

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**OVER TORSİYONU SIÇAN MODELİNDE ERKEN VE GEÇ BİYOKİMYASAL  
MARKER OLARAK SIGNAL PEPTIDE-CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING  
PROTEIN 1 (SCUBE1)' İN DİAGNOSTİK DEĞERİ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**DR. ÖZGÜR UZUN**

**TEZ DANIŞMANI: OP. DR. IŞIK KABAN**

**İSTANBUL  
2016**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleriyle bana yol gösteren saygı değer hocam ve kliniğimiz Eğitim Sorumlusu Doç.Dr. Ahmet Birtan BORAN' a, tez çalışmalarımın her döneminde değerli bilgi ve tecrübeleri ile desteğini esirgemeyen değerli uzmanım ve tez danışmanım Başasistan Op.Dr. Işık Kaban ' a, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık alanında mesleki duruşu ile bana örnek olmuş, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İdari Sorumlusu sayın Op.Dr. Besim Haluk BACANAKGİL' e, her zaman deneyim, fikir ve üretkenliğine hayran olduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim Görevlisi Op.Dr. Güler ATEŞER' e, uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında mesleğimi sevmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof.Dr.Tanju PEKİN ve Doç.Dr.Tevfik YOLDEMİR' e, Kadın Hastalıkları ve Doğum alanını seçmemde büyük katkıları olan saygı değer hocam Doç.Dr.Oktay KAYMAK' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca zorlu mesai şartlarında uyum içinde çalıştığımız, desteklerini ve ağabeyliklerini esirgemeyen Op.Dr.M. Murat ÇAKIR ve Op.Dr.Fehmi ÜNAL'a,

Şu ana kadar beraber çalıştığım ve mesleğimizin aslında bir ekip işi olduğunu bana gösteren tüm doktor, hemşire, ebe ve başta Ali YAYLA olmak üzere tüm personel arkadaşlarıma,

Tanısmaktan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Op.Dr.Hasene ÖZÇAM' a, Op.Dr.Emine KARABÜK' e,

Tıp fakültesi yıllarımdan bu yana her zaman omuz omuza olmaktan gurur duyduğum ve tezimde büyük katkıları olan sevgili dostum Uzm.Dr. Can ÖZEN' e,

Tüm zor günlerimde yanımda olan, sevgili eşim Uzm.Dr.Sezin UZUN' a gönülden teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum

CRP: C-reactive protein

CO<sub>2</sub>: Karbondioksit

CYP17: Sitokrom P-450 17 alfa

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FSH: Folikül uyarıcı hormon

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

Hs-CRP: yüksek duyarlıklılı C-reactive protein

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IMA: İskemi-modifiye albümin

LH: Luteinleştirici hormon

MR: Manyetik rezonans

OMI: Oosit matürasyonu inhibitörü

PCh: Fosfokolin

RDUS: Renkli doppler ultrasonografi

TMB: Tetramethylbenzidine

TNF-a: Tümör nekroz faktör alfa

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

ZP1-3: Zona pellusida

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	v
RESİMLER DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
1. ÖZET - ABSTRACT .....	1
2. GİRİŞ .....	2
3. GENEL BİLGİLER .....	4
3.1 Over.....	4
3.1.1 Overin Anatomisi .....	4
3.1.2 Overin Histolojisi .....	4
3.1.3 Overin Pelvik Komşulukları .....	5
3.1.4 Overin Bağları.....	5
3.1.5 Overin Damarsal Yapıları .....	5
3.1.6 Overin Sinirsel Yapıları .....	6
3.1.7 Overin Embriyolojisi.....	6
3.1.8 Overin Fizyolojisi.....	7
3.1.8.1 Oosit Maturasyonu ve Stromal Yapılar.....	7
3.1.8.2 Overyan Steroidogenez .....	8
3.1.8.3 Overde Folikülogenez .....	10
3.1.8.4 Ovulasyon .....	16
3.1.8.5 Lüteal Faz.....	16
3.1.8.6 Luteolizis.....	17

3.2 Adneksiyal Torsiyon .....	18
3.2.1 Klinik Bulgular.....	19
3.2.2 Fizik Muayene.....	20
3.2.3 Laboratuvar Tahlilleri .....	20
3.2.4 Görüntüleme Yöntemleri .....	20
3.2.5 Adneksiyal Torsiyonda Tedavi .....	22
3.2.6 Prepubertal Dönemde Adneksiyal Torsiyon .....	23
3.2.7 Gebelerde Adneksiyal Torsiyon.....	23
3.3 İskemik Hücre Hasarı .....	24
3.4 SCUBE1 .....	25
4. AMAÇLAR.....	28
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
5.1 Sıçanların Temini ve Bakımı .....	29
5.2 Anestezi işlemi.....	29
5.3 Deney grupları.....	30
5.4 Histopatolojik Değerlendirme .....	31
5.5 Biyokimyasal Değerlendirme.....	33
5.6 Verilerin Analizi.....	33
6. BULGULAR .....	34
6.1 Biyokimyasal Bulgular.....	34
6.2 Işık mikroskopu bulguları .....	37
7. TARTIŞMA .....	45
8. SONUÇ .....	49
9. KAYNAKLAR.....	50

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 2: Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 3: Gruplar Arası Operasyon Sürelerinin Karşılaştırması

Tablo 4: Gruplar Arası SCUBE1 Ölçümlerinin Karşılaştırması

Tablo 5: Gruplar Arası İnterstisyel Ödeme Karşılaştırmaları

Tablo 6: Gruplar Arası Vasküler Konjesyon Karşılaştırmaları

Tablo 7: Gruplar Arası Hemoraji Karşılaştırmaları

Tablo 8: Gruplar Arası Foliküler Hücre Dejenerasyonu Karşılaştırmaları

Tablo 9: Gruplar Arası İltihabi Hücre İnfiltrasyonu Karşılaştırmaları



## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Median insizyon sonrası uterus ve over diseksiyonu

Resim 2: Torsiyon modeli uygulanan overin 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür ile batın yan duvarına fiksasyon işlemi

Resim 3: Kontrol grubunda normal over yapıları

Resim 4: normal görünümde over yapısı ve over stroması

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

Resim 6: Yirmidört saat iskemi grubunda yıldızlarla gösterilen over stromasında yoğun hemoraji ve hemorajik nekroz, okla gösterilen alanda normal görünümlü folikül yapısı (Hematoksilen ve Eozin X40)

Resim:7 yıldızla gösterilen alanda yoğun foliküler hücre dejenerasyonu, okla gösterilen alanda hemorajik nekroz (Hematoksilen &Eozin x 400)

Resim 8: Yıldızla gösterilen alanda yoğun iltihabi hücre (nötrofil) birikimi. (Hematoksilen &Eozin x400)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : SCUBE1'in moleküler yapısı

Şekil 2: SCUBE1'in molekuler ve genetik dizilimleri

Şekil 3: Gruplara Göre Operasyon Süresi Dağılımı

Şekil 4: Gruplara Göre SCUBE1 Dağılımı

Şekil 5: Gruplara Göre Foliküler Hücre Dejenerasyonu

Şekil 6: Gruplara Göre İltihabi Hücre İnfiltrasyonu Dağılımı





## 1. ÖZET

**Giriş:** Over torsiyonu geç tanı alması halinde infertiliteye etkisi olan jinekolojik bir acildir. Tanı koymak için laboratuvar bulgularının yanı sıra fizik muayene bulguları ve görüntüleme yöntemleri kullanılmakta buna rağmen kesin tanı çoğu vakada operasyon sırasında koyulabilmektedir. Amacımız trombosit adhezyonunda yer alan iskemik bir belirteç olan SCUBE1' in erken ve geç biyokimyasal belirteç olarak olarak tanıdaki yerini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Bu randomize kontrollü deneysel çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu izni ile, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından yürütüldü. Sprague-Dawley cinsi toplam 18 adet dişi sıçan çalışmaya dahil edilerek üç gruba ayrıldı.

Grup 1: Bilateral over torsiyonu modeli yapılacak ve işlemden 8 saat sonra örnek toplanacak grup (n=6), Grup 2 (Sham grubu): Sadece laparotomi yapılacak ve işlemden 8 saat örnek toplanacak grup (n=6), Grup 3: Bilateral over torsiyonu modeli yapılacak ve işlemden 24 saat sonra örnek toplanacak grup (n=6). Her üç gruptan işlem sonrası kan örneği alındı. Bu örneklerde SCUBE1 düzeyi ölçüldü. Sıçanların over materyalleri ışık mikroskopunda histolojik olarak skorlandı. Histopatolojik bulgular ve SCUBE1 sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan sıçanların ağırlık ortalaması  $241,67 \pm 20,9g$ 'dır. 8 ve 24 saatlik sıçanların operasyon süresi Sham grubuna göre anlamlı olarak daha uzundur ( $p < 0,01$ ). 24 saatlik torsiyon grubunun SCUBE1 düzeyi ortalaması  $132,85 \pm 51,18$  ng/ml olup diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir ( $p < 0,01$ ). Işık mikroskopunda interstisyel ödem, hemoraji, vasküler konjesyon bulguları gruplar arası farklılık göstermezken, foliküler hücre dejenerasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu torsiyon gruplarında anlamlı derecede daha çok görülmüştür (sırasıyla  $p=0.002$  ve  $p=0,045$ ).

**Tartışma:** SCUBE1 düzeyi 24 saatlik torsiyon grubunda Sham grubuna ve 8 saatlik torsiyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup bu bulgu ilk 24 saatte SCUBE1'in klinikte over torsiyonu tanısı koymak için kullanılabileceğini işaret etmektedir.

**Sonuç:** SCUBE1 over torsiyonu tanısında faydalı bir belirteç olabilir. Klinik kullanımını için randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

## **ABSTRACT :**

**Introduction:** Ovarian torsion is a gynecological emergency that may effect infertility. Physical examination findings and imaging are used in diagnosis as well as laboratory tests but most of the cases are diagnosed during operation. SCUBE1 is a experimental marker of ischemia previously studied both in rat models and humans. In this study, using ovarian torsion model in rats, we aim to investigate the importance of SCUBE1 levels in ovarian torsion.

**Methods:** This randomized controlled study was held in İstanbul Education and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department in 18.11.2016 and 19.11.2016. 18 Sprague-Dawley rats were equally divided into 3 groups. Group 1 (n=6) underwent bilateral ovarian torsion model and ischemia of ovary lasting 8 hours. Group 2 (n=6) was Sham group and was only performed laparotomy procedure. Group 3 (n=6) was subjected to bilateral ovarian torsion model and ischemia lasting 24 hours. Blood samples were collected from all 3 groups after the operations and SCUBE1 levels were studied. Ovarian samples were collected and microscopic evaluation was performed. Correlation of SCUBE1 levels and histopathological findings were investigated.

**Results:** Mean weight of our rats were  $241,67 \pm 20,9$  g. Duration of operations in Group 1 and 3 were longer than group 2 with statistical significance ( $p < 0,01$ ). Mean SCUBE1 level of group 3 was  $132,85 \pm 51,18$  ng/ml and was statistically higher than other groups ( $p < 0,01$ ). Follicular degeneration and infiltration of inflammatory cells were statistically more common in group 1 and 3 ( $p = 0,002$  and  $p = 0,045$ , consequently) while there were no difference in interstitial edema, hemorrhage and vascular congestion between 3 groups.

**Discussion:** Mean SCUBE1 level was higher in group 1 and 3 with statistical significance which may suggest SCUBE1 can be used in diagnosing ovarian torsion in first 24 hours. Even though our histopathological findings were not statistically significant, they were not expected to effect our results since we investigate the value of SCUBE1 as an ischemic marker.

**Conclusion:** SCUBE1 may be useful in diagnosing ovarian torsion in first 24 hours. More randomized controlled studies are necessary in order to use it in clinical settings.

## 2.GİRİŞ

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

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

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

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

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

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

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

### **3.GENEL BİLGİLER**

#### **3.1 Over**

##### **3.1.1 Overin Anatomisi**

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

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

##### **3.1.2 Overin Histolojisi**

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

### 3.1.3 Overin Pelvik Komşulukları

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

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

### 3.1.4 Overin Bağları

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

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

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

### 3.1.5 Overin Damarsal Yapıları

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

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

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

### **3.1.6 Overin Sinirsel Yapıları**

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

### **3.1.7 Overin Embriyolojisi**

Overler üç hücreli yapıdan gelişim gösterir:

1-) Primordial germ hücreleri, yolk kesesi endodermi ve primer oogoniumların farklılaşması sonucu meydana gelirler.

2-) Granüloza hücrelerinde meydana gelen çölemik metaplazi.

3-) Gonadal çıkıntından köken alan mezenkimal hücreler (overyan stromanın kaynağını oluşturur).

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

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

### 3.1.8 Overin Fizyolojisi

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

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

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

#### 3.1.8.1 Oosit Maturasyonu ve Stromal Yapılar

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

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

Over stroması, interstisyel bağ dokusu ve kontraktil hücre gruplarını içermektedir. Bağ dokusu hücrelerinin temel görevi overe gerekli olan yapısal desteği sağlamaktır. İnterlökin-6 hücreler, teka hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşur ve gelişmekte olan folikülü çevreler. Teka hücreleri gonadotropinlerin uyarısı ile büyüme gösterir ve steroid üretimi için yağ depoları oluşur (37).

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



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

### 3.1.8.2 Overyan Steroidogenez

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3.1.8.3 Overde Folikülojeniz**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **3.1.8.4 Ovulasyon**

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

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

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

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

#### **3.1.8.5 Lüteal Faz**

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

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

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

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

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

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

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

### **3.1.8.6 Luteolizis**

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

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

### 3.2 Adneksiyal Torsiyon

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

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

Torsiyon sağ overde sol overe nazaran daha sık görülmektedir. İstanbul3:2 olarak bildirilmiştir. Bu durum Sol over komşuluğundaki sigmoid kolonun görece daha az hareketli ve sağ over komşuluğundaki çekum ve ileumun görece daha hareketli yapılar olmasından kaynaklanmaktadır.



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

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

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

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

### **3.2.1 Klinik Bulgular**

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

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

### 3.2.2 Fizik Muayene

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

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

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

### 3.2.3 Laboratuvar Tahlilleri

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

### 3.2.4 Görüntüleme Yöntemleri

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

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

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

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

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

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

### 3.2.5 Adneksiyal Torsiyonda Tedavi

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

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

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

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

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

### **3.2.6 Prepubertal Dönemde Adneksiyal Torsiyon**

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

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

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

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

### **3.2.7 Gebelerde Adneksiyal Torsiyon**

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

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

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

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

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

Cerrahi öncesi ve sonrası fetal kalp atımı değerlendirilmeli. Profilaktik tokolitik ilaç kullanımı konusunda bir uzlaşma yoktur. Hiperkoagülabilitate, uterus basısı ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) insuflasyonu sonucu oluşan karın içi basınç artışı gibi venöz göllenmeye neden olacak etmenler dolayısıyla preoperatif ve intraoperatif profilaktik heparin uygulaması önerilmektedir (86). İkitrimesterdeki hastalarda kistin nedeni korpus luteum kisti ise gebelik kaybının önlenmesi açısından hastaya progesteron desteği verilmelidir.

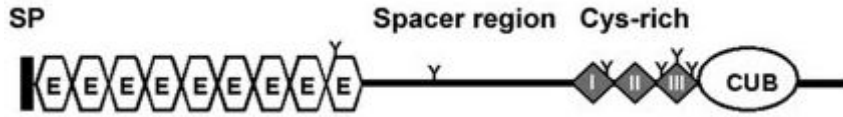
### **3.3 İskemik Hücre Hasarı**

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

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

### 3.4 SCUBE1

SCUBE1 (signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1) SCUBE gen ailesinin, yeni tanımlanmış bir üyesidir. Memelilerde SCUBE1'den SCUBE3'e kadar isimlendirilen üç farklı izoformu vardır. Bu genler, proteinin etkili yapısında en az beş tanımlanabilen motifte, 988 aminoasitle organize olmuş polipeptid molekülleri için kodlanmıştır. Bu protein N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. SCUBE1 salgılanabilen, erken embriyogenezis süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir (109).



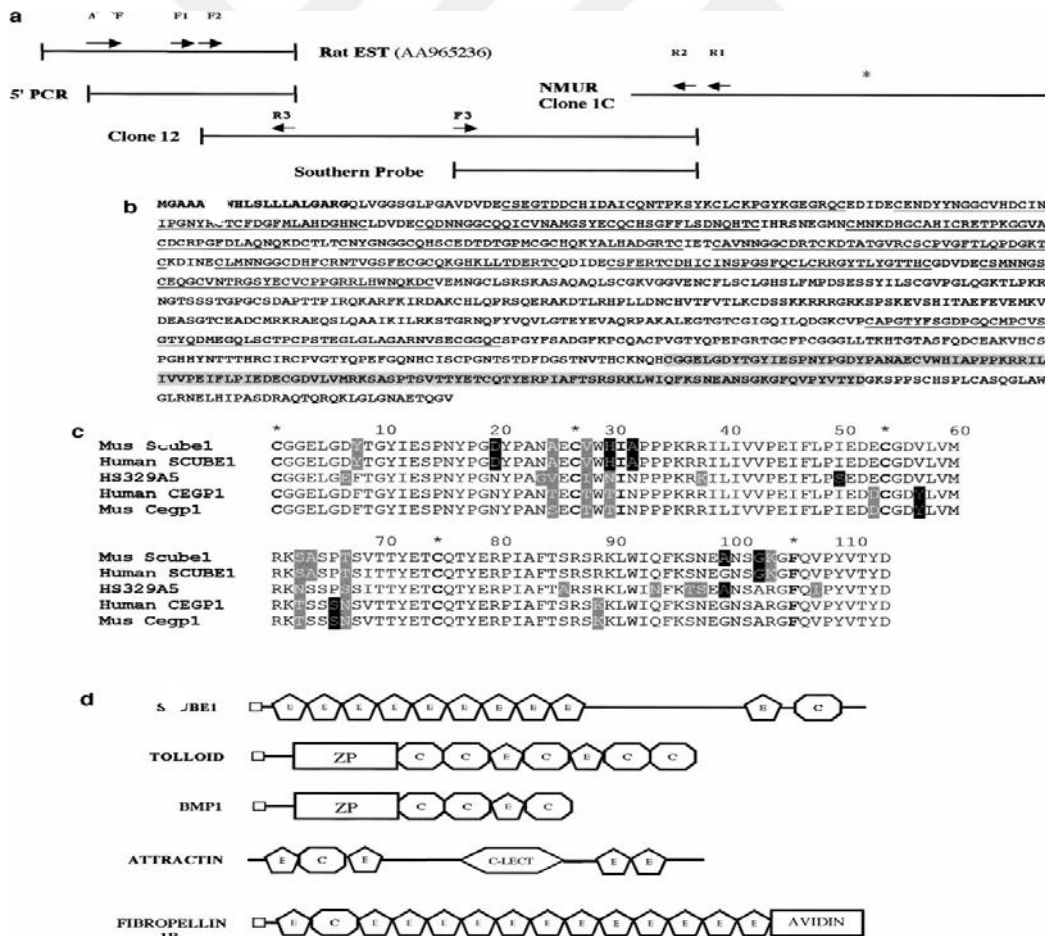
Şekil 1 : SCUBE1'in moleküler yapısı

Western blot analizinde trombositlerdeki SCUBE1'in moleküler kütlesi 135 kDa olarak gösterilmiştir (110). İn situ hibridizasyonla endotelde SCUBE1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda lokalize olarak bulunmuştur (111).

SCUBE1 genlerinin fare embriyogenezisi sırasında ekstremite tomurcukları, gonadlar, santral sinir sistemi, dijital mezenşim ve dermomyotom içeren dokuların gelişiminde predominant olarak salgılanarak bu dokuların gelişiminde önemli role sahip olabileceği gösterilmiştir (109).

SCUBE1 molekülleri, inaktif trombositlerde alfa granüller içinde depolanır, trombin aracılıklı uyarılan ve aktifleşen trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır (112). İnsanda immunohistokimyasal olarak immunreaktif sinyalde mikrovasküler endotel hücrelerinde zayıf bir şekilde gösterilirken trombositlerde organize trombus içinde fibrinden zengin alanlarda güçlü bir şekilde gösterilmiştir (111). Endotelde sentezlenen SCUBE1 trombus formasyonu esnasında fibrin pıhtısına hapsoldükten sonra dolaşımdan efektif olarak

kalkar. Trombin tarafından trombositler aktive edilirken P-selektinin yüzeyde ekspresyonu sonucunda SCUBE1'in de yüzeyde ekspresyonu gözlemlenir (109). Trombin trombositlerdeki SCUBE1'in total miktarının %50'sinin sekresyonunu indükler. Aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır. SCUBE1 trombosit adezyonunda fibrinojen, vWF ve fibronektini içeren ECM komponentinin proteinlerinden birisidir. SCUBE1'in aminoterminaldeki EGF benzeri tekrarlar ve karboksil CUB fragmanları glutatyon S- transferazla yapışkan etkileşime aracılık eder. Şekil 7'de SCUBE1'in rat ve insanlarda karşılaştırmalı açık dizilimleri gösterilmiştir (114). CUB alanı PDGF ailesinin iki yeni üyesi olarak tanımlanmış olup proteolitik ayrılmada gereklidir ve SCUBE1 sekrete edilir edilmez, proteolitik ayrılma için substrat olabilecektir. Amino ve karboksil uçlarının eklenmesi sırasıyla FLAG ve Myc ikili bir epitopuyla işaretlenmiş SCUBE1 HEK-293 T hücrelerinden eksprese edilir (110).



Şekil 2: SCUBE1'in molekuler ve genetik dizilimleri (109).



SCUBE1 başlıca trombositlerden derive olan matriks bağımlı veya çözünen formları trombosit-trombosit veya trombosit-matriks etkileşiminde adheziv bir rol oynayabileceği gösterilmiş olup, kardiyovasküler sistemde biyolojik olarak önemli yeni bir moleküldür (114). Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendrom ve akut iskemik inmedeki iskemik komplikasyonlardan sorumludur (103). Literatürde SCUBE1 ile yapılmış fazla çalışma yoktur. Dai ve ark. yaptığı çalışmada SCUBE1 proteinin akut koroner sendrom ve inmede semptomların başlangıcından en erken 6 saat sonra tespit edildiği pik değerleri başlangıçtan 36 saat - 60 saat olan ve başlangıçtan 96 saatten daha geç olmayan düşme olduğunu tespit etmişler, bu yüzden sensitiv olmadığı fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir markır olacağını belirtmişlerdir. Ancak kronik koroner arter hastalıklarında artmadığı bildirilmektedir (103).

İnsan SCUBE1'i 22q13.3 de D22S1179 ve D22S282 arasında pozisyonlandırılmış, fare SCUBE1'in santral sinir sistem gelişiminde eksprese olduğu ve EGF motif-containing geniyle kanser progresyonu arasında ilişki araştırılmıştır. Bazı serilerde 22q kromozomunun delesyonu gösterildi ve bu bölgede bu SCUBE1'in görevi onaylandı (113).

#### 4. AMAÇLAR

Over Torsiyonu folikül kaybına neden olan ve gecikildiğinde organ kaybına neden olabilen, tanısı günümüzde hala net koyulamayıp ancak klinik bulgularla şüphelenilen jinekolojik bir acildir. Over torsiyonunda erken tanı koyulabilmesi amacı ile çalışılabilecek biyokimyasal birer marker olarak SCUBE1 değerlerinin ölçülmesi ve bu değerlerin over torsiyonunun erken ve geç dönemlerindeki değişikliklerinin tespit etmek ve bu sayede torsiyonun akut evresinde tanıya yardımcı bir marker olabilirliğini belirlemektir.



## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü deneysel çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu'nun 15.08.2016 tarihli ve 090.2016.mar protokol kodlu kararı doğrultusunda onay almış ve çalışma etik kurallara uygun olarak İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından yürütülmüştür. Çalışmanın deney aşaması 18.11.2016 ve 19.11.2016 tarihlerinde Marmara Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAMER)'de gerçekleştirildi.

Giderler için gerekli destek İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından sağlandı. Deney sonunda çıkartılan dokuların histopatolojisi Doç. Dr. Ahmet MİDİ , SCUBE1 değerleri ise Uzm. Bio. Huri Dedeakay tarafından çalışıldı.

### 5.1 Sıçanların Temini ve Bakımı

Marmara Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAMER)' den elde edilen 16 haftalık, 230-270 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi toplam 18 adet dişi sıçan çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen sıçanlar, üç gruba ayrılarak her grupta altı sıçan olacak şekilde ayrıldı (ayrım <http://www.randomisation.com> önerileri doğrultusunda yapıldı).

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

### 5.2 Anestezi işlemi

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

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

### 5.3 Deney grupları

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

Grup 1 ve Grup 3: Bu gruplarda ki sıçanların bilateral overleri önce distal uçtan 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür ile bağlandı. Sonra proksimal uçtan 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür malzeme ile damarsal yapılar bağlandı. Torsiyon modeli uygulanan her iki over 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütür ile batın yan duvarına fikse edildi. Batın içi kanama olmadığı izlenmesi sonrasında batın tabakalarının birbirine yaklaştırılması için iki ile üç adet sütür konuldu. Subkutan 3-5cc serum fizyolojik enjeksiyonu yapılarak postoperatif hidrasyon sağlandı. Kafesine alınıp yan yatırılarak solunum yolu açık tutulan sıçanların anesteziden uyanması beklendi. Bu esnada sıçanların tepkileri gözlemlendi.

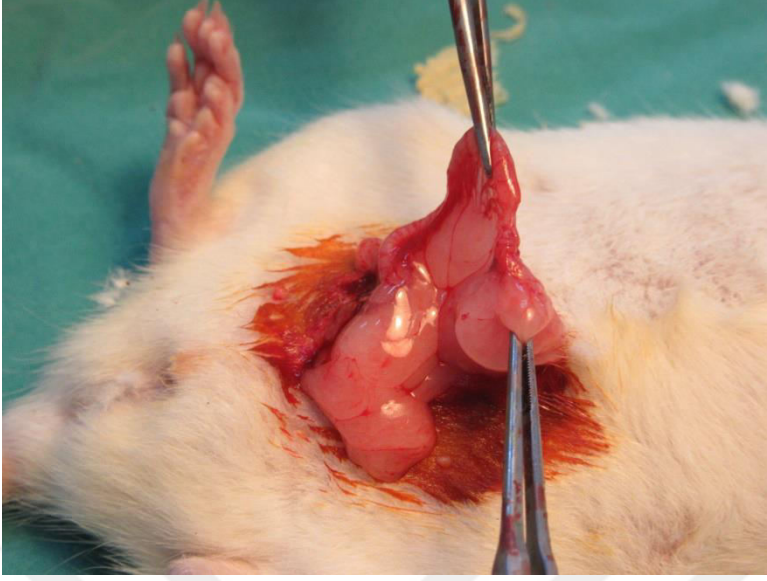
Grup 2 (Sham grubu): Bu gruptaki sıçanların batın içi kanamalarının olmadığı izlenmesi sonrasında batın tabakalarının birbirine yaklaştırılması için iki ile üç adet sütür konuldu. Subkutan 3-5cc serum fizyolojik enjeksiyonu yapılarak postoperatif hidrasyon sağlandı. Kafesine alınıp yan yatırılarak solunum yolu açık tutulan sıçanların anesteziden uyanması beklendi. Bu esnada sıçanların tepkileri gözlemlendi.

İşlemden 8 saat sonra, Grup 1 ve Grup 2' deki sıçanlardan tekrar juguler bölgeden 1 ml kan örneği alındı. Grup 1' deki anestezi altındaki sıçanların batınına konulan yaklaştırma sütürleri alınarak overlere ulaşıldı ve bağlama yapılan uçlardan adneksiyal yapılar çıkarılarak histopatolojik incelemeye alınmak üzere taze olarak hazırlanmış formalin (%10 formaldehit) çözeltisine konuldu. . Grup 2' deki anestezi altındaki sıçanların batınına konulan yaklaştırma sütürleri alınarak overlere ulaşıldı ve adneksiyal yapılar çıkarılarak histopatolojik incelemeye alınmak üzere taze olarak hazırlanmış formalin (%10 formaldehit) çözeltisine konuldu. Grup 1 ve Grup 2' deki sıçanlara akabinde ötenazi uygulandı.

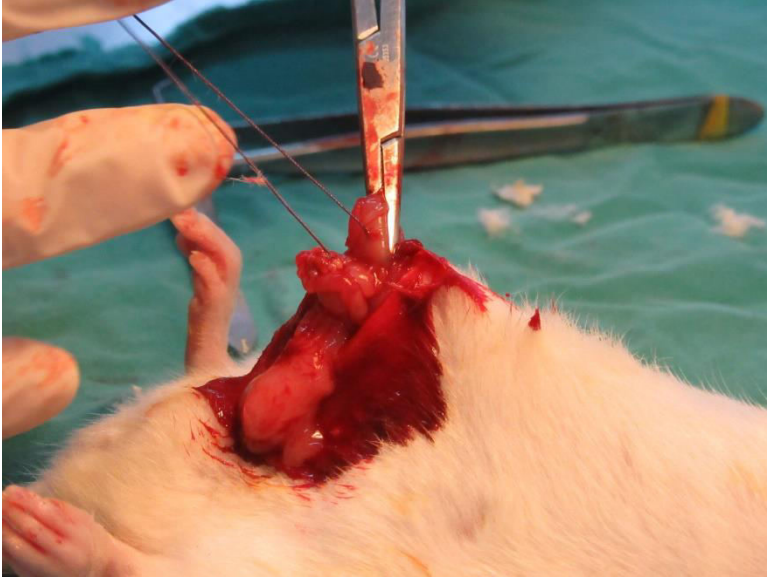
İşlemden 24 saat sonra Grup 3' deki sıçanlardan tekrar juguler bölgeden 1 ml kan örneği alındı. Grup 3' deki anestezi altındaki sıçanların batınına konulan yaklaştırma sütürleri

alınarak overlere ulaşıldı ve bağlama yapılan uçlardan adneksiyal yapılar çıkarılarak histopatolojik incelemeye alınmak üzere taze olarak hazırlanmış formalin (%10 formaldehit) çözeltilisine konuldu. Grup 3' deki sıçanlara akabinde ötenazi uygulandı. (2, 3, 4).





Resim 1: Median insizyon sonrası uterus ve over diseksiyonu



Resim 2: Torsiyon modeli uygulanan overin 3/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon Ltd. İstanbul) sütün ile batın yan duvarına fiksasyon işlemi

#### **5.4 Histopatolojik Değerlendirme**

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

Öncelikle dehidratasyon ve sonrasında şeffaflaştırma işlemi yapıldı. Dokular %60'dan %95'e artan etil alkol serilerinden 30'ar dakika süreyle geçirildi. Dokuların büzülmeden sudan kurtarılması sağlandı. Ardından dokuların alkolden kurtarılması ve şeffaflaştırılması için 45'er dakika süreyle iki ayrı şalede ksilolde bekletildi. Sonrasında dokular parafin ile sertleştirme işlemi için 58 – 60 °C sıcaklıktaki parafin içinde 2 saat bekletildi. Daha sonra buradan alınarak parafin blokların içerisine gömme işlemi yapıldı.

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

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

## 5.5 Biyokimyasal Değerlendirme

### Gereçler:

- Santrifüj (Nüve NF1200, Nüve NF1200R)
- Distile su cihazı (Nüve Water Distiller-ND112)
- Vorteks (BioCote Voortex Mixer SA8, bibby scientific, UK)
- Orbital karıştırıcı (Biosan, OS-20, EU)
- Etüv (Nüve Cooled Incubator, ES120)
- Manyetik karıştırıcı (Stuart heat stir, CB162, bibby scientific, UK)
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick Scientific. C54285 model)
- ELISA okuyucusu (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA)
- ELISA yıkayıcısı (Thermo Scientific WellWash microplate washer, 2011-08, USA)
- Pipet (1000, 500, 200, 100, 10 uL'lik; Gilson)
- 8'li multipipet
- Pipet uçları (1000, 200, 100, 10 uL'lik)

### Elisa kitleri:

- Rat SCUBE1 ELISA kiti (Bioassay Tecnology Lab, Cat no: E3142Ra)

### Test Protokolü:

Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısına getirildi. 6 adet standart; kitin içersinden çıkan 480 ng/ml lik stok standartın seri dilüsyonu ile elde edildi. Antikor ile kaplı mikroplak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 50 'ser µl eklendi. Ardından standartların üzerlerine 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Standartlar mikroplağa pipetlendikten sonra sırasıyla serum örnekleri, her bir kuyucuğa 40 µl olacak şekilde pipetlendi. Serum örneklerinin üzerlerine sırasıyla 10 µl SCUBE1-Antibody ve 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kit içerisinde bulunan 30X lik yıkama solusyonu hazırlandıktan sonra, ELISA plate yıkayıcıda 350 µl de 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 50 'ser µl Chromogen Solution A ve Chromogen Solution B pipetlendi. 10 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl Stop Solusyon eklendi. Mikroplak 10 dakika içerisinde 450 nm absorbandsda okundu.



### **Hesaplama:**

Standartların absorpsiyonu belirlenerek x ekseninde absorpsiyon, y ekseninde konsantrasyon olacak şekilde lin-lin grafik elde edilip sonuçlar ng/ml şeklinde ifade edildi.

### **5.6 Verilerin Analizi**

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,01$  ve  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## 6. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 18 sıçan ile ilgili tanımlayıcı özellikler tablo 1 'de özetlenmiştir.

**Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı**

	<b>n</b>	<b>Min-Mak (Medyan)</b>	<b>Ort±Ss</b>
<i>Ağırlık</i>	18	200-280 (245)	241,67±20,93
<i>Operasyon Süresi 1</i>	18	8-16 (12,50)	12,44±2,48
<i>Operasyon Süresi 2</i>	12	11-15 (13)	12,92±1,08
<i>SCUBE1</i>	18	29,60-214,03 (76,74)	85,26±47,48
		<b>n</b>	<b>%</b>
<i>İnterstisyel Ödem</i>	0	6	33,3
	1	9	50,0
	2	3	16,7
<i>Vasküler Konjesyon</i>	0	1	5,6
	1	7	38,9
	2	5	27,8
	3	5	27,8
<i>Hemoraji</i>	0	2	11,1
	1	7	38,9
	2	3	16,7
	3	6	33,3
<i>Foliküler Hücre Dejenerasyonu</i>	0	11	61,1
	1	2	11,1
	2	2	11,1
	3	3	16,7
<i>İltihabi Hücre İnfiltrasyonu</i>	0	5	27,8
	1	7	38,9
	2	4	22,2
	3	2	11,1

Gruplara göre sıçanların ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). (tablo 2)

**Tablo 2: Gruplar Arası Karşılaştırma**

<i>Grup</i>	<i>Ağırlık</i>			<i>p</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>Medyan</i>	<i>Min-Mak</i>	
<b>Sham</b>	239,17±29,73	240	200-280	<b>0,559</b>
<b>8. Saat</b>	249,17±12,81	250	230-265	
<b>24. Saat</b>	236,67±18,35	235	215-260	

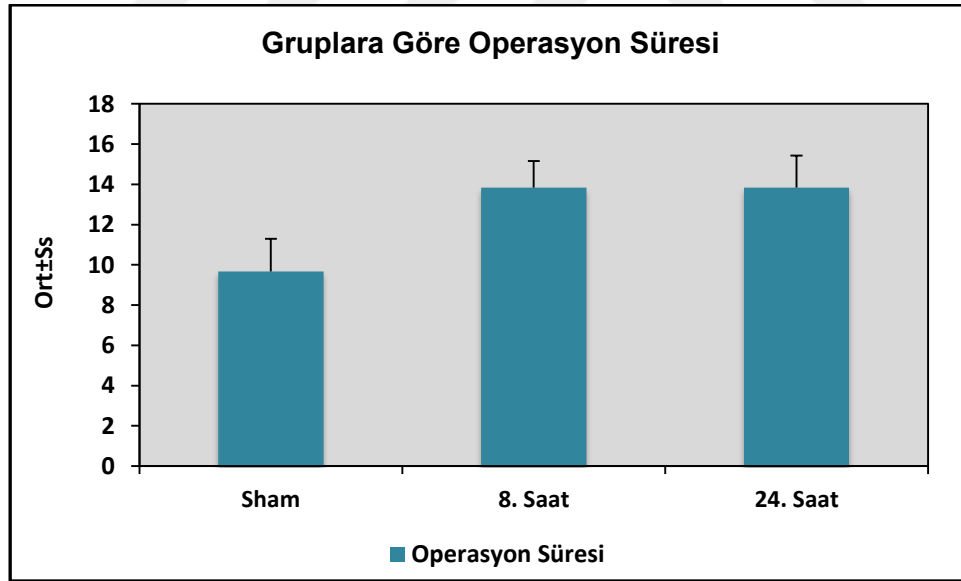
*Kruskal-Wallis Test*

Gruplara göre sıçanların operasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Sham grubu sıçanların operasyon süresi, 8. saat ve 24. saatteki sıçanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,005$ ;  $p=0,006$ ;  $p<0,01$ ). 8. Saat grubu sıçanlar ile 24. saat grubu sıçanlar arasında operasyon süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,933$ ;  $p>0,05$ ). (tablo 3 ve şekil 3)

**Tablo 3: Gruplar Arası Operasyon Sürelerinin Karşılaştırması**

Grup	Operasyon Süresi			P
	Ort±Ss	Medyan	Min-Mak	
Sham	9,67±1,63	9,5	8-12	<b>0,002**</b>
8. Saat	13,83±1,33	14	12-16	
24. Saat	13,83±1,6	14	12-16	

*Kruskal-Wallis Test*      **\*\*p<0,01**



**Şekil 3: Gruplara Göre Operasyon Süresi Dağılımı**

## 6.1 Biyokimyasal Bulgular

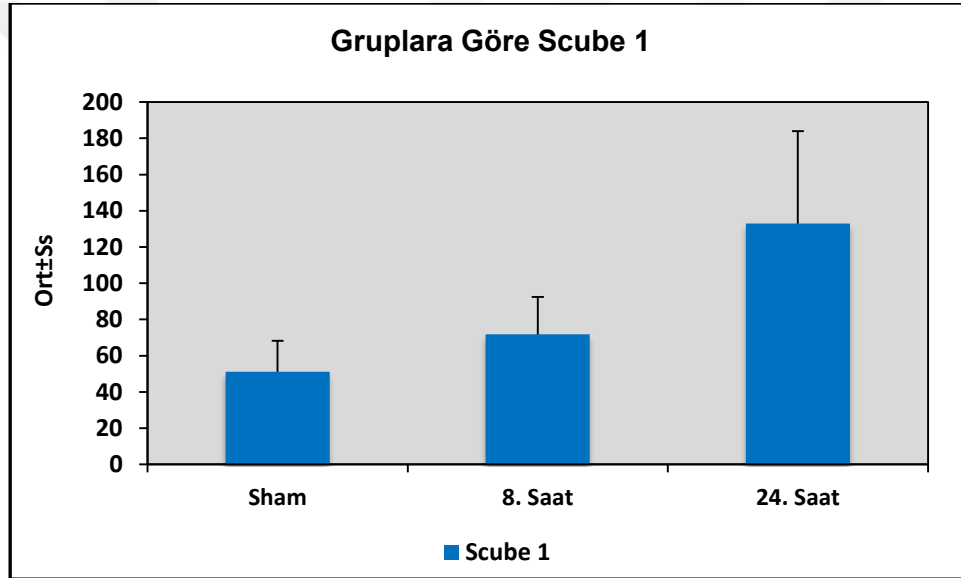
Gruplara göre sıçanların SCUBE1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). 24. saat grubu sıçanların SCUBE1 değeri, Sham ve 8. saat grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Mann Whitney U,  $p=0,004$ ;  $p=0,016$ ;

p<0,05). Sham grubu sıçanlar ile 8. saat grubu sıçanlar arasında SCUBE1 değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mann Whitney U, p=0,150; p>0,05). Her grup için SCUBE1 düzeyleri tablo 4 ve şekil 4’te görülmektedir.

**Tablo 4: Gruplar Arası SCUBE1 Ölçümlerinin Karşılaştırması**

Grup	SCUBE1			P
	Ort±Ss	Medyan	Min-Mak	
Sham	51,12±17,04	51,1	29,60-77,91	<b>0,001**</b>
8. Saat	71,83±20,53	72	47,90-106,45	
24. Saat	132,85±51,18	119,4	87,80-214,03	

Kruskal-Wallis Test \*\*p<0,01



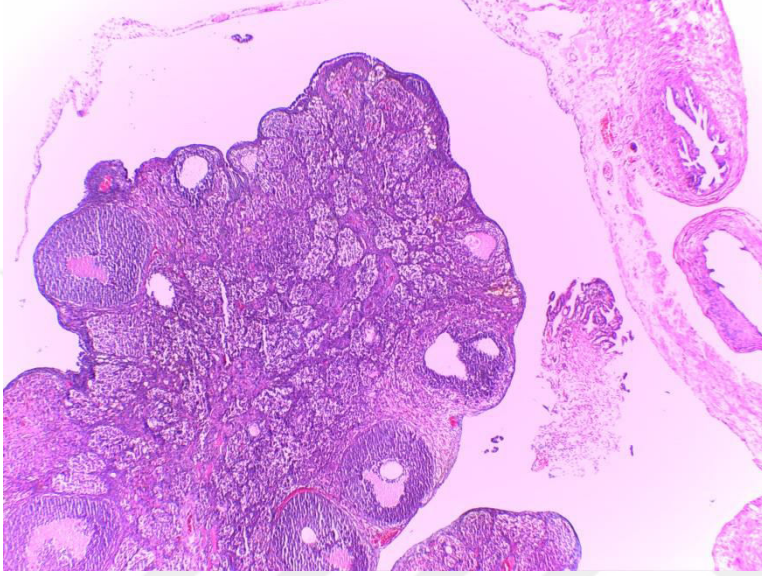
**Şekil 4: Gruplara Göre SCUBE1 Dağılımı**

## 6.2 Işık mikroskopu bulguları

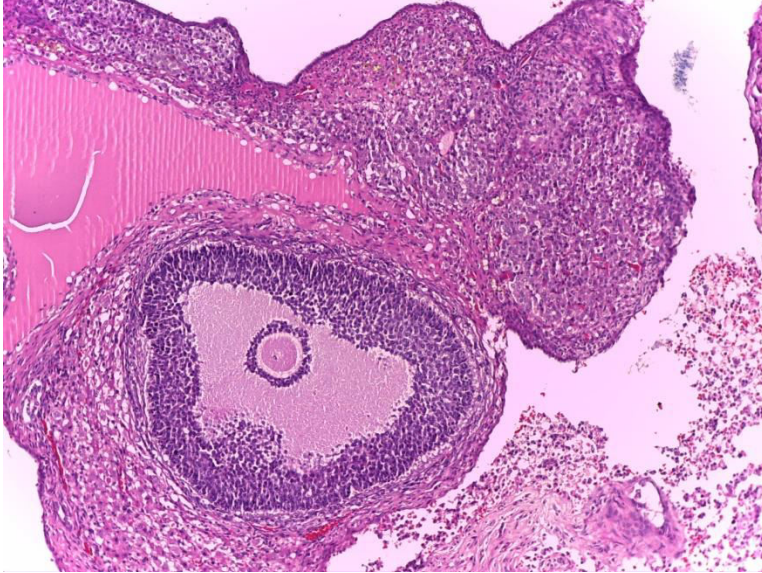
Sham grubunda yapılan kesitlerde over dokusu en distan germinal epitelin tek katlı kübik epitel tabakası ile örtülü olarak izlendi. Germinal epitelin altında kollajen ipliklerinin oluşturduğu sıkı bağ dokusu yapıları gözlemlendi. Kollajen ve retiküler liflerden zengin iç biçimli hücreler tunika albuginedan parankim içerisine düzenli ve ince bağ dokusu bantları halinde uzanım göstermekteydi. Resim 3 ve 4’te örnek bir histopatolojik kesit görülmektedir.

Korteks stroması içerisine, çeşitli gelişme ve gerileme aşamalarında bulunan, over follikülleri yerleşmiş olarak izlendi. Ayrıca stroma içinde folliküller arasında yerleşmiş epitelooid karakterdeki interstisyel hücrelerin meydana getirdiği teka kılıfı düzgün olarak

izlendi. Foliküllerin çevresinde yer alan çok katlı kübik epitel yapısına sahip eozinofilik sitoplazmalı granüloza hücreleri izlendi. Over stroması genel olarak düzgün bir yapılanma içerisinde temayül edip hafif derecede interstisyel ödem bulguları göstermektedir. Over medullasında nörovasküler yapılar normal olarak gözlemlendi.

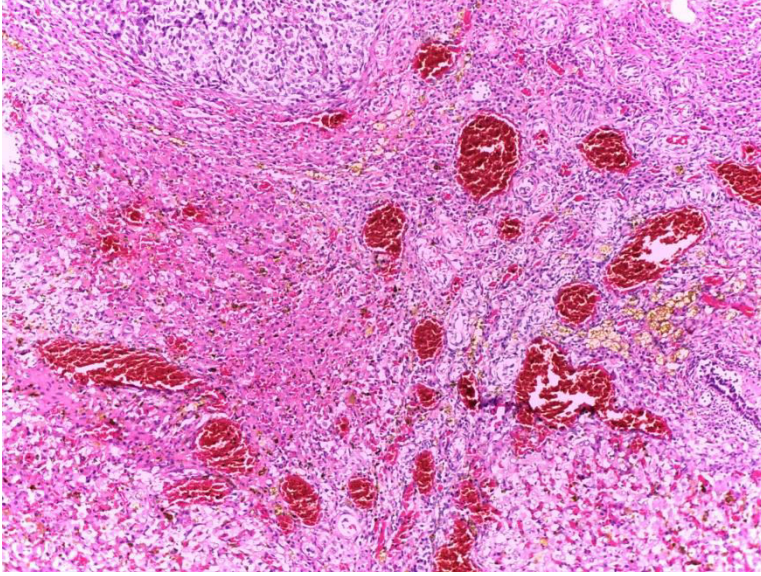


Resim 3: Kontrol grubunda normal over yapıları



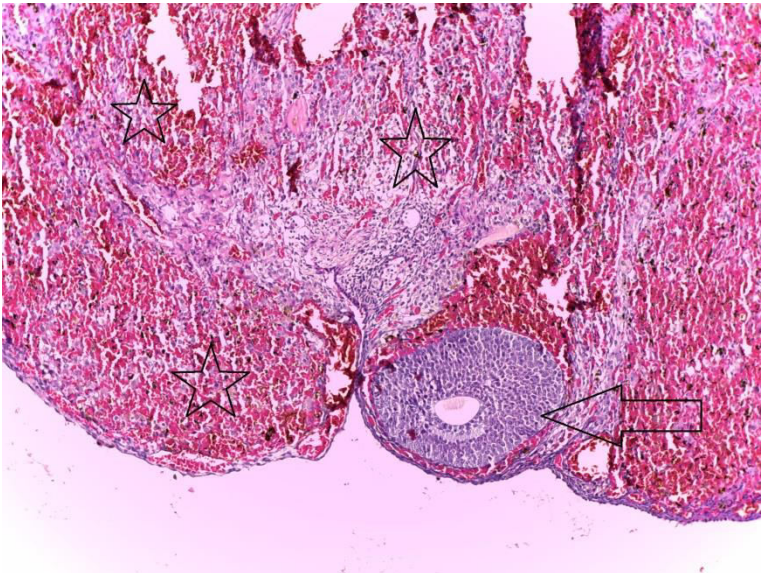
Resim 4: normal görünümde over yapısı ve over stroması

Sekiz saatlik torsiyon uygulanan grupta hafif folliküler hücre dejenerasyonu ve interstisyel ödem izlendi. Bunun yanı sıra belirgin konjesyon bulguları da saptandı. Resim 5'te örnek bir histopatolojik kesit görülmektedir.



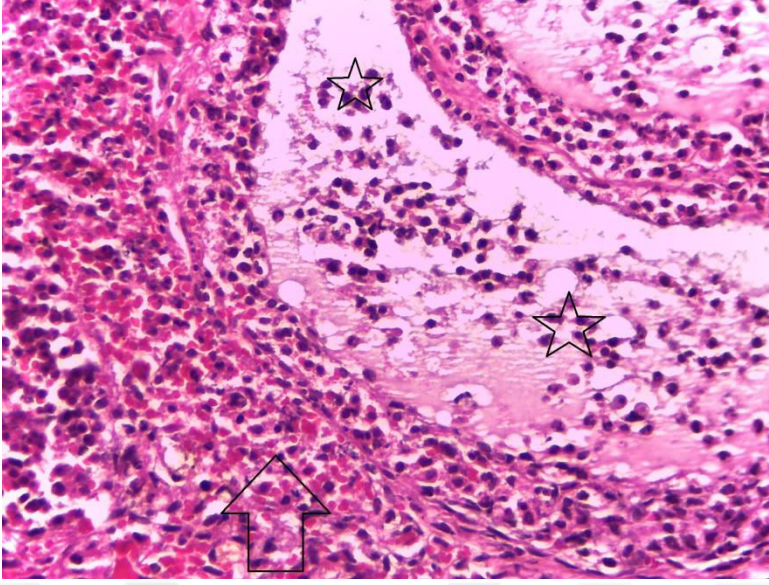
Resim 5: Sekiz saat iskemi grubunda vasküler yapılarda orta düzeyde konjesyon

Yirmidört saatlik torsiyon uygulanan grupta folliküler hücrelerde orta derecede dejenerasyon ve kısmen hafif olmak üzere orta derece interstisyel ödem izlenirken konjesyon ve stromal hemoraji bulguları da saptandı. Resim 6'da örnek bir histopatolojik kesit görülmektedir.



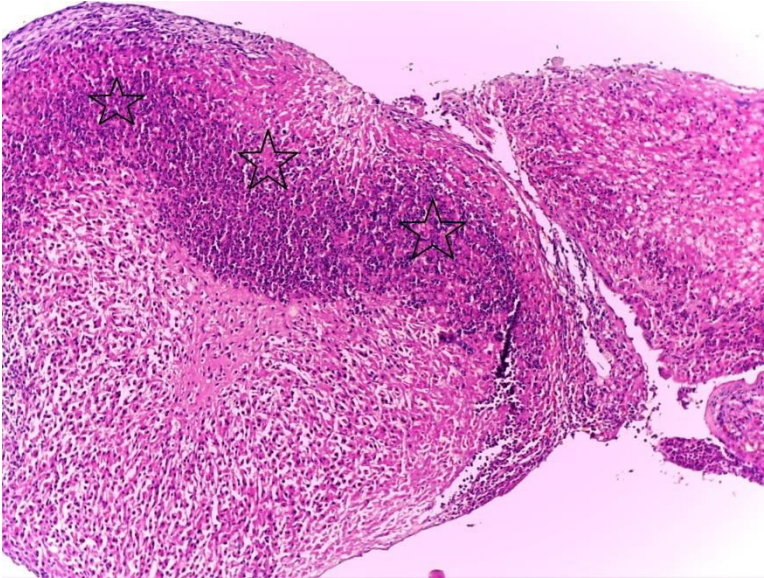
Resim 6: Yirmidört saat iskemi grubunda yıldızlarla gösterilen over stromasında yoğun hemoraji ve hemorajik nekroz, okla gösterilen alanda normal görünümlü folikül yapısı (Hematoksilen ve Eozin X40)

Yirmidört saat iskemi grubunda yoğun foliküler dejenerasyon ve hemorajik nekroz bulguları saptandı.



Resim:7 yıldızla gösterilen alanda yoğun foliküler hücre dejenerasyonu, okla gösterilen alanda hemorajik nekroz (Hematoksilen &Eozin x 400)

Yirmidört saatlik torsiyon grubuna ait over kesitlerinde yoğun iltihabi hücre birikimine rastlandı.



Resim 8: Yıldızla gösterilen alanda yoğun iltihabi hücre (nötrofil) birikimi. (Hematoksilen &Eozin x400)

Gruplara göre sıçanların interstisyel ödem düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 5)

**Tablo 5: Gruplar Arası İnterstisyel Ödeme Karşılaştırmaları**

	Sham	8. Saat	24. Saat	<i>p</i>	
<i>İnterstisyel Ödem</i>	<i>Yok</i>	4 (66,7)	0 (0)	2 (33,3)	
	<i>+</i>	1 (16,7)	5 (83,3)	3 (50)	
	<i>++</i>	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	
	<i>Ort±Ss</i>				
	<i>(medyan)</i>	0,50±0,84 (0)	1,17±0,41 (1)	0,83±0,75 (1)	
	<i>Min-mak</i>	0-2	1-2	0-2	<b>0,185</b>

*Kruskal-Wallis Test*

Gruplara göre sıçanların Vasküler Konjesyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 6)

**Tablo 6: Gruplar Arası Vasküler Konjesyon Karşılaştırmaları**

	Sham	8. Saat	24. Saat	<i>p</i>	
<i>Vasküler Konjesyo n</i>	<i>Yok</i>	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	
	<i>1</i>	3 (50)	2 (33,3)	2 (33,3)	
	<i>2</i>	1 (16,7)	1 (16,7)	3 (50)	
	<i>3</i>	1 (16,7)	3 (50)	1 (16,7)	
	<i>Ort±Ss</i>		2,17±0,98		
	<i>(medyan)</i>	1,33±1,03 (1)	(2,5)	1,83±0,75 (2)	<b>0,336</b>
	<i>Min-mak</i>	0-3	1-3	1-3	

*Kruskal-Wallis Test*

Gruplara göre sıçanların Hemoraji düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7: Gruplar Arası Hemoraji Karşılaştırmaları**

	Sham	8. Saat	24. Saat	<i>p</i>	
<i>Hemoraji</i>	<i>Yok</i>	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
	<i>1</i>	2 (33,3)	2 (33,3)	3 (50)	
	<i>2</i>	1 (16,7)	2 (33,3)	0 (0)	
	<i>3</i>	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50)	
	<i>Ort±Ss</i>				
	<i>(medyan)</i>	1,17±1,17 (1)	2±0,89 (2)	2±1,1 (2)	<b>0,342</b>
	<i>Min-mak</i>	0-3	1-3	1-3	

*Kruskal-Wallis Test*

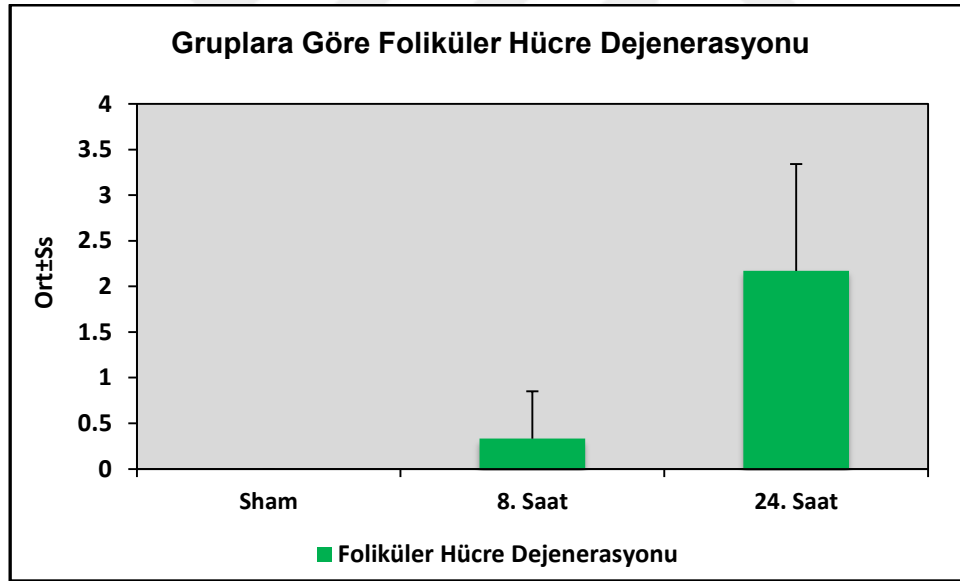


Gruplara göre sıçanların Foliküler hücre dejenerasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; 24. saat grubu sıçanların foliküler hücre dejenerasyonu, sham ve 8. saat grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,007$ ;  $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ). Sham ve 8. saat grubu sıçanlar arasında foliküler hücre dejenerasyonu düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,138$ ;  $p>0,05$ ). (Tablo 8 ve Şekil 5)

**Tablo 8: Gruplar Arası Foliküler Hücre Dejenerasyonu Karşılaştırmaları**

		Sham	8. Saat	24. Saat	<i>p</i>
<i>Foliküler Hücre Dejenerasyonu</i>	<i>Yok</i>	6 (100)	4 (66,7)	1 (16,7)	
	<i>1</i>	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	
	<i>2</i>	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	
	<i>3</i>	0 (0)	0 (0)	3 (50)	
	<i>Ort±Ss</i>			2,17±1,17	
	<i>(medyan)</i>	0±0 (0)	0,33±0,52 (0)	(2,5)	<b>0,002*</b>
<i>Min-mak</i>	0-0	0-1	0-3	*	

*Kruskal-Wallis Test* \*\* $p<0,01$



**Şekil 5: Gruplara Göre Foliküler Hücre Dejenerasyonu**

Gruplara göre sıçanların iltihabi hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaktadır ( $p=0,045$ ;  $p<0,05$ ); Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; 24. saat grubu sıçanların iltihabi hücre infiltrasyonu, sham grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,030$ ;  $p<0,05$ ). Diğer gruplar arasında bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 9 ve Şekil 6)

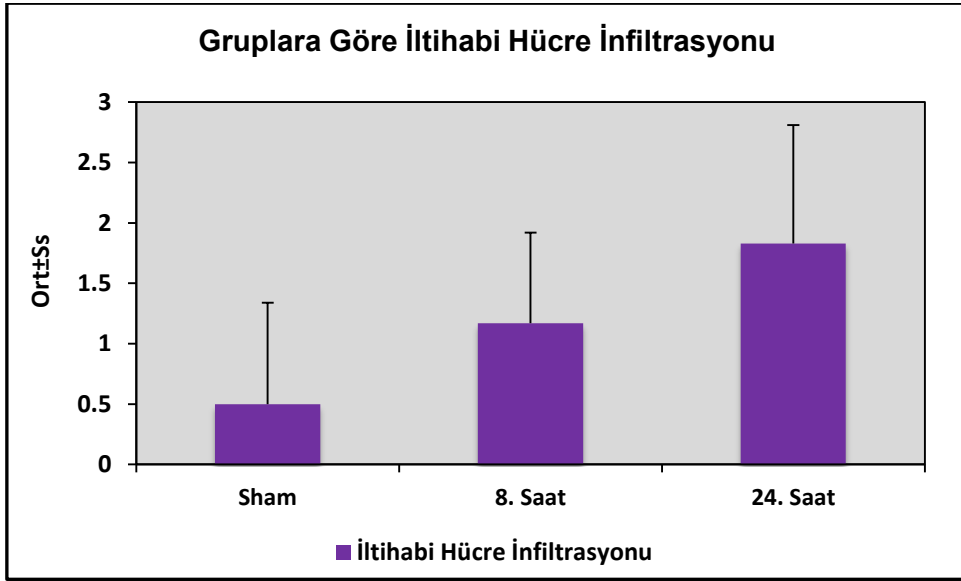
**Tablo 9: Gruplar Arası İltihabi Hücre İnfiltrasyonu Karşılaştırmaları**

	Sham	8. Saat	24. Saat
<i>Yok</i>	4 (66,7)	1 (16,7)	0 (0)
<i>1</i>	1 (16,7)	3 (50)	3 (50)
<i>2</i>	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)
<i>3</i>	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)
<b>İltihabi Hücre İnfiltrasyonu</b>			
<i>Ort±Ss</i>			1,83±0,98
<i>(medyan)</i>	0,5±0,84 (0)	1,17±0,75 (1)	(1,5)
<i>Min-mak</i>	0-2	0-2	1-3

Kruskal-Wallis Test

\* $p < 0,05$

**0,045\***



**Şekil 6: Gruplara Göre İltihabi Hücre İnfiltrasyonu Dağılımı**

## 7. TARTIŞMA

Over torsiyonu günümüzde halen kesin tanı yöntemi bulunamamış jinekolojik bir acildir. Tanı için kullanılabilir radyolojik belirteçler ve laboratuvar parametreleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Sıklıkla reproduktif dönem kadınlarında görüldüğünden temel amaç ovaryan doku kaybını önlemek ve fertilitiyi korumaktır. Yine ovaryan folikül kaybını önlemek için kullanılabilir tedavi yöntemleri deneysel hayvan modelleri oluşturularak araştırılmaktadır.

Over torsiyonu tanısını erken dönemde koyabilmek için bazı serum belirteçleri incelenmiştir. (3). IL-6, interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) ve e-selektin üzerinde en çok çalışılan belirteçler olup IL-6'nın over torsiyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu konunun incelendiği çalışmalarda IL-6 seviyelerinin 10.2 pg/mL'den daha yüksek tespit edilmesi durumunda, tanının over torsiyonu olma ihtimali 16 kat arttığı görülmektedir (12, 19).

Tobiame ve arkadaşları over torsiyonunda başka bir inflamasyon belirteci olan CRP'yi retrospektif olarak incelemiştir (23). İntraoperatif torsiyon varlığı saptanan vakalar histopatolojik bulgularına göre sınıflandırılmıştır. Bulgular nekroz izlenen, konjesyon izlenen ve normal histolojiye sahip olarak üç gruba ayrılmıştır. Hastaların CRP düzeyleri ile bulgular karşılaştırılarak CRP'nin over torsiyonuna %22 duyarlılık ve %85 özgüllük ile tespit edebildiği gösterilmiştir (23).

Bakacak ve arkadaşlarının çalışmamıza benzer şekilde sıçanlar üzerinde yaptığı deneysel over torsiyonu çalışmasında hs-CRP seviyelerinin, torsiyonun erken dönemini öngörmedeki gücü incelenmiştir(24). 2 gruba ayrılan toplam 18 sekiz sıçan üzerinde yapılan çalışmada gruplardan biri kontrol grubu olarak alınmış, diğer gruba 2 saat iskemi sonucunda torsiyon modeli oluşturulmuştur. Gruplar arasında hs-CRP değişimi ve histopatolojik değişiklikler kıyaslanmış, torsiyon grubunda hs-CRP artışı istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür.

T. Aran ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada over torsiyonunda serum İMA'nın bir marker olarak değeri araştırılmış, yükselmiş serum İMA değerlerinin over torsiyonunda erken tanı için yol gösterici bir marker olabileceği tespit edilmiştir. Üç saat iskemi sıçan modeli ile sham grubunun kıyaslandığı çalışmada operasyon öncesi ve sonrası serum İMA değerlerine bakılmıştır. Her iki grupta operasyon öncesi değerler benzer bulunurken, operasyon sonrası İMA değerleri torsiyon grubunda ve kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilirken, iki grup arasındaki postoperatif İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (107).

Güven ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanan, akut pelvik ağrı ile başvuran 34 hastadan ve 40 kontrol grubundan oluşan klinik çalışmada, İMA ile birlikte diğer serum oksidatif stres markerları olan malondialdehide, (MDA), total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) ve oxidative stress index (OSI) düzeyleri değerlendirilmiştir. Laparoskopi ile over torsiyonu olduğu kanıtlanan hastada (n:20) çalışılan markerlardan MDA, TOS ve İMA, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş, bunun yanında TAS, TOS, OSI değerlerinin ise over torsiyonu olmayan grupta (n:14) kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Over torsiyonu saptanan hastaların TAS ve OSI değerleri, over torsiyonu saptanmayan hastaların TAS ve OSI değerlerinden düşük bulunmuştur. Sadece İMA düzeyleri torsiyon saptanan ve torsiyon saptanmayan çalışma grubunda ayırt edici olmuştur. Over torsiyonu olan hastaların operasyona alındığındaki İMA değerinin karakteristik eğrisindeki en iyi İMA değeri 0.7045 ABSU olarak %90 sensitif ve %92.31 spesifik olarak saptanmıştır (108).

Biz de çalışmamızda akut iskemik durumlara cevap olarak platelet aktivasyon ve agregasyonuna bağlı olarak artan SCUBE1'in over torsiyon tanısında kullanılabilir bir belirteç olup olmayacağını araştırdık. Çalışmamızda 24. saat grubu sıçanların SCUBE1 değeri, Sham ve 8. saat grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

SCUBE1 akut iskemik durumlarda platelet aktivasyon ve agregasyonuna cevap olarak yükselen bir platelet endotelyal adhezyon molekülüdür. Akut iskemik durumlara cevabını araştıran çalışmalar mevcuttur. Dai ve arkadaşlarının iskemik inmesi olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada en erken, ilk 6 saate aldığı plazma numunelerinde SCUBE1 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmiştir(103). Türkmen ve arkadaşlarının 2015 tarihli çalışmasında iskemik inmeden ilk 1 saaten itibaren SCUBE1 düzeylerinin anlamlı olarak artmakta olduğu tespit edilmiştir(104). Başka bir iskemik durum olan mezenter iskemi ile ilgili Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 6 saate SCUBE1 düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir(105). Her iki çalışma da 6. saate iskemik belirteç olarak SCUBE1'in kullanılabilirliğini işaret etse de, çalışmamızda ilk 6 saate yükselme eğiliminde olan SCUBE1 seviyelerinin erken tanı koymak için yeterli bulunmadığı görülmektedir. Ancak daha geniş bir sıçan popülasyonunda veya insan üzerinde yapılan çalışmalarla klinik olarak kullanılabilir bir seviyenin tespiti mümkün olabilir. Araştırmamızda anlamlı olarak yükselen 24. saat SCUBE1 seviyeleri klinikte over torsiyonu tanısını ilk 24 saate koydurmak için anlamlı bir veri olabileceğini düşünüyoruz.

Torsiyonun derecesi ve süresi hastalığın yönetiminde ve prognozunda önemli bir yer tutmaktadır (14). Yapılan bir çalışmada, torsiyon oluşumundan 24 saat sonrasında dahi over

dokusunun canlılığı sürmekte iken 36. saatten itibaren nekrozun başladığı tespit edilmiştir (14). Ancak, eldeki veriler doğrultusunda nekrozun meydana gelmesi için ne kadar süreyle hangi derecede torsiyona maruz kalması gerektiği konusunda kesin verilere ulaşılamamaktadır (114, 113). Çalışmamızda da 24 saatlik torsiyon grubundaki bazı vakalarda hemorajik nekroz saptanmıştır.

## 8.SONUÇ

Over torsiyonu tanısında akut dönemde kullanılabilir kesin bir labaratuvar parametresi mevcut değildir. Bu nedenle deneysel hayvan modelleri oluşturularak çeşitli markerlar saptanmaya çalışılmıştır.

SCUBE1 düzeyi 24 saatlik torsiyon grubunda Sham grubuna ve 8 saatlik torsiyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup bu bulgu SCUBE1'in over torsiyonu ayırıcı tanısında kullanılabilir bir belirteç olabileceğini işaret etmektedir. 8 saat torsiyonla kıyaslandığında 24 saat torsiyon grubunda daha yüksek SCUBE1 değerleri saptanması torsiyon süresini öngörmeye yardımcı bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir. SCUBE1 mevcut bulgularla bir uzun dönem belirteci olarak kullanılabilir. Sekizinci saatte SCUBE1 düzeyi sham grubuna göre yüksek saptansa da aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak 24 saat torsiyon vakalarında SCUBE1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksektir( $p<0,05$ ). Konu ile ilgili daha güçlü verilere ulaşabilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Akut dönemde kullanılacak güvenilir labaratuvar parametreleri ile ilgili deneysel çalışmalar umut vericidir.

## 9.KAYNAKLAR

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

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

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



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

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

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

- 91.) Abliz H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med* 2002; 13:412-22.
- 92.) Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 166:3998-4004.
- 93.) Muenzenmaier M, Depperschmid M, Gille C, Poets CF, Orlikowsky TW. C-reactive protein, detected with a highly sensitive assay, in non-infected newborns and those with early onset infection. *Transfus Med Hemother* 2008; 35:37-41.
- 94.) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-8.
- 95.) Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25:2016-21.
- 96.) Pekdemir FK. Yenidoğanın geçici takipnesi ve pnömoni ayırıcı tanısında crp, yüksek duyarlıklı-crp, prokalsitonin ve il-8'in karşılaştırılması (tez). Kocaeli: Kocaeli Üniv; 2010
- 97.) Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med.* 2004; 21:810-7.
- 98.) Rock JA, Thomson JD. Surgery for benign disease of the ovary. *Operative Gynecology*. 9th ed. Philadelphia:Lippincott Raven 2003; 9:648
- 99.) Busine A, Murillo D. Conservative laparoscopic treatment of adnexal torsion during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23:918-21.
- 100.) Celik A, Ergun O, Aldemir H, et al: Long term results of conservative management of adnexal torsion in children. *J Pediatr Surg* 2005; 40:704-8.
- 101.) Davis AM, Feins NR: Subsequent asynchronous torsion of normal adnexa in children. *J Pediatr Surg* 1990; 25:687-9.
- 102.) Kazez A, Ozel SK, Akpolat N, et al. The efficacy of conservative treatment in late term ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 17: 110-4.
- 103.) Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al: Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008;51(22):2173-80.
- 104) Türkmen S., Eryiğit U., Karaca Y., Menteşe A., Sumer U., Yuluğ E., et al., "Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE1) in an experimental model of acute ischemic stroke.", *AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE*, vol.33, pp.262-5,

- 105.) Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al: The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 2013;20(3):257-64.
- 106.) Dikensoy, Ebru, Ahmet Gocmen, and Ibrahim Sari. "A conservative approach to unilateral ovarian torsion in a rat model." *Saudi medical journal* 28.8 (2007): 1204-1207.
- 107.) Aran T, Guven S, Unsal MA, Alver A, Mentese A, Yulug E. Serum ischemia modified albumin as a novel marker of ovarian torsion: an experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 2010;150:72-75
- 108.) Guven S, Kart C, Guvendag Guven ES, Cetin EC, Mentese A. Is the Measurement of Serum Ischemia-Modified Albumin the Best Test to Diagnose Ovarian Torsion? *Gynecol Obstet Invest.* 2015 Jan 9. [Epub ahead of print]
- 109.) Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE1. *J Biol Chem* 2008;283:12478-12488
- 110.) Yang RB, Domingos CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehreban F, Komuves GL, Tomlinson JE, Topper JN. Identification of a Novel Family of Cell-surface Proteins Expressed in Human Vascular Endothelium. *J Biol Chem* 2002;277:46364-46373
- 111.) Grimmond S, Larder R, Hateren NV, Siggers P, Hulsebos TJM, Arkell R, Greenfield A. Cloning, Mapping, and Expression Analysis of a Gene Encoding a Novel Mammalian EGF-Related Protein (SCUBE1). *Genomics* 2000;70:74-81
- 112.) Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, Komuves LG, Tomlinson JE, Topper JN. *J Biol Chem* 2002;277:4636-4637
- 113.) Grimmond S, Larder R, Hateren NV, Siggers P, Hulsebos TJM, Arkell R, Greenfield A. Cloning, Mapping, and Expression Analysis of a Gene Encoding a Novel Mammalian EGF-Related Protein (SCUBE1). *Genomics* 2000;70:74-81
- 114.) Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE1. *J Biol Chem* 2008;283:12478-12488