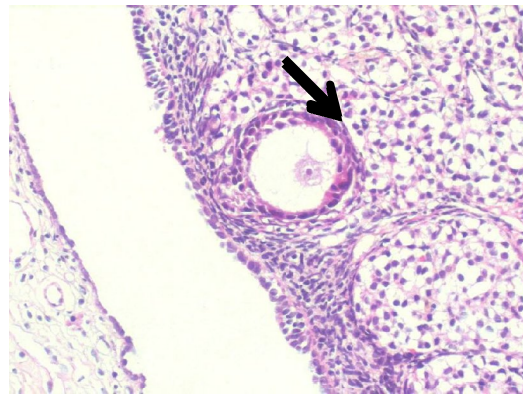
Histopatolojik olarak ratlarda; Primordial Folikül Sayısı (PRO), Primer Folikül Sayısı (PRİ), Sekonder Folikül Sayısı (SEK), Antral Folikül Sayısı (ANT), Corpus Luteum Sayısı (CORPL), Endometrial Kalınlık (ENDKAL), Endometrial Enflamasyon (ENDENF), Uterus Kalınlığı (UK) değerlendirildi. Ratların overleri değerlendirilirken gruplar A (sağ taraf) ve B (sol taraf) olarak alt gruplara ayrıldı (Çizelge 4.2.1.) (Resim 4.2.1, 4.2.2., 4.2.3., 4.2.4., 4.2.5., 4.2.6., 4.2.7., 4.2.8.)

Çizelge 4.2.1. Rat overlerinin histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan alt gruplar

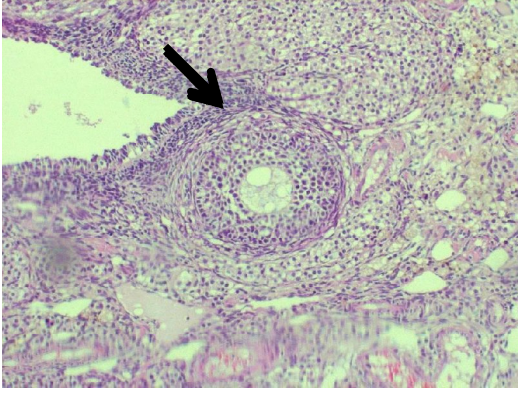
GRUPLAR	
1A. Grup	Sham sağ over
1B. Grup	Sham sol over
IIA. Grup	Bilateral çiftleşecek sağ over
II B. Grup	Bilateral çiftleşecek sol over
IIIA. Grup	Bilateral çiftleşmeyecek sağ over
II B. Grup	Bilateral çiftleşmeyecek sol over
IVA. Grup	Unilateral çiftleşmeyecek sağ over
IV B. Grup	Unilateral çiftleşmeyecek sol over
VA. Grup	Unilateral çiftleşecek sağ over
VB. Grup	Unilateral çiftleşecek sol over



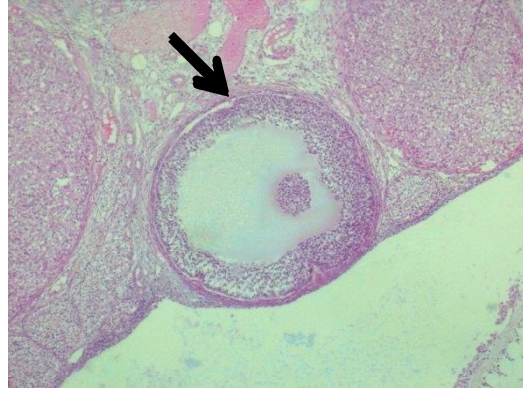
Resim 4.2.1. : Primordial folikül



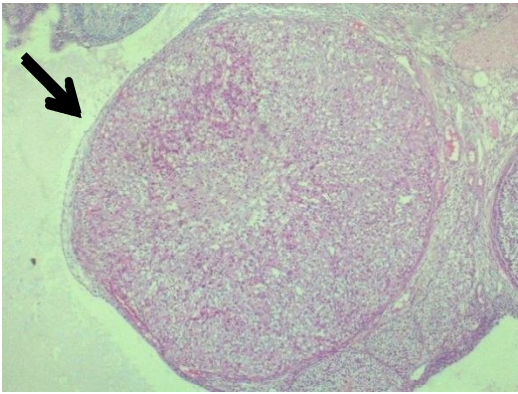
Resim 4.2.2. : Primer folikül



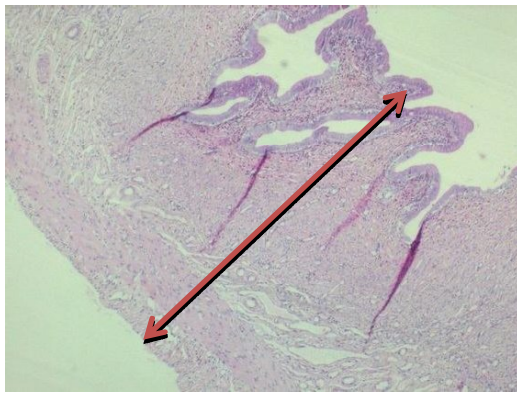
Resim 4.2.3. : Sekonder folikül



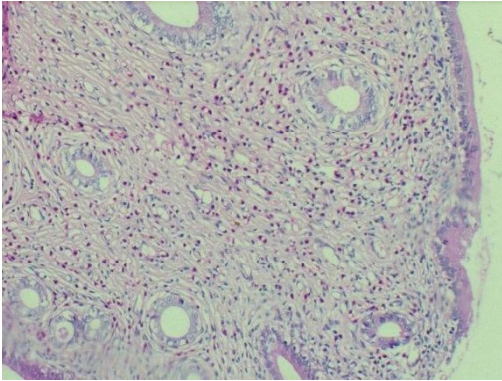
Resim 4.2.4. : Antral folikül



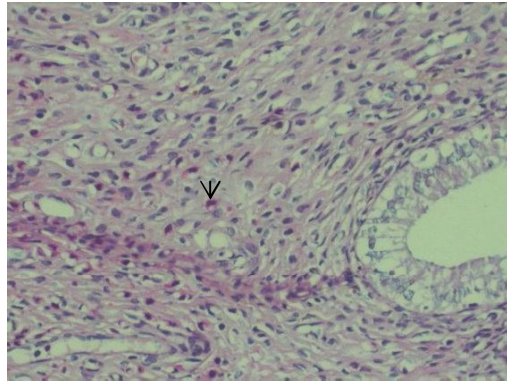
Resim 4.2.5. : Corpus luteum



Resim 4.2.6. : Uterus tabakaları



Resim 4.2.7. : Endometrium tabakası



Resim 4.2.8. : Endometrial enflamasyon

Sıçanların ortalama Primordial Folikül Sayısı (PRO), sham grubu sağ over (Grup I A), sham grubu sol over (Grup I B), Bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşecek sağ over (II A), Bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşecek sol over (III B), Bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek sağ over (III A), Bilateral tüp ligasyonu ve çiftleşmeyecek sol over (III B), Unilateral çiftleşmeyecek sağ over (IV A), Unilateral çiftleşmeyecek sol over (IV B), Unilateral çiftleşecek sağ over (V A), Unilateral çiftleşecek sol over (V B) sayıları sırasıyla;

2,5 ± 1,5, 1,6 ± 0,5, 1,6 ± 0,8, 4,5 ± 3,1, 1,8 ± 1,2, 2,0 ± 1,0, 1,7 ± 0,5, 2,5 ± 2,1, 1,3 ± 0,5, 1,0 ± 0 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,808$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.2.2.).

Sıçanların ortalama Primer Folikül Sayısı (PRİ), grup I A, IB, II A, II B, III A, III B, IV A, IV B, V A, V B'de sırasıyla; 1,1 ± 0,3, 1,6 ± 1,1, 3,6 ± 2,9, 2,2 ± 2,5, 1,0 ± 0, 3,0 ± 2,1, 3,0 ± 2,0, 2,1 ± 0,7, 1,6 ± 1,1, 1,5 ± 1,1 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,303$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.2.2.).

Sıçanların ortalama Sekonder Folikül Sayısı (SEK), grup I A, IB, II A, II B, III A, III B, IV A, IV B, V A, V B'de sırasıyla; 44,7 ± 27,9, 38,7 ± 29,3, 23,5 ± 20,4, 33,2 ± 27,3, 26,3 ± 27, 28,4 ± 23, 29,2 ± 29,8, 31,7 ± 10,9, 40,6 ± 32,0, 42,6 ± 18,7 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,742$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.2.2.).

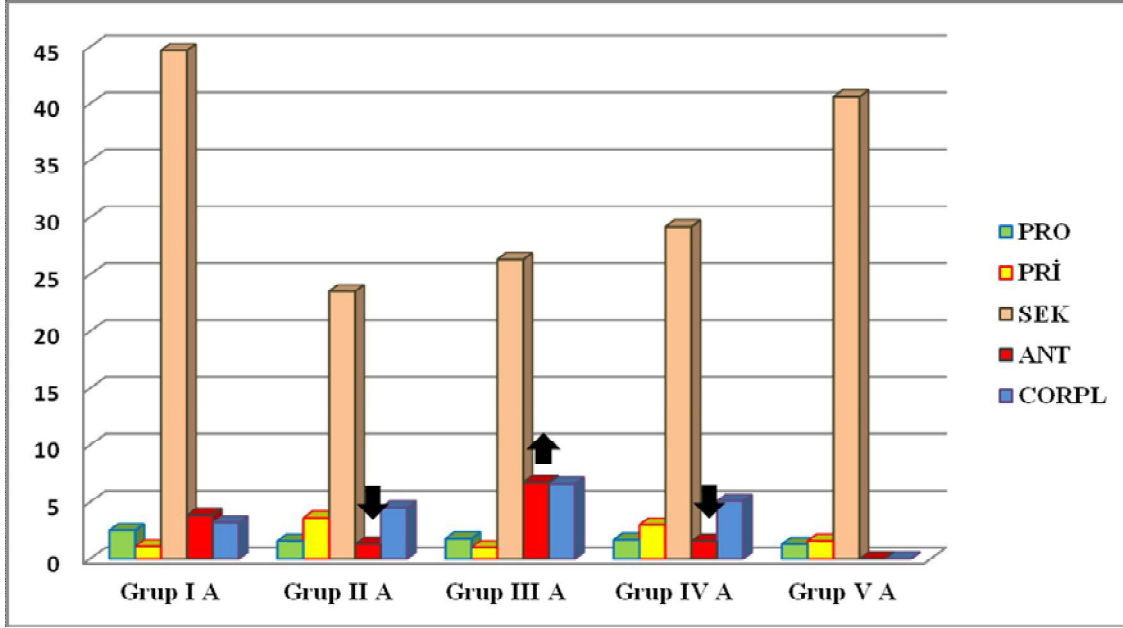
Sıçanların ortalama Antral Folikül Sayısı (ANT), grup I A, IB, II A, II B, III A, III B, IV A, IV B, V A, V B'de sırasıyla; 3,8 ± 2,5, 3,0 ± 1,5, 1,3 ± 0,5, 1,0 ± 0, 6,7 ± 1,7, 1,1 ± 0,4, 1,6 ± 0,8, 1,2 ± 0,4, 0, 0 idi.

II A grubundaki antral folikül sayısı, I A grubuna göre azalmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,043$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.1.).

III A grubundaki antral folikül sayısında, I A grubuna göre artış gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,028$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.1.).

III A grubundaki antral folikül sayısında, II A grubuna göre bir artış gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,01$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.1.).

III A grubundaki antral folikül sayısında, IV A grubuna göre bir artış gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,02$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.1.).

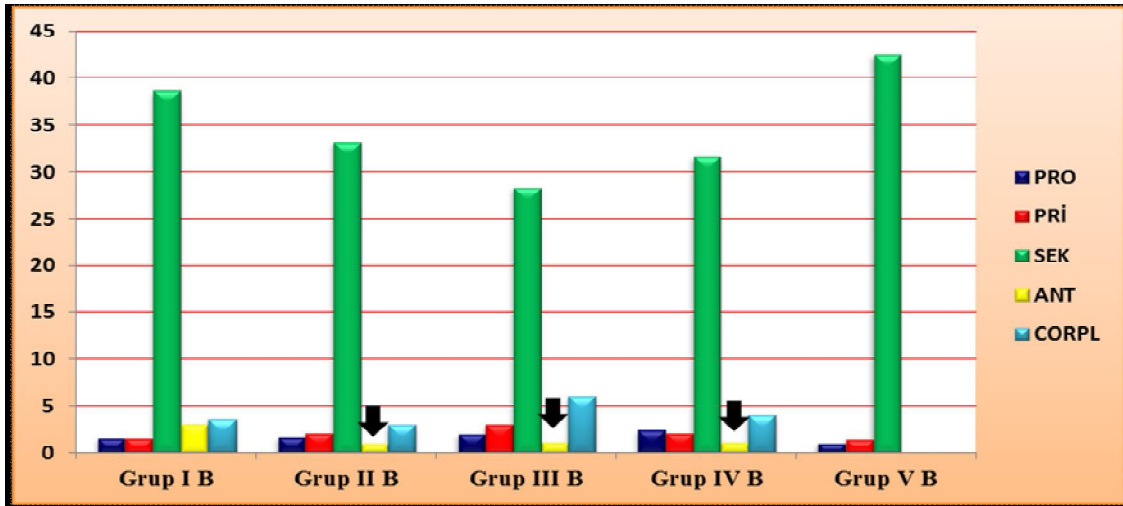


Şekil 4.2.1. Deneklerin sağ overlerindeki folikül ve corpus luteum sayılarının gruplara göre dağılımı

II B grubundaki antral folikül sayısı, I B grubuna göre azalmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,024$, $p < 0,05$). (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.2).

III B grubundaki antral folikül sayısı, I B grubuna göre azalmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,04$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.2).

IV B grubundaki antral folikül sayısı, I B grubuna göre azalmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,009$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.2).



Şekil 4.2.2. Deneklerin sol overlerindeki folikül ve corpus luteum sayılarının gruplara göre dağılımı

Sıçanların ortalama Corpus Luteum Sayıları (CORPL), grup I A, IB, II A, II B, III A, III B, IV A, IV B, V A, V B’de sırasıyla; $3,2 \pm 1,5$, $3,6 \pm 2,8$, $4,5 \pm 3,1$, $3,0 \pm 1,5$, $6,6 \pm 5,1$, $6,0 \pm 3,6$, $5,1 \pm 4,3$, $4,0 \pm 2,1$, 0, 0 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,293$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.2.2.) (Şekil 4.2.1.) (Şekil 4.2.2.).

Çizelge 4.2.2. Rat overlerinin histopatolojik bulgularının gruplardaki ortalama değerleri ve standart sapmaları

	GRUP I A	GRUP I B	GRUP II A	GRUP II B	GRUP III A	GRUP III B	GRUP IV A	GRUP IV B	GRUP V A	GRUP V B
PRO (adet)	2,5±1,5	1,6±0,5	1,6±0,8	4,5±3,1	1,8±1,2	2,0±1,0	1,7±0,5	2,5±2,1	1,3±0,5	1,0±0
PRİ (adet)	1,1±0,3	1,6±1,1	3,6±2,9	2,2±2,5	1,0±0	3,0±2,1	3,0±2,0	2,1±0,7	1,6±1,1	1,5±1,1
SEK (adet)	44,7±27,9	38,7±29,3	23,5±20,4	33,2±27,3	26,3±27	28,4±23	29,2±29,8	31,7±10,9	40,6±32,0	42,6±18,7
ANT (adet)	3,8±2,5	3,0±1,5	1,3±0,5	1,0±0	6,7±1,7	1,1±0,4	1,6±0,8	1,2±0,4	0	0
CORPL (adet)	3,2±1,5	3,6±2,8	4,5±3,1	3,0±1,5	6,6±5,1	6,0±3,6	5,1±4,3	4,0±2,1	0	0

Sıçanların Endometrial Enflamasyonları(ENDEF); 1 = var, 2 = yok şeklinde değerlendirilmiştir. Sıçanların ortalama endometrial enflamasyon varlığı grup I, II, III, IV, V sırasıyla; $0,6 \pm 0,5$, $0,5 \pm 0,5$, $0,3 \pm 0,5$, $0,7 \pm 0,4$, $0,6 \pm 0,5$ ’di. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. (Çizelge 4.2.3)

Çizelge 4.2.3 Rat uterusunun histopatolojik bulgularının gruplardaki ortalama değerleri ve standart sapmaları

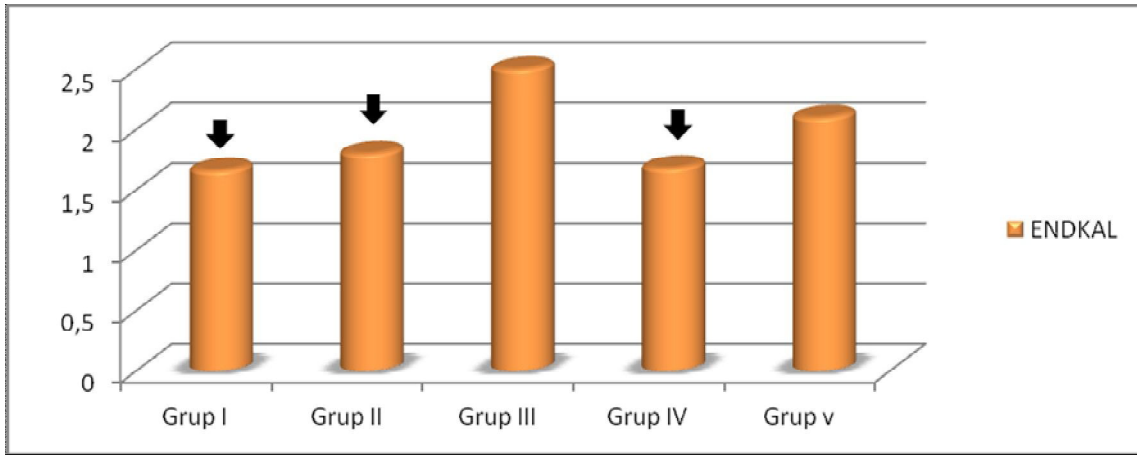
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
ENDEF	0,6±0,5	0,5±0,5	0,3±0,5	0,7±0,4	0,6±0,5
ENDKAL (mm)	1,6±0,5	1,8±0,4	2,5±0,3	1,6±0,5	2,1±0,6

Sıçanların ortalama Endometrial Kalınlıkları(ENDKAL) grup I, II, III, IV, V sırasıyla; $1,6 \pm 0,5$, $1,8 \pm 0,4$, $2,5 \pm 0,3$, $1,6 \pm 0,5$, $2,1 \pm 0,6$ idi (Çizelge 4.2.3) (Şekil 4.2.3.).

Grup I endometrial kalınlığı, grup III'e göre azalmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,008$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.3) (Şekil 4.2.3.).

Grup II endometrial kalınlığı, grup III'e göre azalmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,03$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.3) (Şekil 4.2.3.).

Grup IV endometrial kalınlığı, grup III' e göre azalmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,01$, $p < 0,05$) (Çizelge 4.2.3) (Şekil 4.2.3.).



Şekil 4.2.3 Rat uterusunun histopatolojik bulgularının gruplara göre değerleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Doğan her kız bebek, belirli bir yumurta sayısı ve yumurtlama kapasitesi ile dünyaya gelir. Embriyolojik dönemin ovaryan değişimleri 8. haftada başlamaktadır. Yine aynı haftada oogonia sayısı 600 bin civarındadır, 11-12. gebelik haftasında oogoniyalar mayotik bölünmeye başlarlar. Diploten aşamasına geldikten sonra, primer oosit adını alır ve ovulasyon aşamasına kadar bu şekilde beklerler. 16.-20. gebelik haftalarında, total germ hücrelerinin 1/3'ü oogonia şeklinde kalırken, kalanları ise intramayotik primer oosit haline dönüşür. Doğumda folikül sayısı 1-2 milyona düşer. Puberte ile bu sayı 300-400 bin gibi bir sayıya kadar inmektedir [93]. Menstrual siklusun devam etmesi için, minimum 1000 foliküle ihtiyaç duyulmaktadır [94]. Folikül sayısı bu sayının altına düşerse, menopoza denilen durum ortaya çıkar.

Kadınlar yaşlandıkça fertilite oranı azalmaktadır. Bu oranın azalmasının sebeplerini araştıran bir çalışmada, genç kadınlardan alınan oositlerden oluşan embriyolar, yaşlı kadınlara transfer edilmiştir. Sonuçlara bakıldığında; genç kadınlardaki gebe kalma oranı, yaşlı kadınlardaki gebe kalma oranına yakın olarak bulunmuştur [95,96,97]. Bu çalışmadan anlıyoruz ki, over rezervleri doğurganlık için önemlidir.

20. gebelik haftasından itibaren over rezervinde azalma başlar ve bu azalma menopoza kadar sürmektedir. Buradan da anlaşılacağı gibi, over rezervinde hiçbir zaman artış söz konusu değildir. Over rezervleriyle ilgili birçok çalışma vardır [98,99]. Bu çalışmalarda yapılan testlerin kesinliği konusunda hala tartışmalar vardır [100].

Over dokusundaki primordial folikül sayısı, over rezervini ortaya koyar. Primordial folikül sayısı bize hastanın doğurganlık kabiliyeti ve menopoza ne zaman gireceği konusunda bilgi verir. Ancak, henüz primordial folikül sayısı ve boyutlarını ölçen bir belirteç yoktur. Günümüzde over rezervleri ile ilgili bilgiler, primordial foliküllerin ilk gelişimleri ile yakından ilişkili değildir [100].

Dünya genelinde kalıcı kontrasepsiyon (korunma) yöntemleri arasında en sık kullanılan metod tubal sterilizasyondur [91]. 1995 ile 2000 yılları arasında, yaklaşık 700 bin kadının istenmeyen gebeliğe maruz kaldığı göz önüne alındığında, kontraseptif metodların önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Tubal sterilizasyon, gelişmekte olan bir çok ülkede olduğu gibi, ülkemizde de sık kullanılan kontraseptif yöntemlerden biridir [101]. ABD'de bu cerrahi prosedür yılda yarım milyonun üzerinde çifte uygulanmaktadır. Bunlardan yarısı doğumdan hemen sonra, geri kalanı ise elektif şartlarda gerçekleştirilmektedir. Yine ABD'de 15- 44 yaşlar arasında on bir milyon kadın gebeliğin önlenmesi için, doğum kontrol yöntemi olarak tüp ligasyonunu tercih etmiştir. Dünya genelinde 190 milyondan fazla çift, güvenli ve kalıcı

bir doğum kontrol yöntemi olarak cerrahi sterilizasyon tercih etmektedir [102]. 2003'te elde edilen verilere göre, ülkemizde tubal sterilizasyon insidansı yaklaşık % 5.7 kadardır [103].

Çalışmamızda, tubal ligasyona bağlı olarak, utero - ovaryan anastomoz kan akımının bozulması sonucu komşu dokularda oluşabilecek hasarı araştırmayı amaçladık. Çalışmalarda, tubal sterilizasyonun kısa ve uzun dönemde bir takım riskleri olduğu bildirilmiştir. Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, tubal sterilizasyon sonrası hormonal değişiklikler, endometriumda histolojik değişiklikler, menstruel kanama bozuklukları ve utero - ovaryen kan akımı bozuklukları gibi değişiklikler bildirilmiştir. Literatürde tubal sterilizasyon sonrası endometrium ve over histopatolojisini inceleyen ve bu dokulardaki etkileri gösteren az sayıda çalışma vardır [104].

Durran B ve ark. yaptığı, ratlarda tüp ligasyon sonrasında, endometrium ve overlerdeki histopatolojik değişikliklerin araştırılması çalışmasında, tubal ligasyon grubuna laparotomi yapılarak Pomeroy tekniği ile tubal sterilizasyon uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise hiçbir müdahalede bulunulmamıştır. Tubal ligasyon grubunda, belirli sayıda sıçanın endometrial stromasında polimorfonükleer inflamatuvar inflamasyon oluşmuş ve eozinofin lökositler gözlenmiştir [105]. Bizde çalışmamızda tubal ligasyon sonrasında bu çalışmayla aynı doğrultuda endometrial enflamasyon gözledik.

Kansu F. ve ark. (2003), Pomeroy tekniği ve bipolar koterizasyonun over ve endometriyum doku atrofisine etkisi ve apoptozisin rolünün araştırdığı bir çalışmada ise; bir grup sıçana Pomeroy usulü, diğer gruba bilateral bipolar koterizasyon ile tubal sterilizasyon yapılmıştır. Kontrol grubuna ise sadece laparotomi uygulanmıştır. İki ay sonra bütün sıçanların bilateral over ve endometrium dokuları çıkarılmıştır ve genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Sonuç olarak; Agaroz jel elektroforezi ve Scion Image tekniği ile Pomeroy, koter ve kontrol gruplarındaki over ve endometriyum dokularının hiçbirinde apoptozis saptanmamıştır. Pomeroy grubunda nekrozis ve intakt DNA saptanırken, koter grubunda sadece nekrozis varlığı tespit edilmiştir [105].

Atılğan R. ve ark. (2005), ratlarda Pomeroy usulü tüp ligasyonunun 1. ve 6. ayda over histopatolojisi üzerine etkilerinin incelediği bir çalışmada, Pomeroy usulü tüp ligasyonu 1. ve 6. ayda corpus luteum içi anjiogenezisdeki gerilemeyi engellemiş, 6. ayda ek olarak atretik folikül ve ovaryan stromada fibrozis gelişimini artırmıştır. Ayrıca, overde makroskopik folikül kisti gelişimine neden olmuştur. Pomeroy usulü tüp ligasyonunun, özellikle uzun dönemde over histopatolojisi üzerine olumsuz etki yapabileceği ortaya konulmuştur [106]. Her ne kadar bizim çalışmamız da 8 haftalık bir çalışma olsa da tüp ligasyonunun over histopatolojisi üzerine olumsuz bir etkisi ortaya çıkmamıştır.

Kuscu E. ve ark. (2002), sıçanlarda çeşitli sterilizasyon yöntemlerinin over fonksiyonu üzerine etkilerinin araştırdığı bir çalışmada, 48 dişi sıçan 4 gruba ayrılmış, sıçanlara laparotomi yapılarak; Pomeroy, unipolar ve bipolar koterizasyon ile tubal sterilizasyon uygulanmıştır. Sonuç olarak, kontrol grubunda tüm gruplara oranla sağlıklı antral folikül sayısı daha yüksek oranda bulunmuştur. Kontrol grubunda, unipolar koter grubuna göre daha fazla korpus luteum bulunmuştur [107]. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı antral folikül sayısı sol overde en yüksek kontrol grubunda bulunurken, sağ overdeki folikül sayısı en yüksek bilateral tüp ligasyonu yapılan grupta rastlanmıştır. Korpus luteum sayısı ise sağ ve sol overde en fazla bilateral tüp ligasyonu yapılan grupta bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına bakacak olursak; tubal sterilizasyon işlemi genital dokularda olumsuz bir etkiye yol açmamıştır. Fertilite oranı değerlendirildiğinde, işlemin doğru ve hatasız uygulanması sonucunda % 100'e varan bir koruyuculuk ortaya çıkmıştır. Histopatolojik incelemelerde, over dokusunda bir hasar yapmadığı, folikül sayısında değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır. Bu da, yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda, tubal ligasyonun 8. hafta sonundaki etkilerini inceledik. Tubal ligasyonun fertilite ve genital dokular üzerine olan etkilerini anlamak için, daha geniş serili ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Çakmak P., Minareci Y., Moröy P., Yapar Eyi E.G., Danışman N., Mollamahmutoğlu L., Sezaryen esnasında bilateral tüp ligasyonu yapılan hastaların postoperatif birinci yılda dismenore, disparoni ve menstruasyon miktarı açısından değerlendirilmesi. Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara. Cilt: 2 Sayı: 4 s.300-304 (2005).
2. Hulka J.F., Phillips J.M., Peterson H.B., Surrey M.W., Laparoscopic sterilization. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1993 membership survey. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2: 137-8 (1995).
3. Rojansky N., Halbreich U., Prevalence and severity of premenstrual changes after tubal sterilization. J Reprod Med., 36:551-5 (1991).
4. Hague W.E., Maier D.B., Schmidt C.L., Randolph J.F., An evaluation of late luteal phase endometrium in women requesting reversal of tubal ligation. Obstet Gynecol, 69 :926-8 (1987).
5. Wilcox L.S., Martinez-Schnell B., Peterson H.B. et al. Menstrual function after tubal sterilization. Am J Epidemiol, 135:1368-81 (1992).
6. Tabibzadeh S. Signals and molecular pathways involved in apoptosis, with special emphasis on human endometrium. Hum Reprod Update, 1: 303-23 (1995).
7. Kwak H.M., Chi I., Gardner S.D., Laufe L.E., Menstrual pattern changes in laparoscopic sterilization patients whose last pregnancy was terminated by therapeutic abortion. A two-year follow-up study. J Reprod Med, 25:67-71 (1980).
8. Duran B., Demirköprülü N., Güvenal T. et al. Histopathological changes in ovary and endometrium after tubal ligation: a rat model. Acta Obstet Gynecol Scand, 82:220-4 (2003).
9. Cristofaro D., Zancanari C., Fiaccavento S., Pezzoli C., Endometrial pathological changes after fallopian ring tubal ligation. Endoscopy, 14: 139-40 (1982).
10. Arıncı K., Elhan A. Anatomi 1. Cilt, s337-347 (2006).
11. Vollman R.F., The menstrual cycle. In: Friedman E., ed. Major problems in obstetrics and gynecology Philadelphia, PA: WB Saunders, 1-193 (1977).
12. Noyes R.W., Hertig A.W., Rock J., Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril, 1:3-25 (1950).

13. Flowers CE Jr., Wilbron WH., Cellular mechanisms for endometrial conservation during menstrual bleeding. *Semin Reprod Endocrinol* 2:307-341 (1984).
14. Ferenezy A., Bertrand G., Gelfand M.M., Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *AmJ Obstet Gynecol*, 133:859-867 (1979).
15. Schwarz B.E., The production and biologic effects of uterine prostoglandins. *Semin Reprod Endocrinol*, 1:189 (1983).
16. Taylor H.S., Endometrial cells devired from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*, 292:81-85 (2004).
17. Peters H., Byskov A.G., Grinsted J., Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries in humans and other primates. *J. Clin Endocrinol Metab* 1978;7:469-485
18. Himelstein- Braw R., Byskov A.G., Peters H., et al. Follicular atresia in the infant human ovary. *JReprod Fertil*, 46-55 (1976).
19. Johnson J., canning J., Kaneko T. et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 428:145-150 (2004).
20. Johnson J., Bagley J., Skaznik-WikielM. et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and pheripheral blood. *Cell*, 122:303-315 (2005).
21. Halpin DMG., Jones A., Fink G. et al. Post-natal ovarian follicle develoment in hypogonadal (HPG) and normal mice and associated changes in the hypothalamic-pituitary axis. *J Reprod Fertil*, 77:287-296 (1986).
22. Vermesh M., Kletzky O.A., Longitudinal evaluation of the luteal phase and its transition into the follicular phase. *J Clin EndocrinolnMetab*, 65:653-658 (1987).
23. Young S.R., Jaffe R.B., Strength-duration characteristics of estrogen effercts on gonadotropin response to gonadotropin- releasing hormone in women: II. Effects of varying concentrations of estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*, 42:432-442 (1976).
24. Pauerstein C.J., Eddy C.A., Croxatto H.D., et al. Temporal relationship of estrogen, progesterone. Luteinizing hormone levels to ovalation in women and infra-human primates. *Am J Obstet Gynecol*, 130:876-886 (1978).
25. Hoff J.D., quigley N.E., Yen SSC. Hormonal Dynamics in mid-cycle: a re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 57:792-796 (1983).
26. Demura R,Suziki T, Tajima S. et al. Human plasma free activin and inhibin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 76:1080-1082 (1993).

27. Grome N.P., Illingworth P.G., O'Brien M. et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:1401-1405 (1996).
28. McLechlan R.I., Robertson D.M., Healy D.L. et al. Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 65:954-961 (1987).
29. Buckler H.M., Healy D.L., Burger H.G., Purified FSH stimulates inhibin production from the human ovary. *J Endocrinol*, 122:279-285 (1989).
30. Ling N., Ying S., Ueno N. et al. Pituitary FSH is released by heterodimer of the β -subunits from the two forms of inhibin. *Nature*, 321:779-782 (1986).
31. Braden T.D., Conn P.M., Activin-A stimulates the synthesis of gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocrinology*, 130: 2101-2105 (1992).
32. Adashi E.Y., Putative intraovarian regulators. *Semin Reprod Endocrinol*, 7:1-100 (1988).
33. Yoshimura Y., Santulli R., Atlas S.J., et al. The effects of proteolytic enzymes on in vitro oovulation in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol*, 157:468-475 (1987).
34. Yoshimura Y., Wallach E.E, Studies on the mechanism(s) of mammalian oovulation. *Fertil Steril*, 47:22-34 (1987).
35. Anasti J.N., Kalantaridou S.N., Kimzey L.M., et al. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles. *Hum Reprod*, 13:1144-1147 (1998).
36. Lenton E.A., Langren B., Sexton L., Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phase. *Br J Obstet Gynaecol*, 91-685 (1994).
37. Berek J.S., Novak Jinekoloji. 14. baskı. Çev. Editörü Ahmet Erk Nobel Tıp Kitapevleri, s180 (2011).
38. Poyraz Ö., Sıcakkanlı hayvanlar. In: Poyraz Ö, editör. Laboratuvar hayvanları bilimi. Ankara. Kardelen ofset, s.179-223 (2000).
39. Schaller O., editor. *Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag (1992).
40. Kafa B., 2013. Bazı deney hayvanlarının anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri. URL (erişimtarihi: 05.12.2013)
www.bornovavet.gov.tr/PDF/dhanatomi.

41. Hebel R., Stromberg M.W., Anatomy and Embryology of the laboratory Rat. Woerthsee: BioMed Verlag (1986).
42. Hafez ESE., Female reproductive organs. In: Hafez, ESE, editor. Reproduction and breeding techniques for laboratory animals. Philadelphia: Lea & Febiger, s. 74-107 (1970).
43. Nagatani S., Guthikonda P., Foster D.L., Appearance of a Nocturnal Peak of Leptin Secretion in the Pubertal Rat. Hormones and Behavior 37(4);345-352.28 (2000).
44. Maeda K., Ohkura S., Tsukamura H., Physiology of the reproduction. In: Krinke GJ, editor. The laboratory rat (Handbook of experimental animals) London:Academic Press, p.148-149.29 (2000).
45. Westwood F.R., The female rat reproductive cycle: a practice histological guide to staging. Toxicol Pathol, 38(3);375-384. 30 (2008).
46. Oba G., Aslan S., Kaymaz M., Gebelik ve siklus dönemlerinin belirlenmesi amacıyla ratlarda vajinal sitolojinin kullanılması. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 48, 51-57 (2001).
47. Singh K.B., Persistent estrus models of polycystic ovary disease:an unupdate. Fertil Steril, 84(2);1228-34 (2005).
48. Staples R.E., Induction of pseudopregnancy in the rat by vaginal stimulation at various stages of the estrus cycle. Anat Rec, 152(4);499-502.34 (1965).
49. Mattheij JAM., Swarts JJM., Quantification and classification of pregnancy wastage in 5-day cyclic young and middle-aged rats. Lab Anim, 25;30-34 (1991).
50. Carpallada R., Esponda P., Role of fluid from seminal vesicles and coagulating glands in sperm transport into the uterus and fertility in rats. J Reprod Fert, 95: 639-648 (1992).
51. Kaya M., Çenesiz M., Deney hayvanlarının fizyolojisi. In: Aksoy A., Kolba-kır F., Hökelek M. editors. Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları; 2010. s.42 (2010).
52. Coker A.L., Hukla B.S., Mc Cann M.F., Walton L.A. Barrier methods of contraception and cervical neoplasia, Contraception. 45: 1 (1992).
53. Schwartz B., Gaventa S., Broome C.V., Reingold A.L., Hightower A.W., Perlman J.A., Wolf P.H., Nonmenstruel toxic shock syndrome associated with barrier contraceptives, report of case study Dis 11 (suppl 1): 543 (1989).

54. Huber S.C., Piatrow P.T., Orlans B., Dommer G., Intrauterine devices, Popul Reports, Series B, No.2 (1975).
55. Richter R., Ein mittel zur Verhutung der Konzeption, Deutsche Med Wochenschr, 35: 1525 (1909).
56. Grafenberg E., An intrauterine contraceptive method, in Sanger M, Stone HM, editors, The Practice of Contraception: Proceedings of the 7th International Birth Control Conference, Zurich, Switzerland, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland p. 33-47 (1930).
57. Ota T., Study on birth control with an intrauterine instrument, Jpn J Obstet Gynecol. 17:210 (1934).
58. The Population of Turkey, 1923-1994. Demografik Structure and Development, Devlet İstatistik Enstitüsü-Ankara. Nisan (1995).
59. Hatch R.A. et al. Contaceptive Technology 16th revised edition. New york; Irrington Publishers (1994).
60. Golziher J.W., Pharmacology of Contraceptive steroids. Shoupe D, Haseltire FP (eds). Contraception New York; Springer Verlag (1999).
61. Çiçek N., Akyürek C., Çelik Ç., Haberal A., Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Güneş kitabevi s.790 (2006).
62. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye (2003).
63. Gökmen O., Çiçek N., Günümüzde Kontrasepsiyon. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001, 319
64. Standford D., Contraceptive tecnology. Journal of Obstetrics and Gynecology Library of The National Medical Society December (2000).
65. Shulman L.P., Oral contraceptives. Risks. Obstet Gynecol Clin Nort Am. Dec, 27(4): 695-704 (2000).
66. Cancer and Steroid Hormone Study. Center for Disease Control and the National Intstute of Child Health and Human Development: Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. N Engil, J Med., 315: 405 (1986).
67. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and İnfertility. 5. Edition, Baltimore, Williams and Wilkins. 678-806 (1994).

68. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P. et al: Risk factors for uterine fibroids: Reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ (Clin Res Ed)* 293(6543):359-362 (1986).
69. Chiaffarino F., Parazzini F., La Vecchia C. et al: Use of oral contraceptives and uterine fibroids: Result from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 106:857-860 (1999).
70. Cates W J.R., Stone K.M., Family planning sexually transmitted diseases and contraceptive choice. A literature update Part II. *Family Planning Respect.* 24:122 (1992).
71. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi (Cilt II), Bölüm 11-18, 3. Basım, Damla Matbaacılık, Reklamcılık ve Yayıncılık Tic. Ltd. şirketi, 311-561 (2005).
72. Petitti D.B., Sidney S., Bernstein A., et al: Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 335:8,1996
73. Sidney S., Petitti D.B., Quesenberry CP J.R., et al., Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 88:939
74. Who Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: Result of an international multicentre case-control study. *Lancet* 349:1202 (1997)
75. Ortaylı N., Hormonal kontrasepsiyon. Aile planlamasında Temel Bilgiler İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı Damla Yayıncılık Ankara. 145-163 (1997).
76. Vessey M.P., Lawless M., Yeates D., Mc Pherson K., Progestagen only contraceptive: findings in a large prospective study with special reference to effectiveness. *Br J Fam Plan.* 10: 117 (1985).
77. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi Cilt I TC: Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü, Ankara, (1994).
78. Weisberg E., Fraser I., Efficacy, safety and bleeding patterns with injectable contraceptives. *Gynecology Forum* Vol 5 No:1 p.10-12 (2000).
79. Jimenez J., Ochoa M., Soler M.P., Portales P., Long-term follow-up of children breast fed by mothers receiving depot-metroxyprogesterone acetate. *Contraception.* 30: 5232 (1984).
80. Pardthaisong T., Yencht C., Gray R., The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy or lactation. *Contraception.* 45: 313 (1992).

81. WHO, collaborative study of Neoplasia and Steroid Contraceptives, Depotmetoxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int j Cancer*. 49: 186 (1991).
82. Cartes R.M., Use of injectable contraceptives and cancer risk. *Gynecology Forum* Vol 5 No:1, p.13-15 (2000).
83. Shaaban M.M., Wich injectable contraceptive should be recommended for adolescents, nursing and menopausal women *Gynecology Forum* Vol 5 No:1, p.21-23 (2000).
84. Peralta O., İnjectable hormonal contraceptives: an overview.*Gynecology Forum* Vol 5 No:1, p. 3-6 (2000).
85. Franceshi S., La Vecchia C., Oral contraceptives and colorectal tumors: A review of epidemiologic studies. *Contraception* 58:335-343 (1998).
86. American Health Consultants. Postcoital could cut unplanned pregnancies by half. *Contraceptive Technology Update* 14(3):33-4 (1993).
87. Karen R., Merckstroth., Philip D., Darney. İmplantable Contraception.*Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, Volume 4 (2000).
88. Erdiñç A.S., *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Ders Kitabı. Aile Planlaması ve Kontraseptif Yöntemler* (Editörler: Beksaç M.S., Demir N., Koç A., Yüksel A.)Nobel Tıp Kitabevi, Ankara Network, 1549-1566 (2001).
89. *Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi (Cilt II), Bölüm 11-18, 3. Basım*, Damla Matbaacılık, Reklamcılık ve Yayıncılık Tic. Ltd. şirketi, 311-561
90. Williams obstetrik Nobel tıp kitabevleri sterilizasyon 2010;
91. Kayabaşioğlu Y.F., Laparoskopik tubal sterilizasyon uygulanan olgularda elektrokoagulasyon ve mekanik klips yöntemlerinin over fonksiyonu üzerine etkisinin araştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul. (2008).
92. Jonathan S., Berek M.D., MMS, Berek Novak *Jinekoloji. Nobel tıp kitabevleri Koruyucu ve temel sağlık hizmetleri* (editörler: Erk A., Demirtürk F.) s.286 (2011).
93. Faddy M.J., Gosden R.G., A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod*. 11:1484-6 (1996).
94. Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson J.F., Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*. 7:1342-6 (1992).

95. Navot D., Drews M.R., Bergh P.A., Guzman I, Karstaedt A., Scott RT J.R., Garrisi G.J., Hofmann G.E., Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril.* 61:97-101 (1994).
96. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA.* 1992;268:1275-9. Erratum in: *JAMA* 1993;269:476.
97. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Sauer MV, Hamilton CJ, Paulson RJ. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1997;67:702-10.
98. Broekmans F.J., Scheffer G.J., Bancsi L.F., Dorland M., Blankenstein M.A., te Velde ER. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas.* 30:205-14 (1998).
99. Sharara F.I., Scott RT J.R., Seifer D.B., The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol.* 179:804-12 (1998).
100. Barnhart K., Osheroff J., We are overinterpreting the predictive value of serum folliclestimulating hormone levels. *Fertil Steril.* 72:8-9 (1999).
101. Fernandes A.M., Bedone A.J., Leme L.C., Yamada E.M., Intrapartum and interval tubal sterilization. *Rev Assoc Med Bras.* 52:323-7 (2006)
102. Zurawin R.K., Sklar A.J., Tubal Sterilization. *eMedicine.com* (2006).
103. Tanriverdi H.A., Akbulut O.V., Laparoscopic and hysteroscopic tubal sterilization. *J Surg Med Sci.* 2:30-7 (2006).
104. Kansu F., İmir G., Çetin M., Çetin A., Özdemir Ö., Sıçanlarda pomeroy tekniği ve koterizasyon ile tubal sterilizasyon sonrası over ve endometrium dokusunda atrofi ve apoptozis varlığının araştırılması. *J Turkish-German Gynecol Assoc, Vol.* 9(1) (2008).
105. Durran B., Demirköprülü N., Güvenal T., Arıcı S., Tuncer E., Çetin M., Timuroğlu T. Histopathological changes in ovary and endometrium after tubal ligation: a rat model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 220-224 (2003).
106. Atılgan R., Çelik A., Sapmaz E., Akpolat N., Akpolat N, Özcan Z., Kavak B., Şahin F., Yücebilgiç T.S. Pomeroy usulü tüp ligasyonunun over histopatolojisi üzerine etkilerinin incelenmesi: deneysel çalışma. *Türk Fertil. Der.* 13:144-150 (2005).

107. Kuscu E., Duran H. E., Zeyneloglu H. B., Demirhan B., Bagis T., Saygili E., The effect of surgical sterilization on ovarian function: a rat model. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 100 204–207 (2002)
108. Ovarium modeli. URL (erişim tarihi: 06.12.2013) <http://ovarypain1.com> (2013)
109. Ovulasyon. URL(erişim tarihi 06.12.2013) <http://www.conceiveeasy.com> (2013)
110. Tuba uterina. URL (erişim tarihi: 06.12.2013) <http://www.pathologyoutlines.com/topic/fallopianubesnormal.html> (2013)
111. Uterusun yapısı. Sobotta atlası [CD-ROM] (2013)
112. Overdeki folikül gelişimi URL(erişim tarihi: 06.12.2013) <http://www.kinderwunschzentrum.de> (2013)
113. Mülazımoğlu S.K., İde T., Aslan S., journal clinical and analytical medicine. Ratlarda üreme Ankara. (2011)
114. Kombine oral kontraseptifler URL(erişim tarihi: 06.12.2013) <http://www.haberturk.com> (2013)
115. Minihaplar URL (erişim tarihi: 06.12.2013) <http://www.trdiyet.com> (2013)
116. Enjekte edilen kontraseptifler URL(erişim tarihi: 06.12.2013) www.gata.edu.tr (2013)
117. Deri altı implant URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.muammerdogan.com (2013)
118. Hormon içeren ria URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.jinekolognet.com (2013)
119. Vajinal halka URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.jinekomed.com (2013)
120. Kondom URL (erişim tarihi 06.12.2013) de.wikipedia.org (2013)
121. Kadın kondomu URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.itusozluk.com (2013)
122. Diyafram URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.basakkadin.com(2013)
123. Servikal başlık URL (erişim tarihi 06.12.2013) askisansabirakma.com (2013)
124. Spermisit URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.kadindogum.com (2013)
125. Vazektomi URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.akdenizuroloji.com (2013)
126. Unipolar koter URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.4amedical.com (2013)
127. Bipolar koter URL (erişim tarihi 06.12.2013) www.beramedical.com (2013)

128. Pomeroy yöntemi, Parkland yöntemi, Uchida yöntemi, Irving yöntemi URL
(erişim tarihi 06.12.2013) www.tubal-reversal.net (2013)

ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı : Esin GEÇKİL
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 01.06.1988 Kahramanmaraş
Medeni hali :
Telefon : 0 (533) 400 86 50
Faks :
e-posta : esin_geckil@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Anatomi	2013
Lisans	KSÜ/ Ebelik	2009
Lise	Atatürk lisesi	2005

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2010	KSÜ	Eğitmen Ebe
2011-2012	Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi	Ebe
2012-2013	Pazarcık Devlet Hastanesi	Ebe

Yabancı Dil

İngilizce

KATILDIĞI KONGRELER:

1. XIII. Uluslararası katılımlı Ulusal Anatomi kongresi, 28 Ekim 1 Kasım 2010, Kıbrıs
2. 3. 14. National Anatomy congress and 4. International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Congress. June 28- July 01, 2012, Ankara.
3. 15. Ulusal Anatomi Kongresi 5-8 Eylül 2013, Samsun

KATILDIĞI KURSLAR:

1. Hacettepe Üroanatomi Günleri – I Teorik ve Cerrahi Uygulamalı Kadavra Diseksiyon Kursu 24-25 Aralık 2010
2. 14. National Anatomy congress and 4. International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Congress. Klinik Anatomi uygulamaları flep ve flep fizyolojisi kursu 26 haziran 2012, Ankara
3. 14. National Anatomy congress and 4. International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Congress. Radyolojik görüntülerin stereolojik olarak işlenmesi kursu 27 haziran 2012, Ankara
4. İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi ve Türk Stereoloji derneği, Radyolojik görüntülerin stereolojik olarak işlenmesi kursu, 5-7 haziran 2013, Malatya

KONGRE BİLDİRİLERİ (POSTER ve SÖZLÜ BİLDİRİLER):

1. Özbağ D, Gümüşalan Y, Çıralık H, Tuğtağ B, **Geçkil E**, Aksakal E, Yamaç E, Kaçar E, Tüfekçi M. Investigation of morphological and morphometric features of ischiadic nerve in rat. *XIII. Uluslararası katımlı Ulusal Anatomi kongresi, 28 Ekim 1 Kasım 2010, Kıbrıs*
2. Özbağ D, Gümüşalan Y, Çıralık H, Sayar H, Tuğtağ B, Aksakal E, Yamaç E, **Geçkil E**, Tüfekçi M. Kaçar E. Morphometric and Morphological Examination of Optic Nerve in Rat. *XIII. Uluslararası katımlı Ulusal Anatomi kongresi, 28 Ekim 1 Kasım 2010, Kıbrıs*
3. Diber C, Korkmaz U, Özbağ D, Tuğtağ B, **Geçkil E**. Evaluation of the ventricle volumes and the projection area of corpus callosum with stereological method in children with cerebral palsy. *Joint meeting of anatomical societies, 19-22 May 2011, Bursa*
4. Diber C, Korkmaz Ü, Özbağ D, Tuğtağ B, **Geçkil E**, Şahin B, Investigation of the relation between the projection area of corpus callosum and ventricular volumes with the motor and cognitive functions in children with periventricular leukomalacia, *international*

journal of experimental and clinical anatomy, 6 : 82, 2012, 28 Haziran 1 Temmuz, 4.ISCAA, Ankara

5. **Geckil E**, Kıran H, Özbağ D, Çıralık H, Çetinkaya A, İnanç Tolun F. Tüp Ligasyonu Uygulanmış Ratlarda Fertilité ve Genital Dokuların Değerlendirilmesi, *Turkish society of Anatomy and Clinical Anatomy 36:20, 2013 6 Eylül, 15. Ulusal Anatomi Kongresi(Sözlü sunum)*

Hobiler

Resim yapmak, Kord tenisi, Yüzme, Fitness, Dans etmek