

**T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**“ SIÇAN OVER İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE
ROSUVASTATİN’İN OVER ÜZERİNE TEDAVİ EDİCİ
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE
HİSTOMORFOMETRİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ”**

(UZMANLIK TEZİ)

“DR. AYŞEN SÜRMEN”

**DANIŞMAN
“ YRD. DOÇ. DR. ÜNAL USLU”**

İSTANBUL-2011

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

“Dr. Ayşen Sürmen”

İTHAF

Her zaman minettar olduğum ve çok sevdiğim aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Histoloji ve Embriyoloji uzmanlık eğitimim sırasında yeteneklerim, ideallerim ve hedeflediğim noktalara ulaşma doğrultusunda bilgi ve tecrübeleriyle bana destek ve yol gösterici olan tıp fakültesi dekanımız Prof. Dr. Ayça VİTRİNEL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Temel Tıp Bilimleri Başkanı Prof. Dr. İnci ÖZDEN'e,

Eğitimimin her aşamasında bana değerli bilgileri ile bana yol gösteren, desteğini ve sabrını hiç esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ünal USLU'ya,

Asistanlığım boyunca beni teşvik eden ve ihtiyaç duyduğum her anda yardımınlarını ve manevi desteğini esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Oya AKÇİN'e,

Deneyleirim her aşamasında laboratuvarında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Alev CUMBUL'a,

Deney hayvanlarımın temini konusunda bana yardımcı olan YUDETAM'a,

Bana her zaman yardımcı olan asla eksiklerini hissetmediğim tüm dostlarıma,

Maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili AİLEM'e,

sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
KABUL VE ONAY SAYFASI	VI
ETİK KURUL KARARI	Vİİ
TABLOLAR LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİİ
RESİMLER LİSTESİ	XVI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVII
ÖZET	XIX
SUMMARY.....	XXI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	23
2. GENEL BİLGİLER	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA	111
KAYNAKLAR	116
ÖZGEÇMİŞ	128

KABUL VE ONAY SAYFASI**TEZ DEĞERLENDİRME TUTANAĞI**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim/Bilim Dalı ana dal/yan dalında gerekli uzmanlık süresini ve rotasyonlarını tamamlayan uzmanlık öğrencisi,
Dr. Ayşen SÜRME'İN

"Sıçan :Over İskemi-Reperfüzyon Modelinde Rosuvastatin'in Over Üzerine Tedavi Edici Etkisinin Histopatolojik ve Histomorfometrik olarak Değerlendirilmesi "

konulu tezi 08 03 2011 tarihinde Jürimiz tarafından değerlendirilmiş ve "**bilime katkı sağlayan orijini bir çalışma olduğu / olmadığı, tez yazım kurallarına uygun yazıldığı / yazılmadığı ve aday tarafından başarılı bir şekilde savunulduğu / savunulmadığı**" için başarılı/başarısız bulunmuştur.

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Sınavı'na girmesi uygun görülmüş/ görülmemiş olup, bu tutanak düzenlenerek imza altına alınmıştır. 08 / 03 / 2011



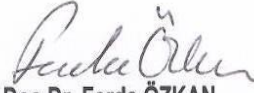
Yrd.Doç.Dr.Ünal USLU
Jüri Başkanı



Yrd.Doç.Dr.Oya AKÇIN
Üye



Prof.Dr.Serdar ÖZTEZCAN
Üye



Doç.Dr. Ferda ÖZKAN
Üye



Doç Dr. Meral KOYUTÜRK
Üye


ETİK KURUL KARARI

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU

Dr. Ayşen Sürmen, YÜ Tıp Fakültesi


İlgi: 4. 03. 2010 tarihli yazınız.

Sorumluluğunu üstlendiğiniz "Sıçan over iskemi modelinde Rosuvastatine'in over üzerine tedavi edici etkisinin araştırılması" isimli projenin Etik Kurul İlkelerine uygun olduğu, kurulun 4 Mart 2010 tarihli toplantısında onaylanmıştır.


Prof. Dr. Ece Genç
Y.Ü.D.H.E.K Başkanı


Prof. Dr. Bayram Yılmaz
Üye

Doç. Dr. Işıl Kurnaz
Raporör
(Katılmadı, raporlu)

Sn. Yakup Yılmaz
Üye


Prof. Dr. Kemal Şençift
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Erdem Yeşilada
Üye





Sn Arif Sarıkaya
Üye

(Katılmadı)

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Yumurtalık Folikül gelişimi. Dudek RW tarafından gösterilmiştir

Tablo 2: Çalışmanın deney grupları ve hayvan sayıları

Tablo 3: Parafin uzaklaştırma ve rehidratasyon aşamaları

Tablo 4: Boyama cihazı programı

Tablo 5: Kontrol 15I grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 6: Kontrol 15I grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 7: Kontrol 15I grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 8: Kontrol 15IR grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 9: Kontrol 15IR grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 10: Kontrol 15IR grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 11: Kontrol 15IR grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 12: Kontrol 15IR0,5 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 13: Kontrol 15IR0,5 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 14: Kontrol 15IR0,5 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 15: Kontrol 15IR0,5 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 16: Kontrol 15IR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 17: Kontrol 15IR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 18: Kontrol 15IR20 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 19: Kontrol 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 20: 15I 15IR grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 21: 15I 15IR grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 22: 15I 15IR grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 23: 15I 15IR grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 24: 15I 15IR0,5 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 25: 15I 15IR0,5 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 26: 15I 15IR0,5 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 27: 15I 15IR0,5 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 28: 15I 15IR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 29: 15I 15IR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 30: 15I 15IR20 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 31: 15I 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 32: 15IR 15IR0,5 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 33: 15IR 15IR0,5 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 34: 15IR 15IR0,5 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 35: 15IR 15IR0,5 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 36: 15IR 15IR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 37: 15IR 15IR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 38: 15IR 15IR20 grupları konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 39: 15IR 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 40: 15IR0,5 15IR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 41: 15IR0,5 15IR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 42: 15IR0,5 15IR20 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 43: 15IR0,5 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 44: Morfometrik Bulgular

Tablo 45: Kontrol 15I grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 46: Kontrol 15IR grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 47: 15I 15IR grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 48: Kontrol 15I grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 49: Kontrol 15IR grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 50: 15I 15IR grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 51: Kontrol 15IR_{0,5} grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 52: Kontrol 15IR₂₀ grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 53: Kontrol 15IR_{0,5} grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 54: Kontrol 15IR₂₀ grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 55: 15I 15IR_{0,5} grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 56: 15I 15IR₂₀ grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 57: 15I 15IR_{0,5} grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 58: 15I 15IR20 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 59: 15IR 15IR0,5 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 60: 15IR 15IR20 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 61: 15IR0,5 15IR20 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 62: 15IR 15IR0,5 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 63: 15IR 15IR20 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Tablo 64: 15IR0,5 15IR20 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Uterus, vajina, uterin tüpler, yumurtalıklar ve destekleyici bağlar.

Şekil 2: Folikül gelişim aşamaları.

Şekil 3: Cinsiyet belirlenmesinin özeti.

Şekil 4: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15I grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 5: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15I grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 6: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun K ve 15I grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 7: Ödem histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 8: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 9: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 10: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 11: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 12: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 13: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 14: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 15: Ödem histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 16: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 17: Kanama histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 18: Konjesyon histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 19: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 20: Kanama histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 21: Konjesyon histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 22: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 23: Kanama histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 24: Konjesyon histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 25: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 26: Kanama histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 27: Konjesyon histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 28: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

Şekil 29: Yumurtalık parankima hacim oranının K, 15I ve 15IR deney gruplarının karşılaştırılması

Şekil 30: Yumurtalık stroma hacim oranının K, 15I ve 15IR deney gruplarının karşılaştırılması

Şekil 31: Yumurtalık parankima hacim oranının K, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

Şekil 32: Yumurtalık stroma hacim oranının K, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

Şekil 33: Yumurtalık parankima hacim oranının 15I, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

Şekil 34: Yumurtalık stroma hacim oranının 15I, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

Şekil 35: Yumurtalık parankima hacim oranının 15IR, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

Şekil 36: Yumurtalık stroma hacim oranının 15IR, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Kontrol ve deney gruplarının küçük büyütmedeki karşılaştırmalı genel görünümü

Resim 2: Kontrol ve deney gruplarının büyük büyütmedeki karşılaştırmalı görünümü

Resim 3: Kontrol ve deney grupları sol overlerinin orta büyütmede TCM ile boyanmış görünümü

Resim 4: Kontrol ve deney grupları sol overlerinin büyük büyütmede TCM ile boyanmış görünümü

Resim 5: Kontrol ve deney grupları sol overlerinin orta büyütmede PAS ile boyanmış görünümü

Resim 6: Kontrol ve deney grupları sol overlerinin büyük büyütmede PAS ile boyanmış görünümü

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Akt	:Protein kinaz B
ATP	:Adenozin trifosfat
Ca	:Kalsiyum
cm	:Santimetre
eNOS	:Endotelyal nitrik oksit sentetaz
EPO	:Eritropoetin
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon
g	:Gram
GnRH	:Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	:İnsan Koryonik Gonadotropin
HE	:Hematoksilen-Eosin
HIF-1 α	:Hipoksi ile İndüklenebilen Faktör 1 alfa
HMGC _o A	:Hidroksimetil glutaril koenzim A
IGH	:İlkel germ hücreleri
IGF-1	:İnsulin benzeri büyüme faktörü 1
I	:İskemi
IR	:İskemi Reperfüzyon
iNOS	:İndüklenebilen nitrik oksit sentetaz
ip	:İntraperitoneal
K	:Kontrol grubu
K	:Potasyum
KD	:Ksantin dehidrogenaz
KO	:Ksantin oksidaz

L1	:Birinci bel omuru, birinci lomber vertebra
LH	:Luteinizan Hormon
MAPK	:Mitojen aktive edici protein kinaz
mm	:Milimetre
MPF	:Ovosit maturasyon uyarıcı faktör
μm	:Mikrometre
Na-K	:Sodyum-Potasyum
NO	:Nitrik Oksit
OMI	:Ovosit Matürasyon Engelleyici Faktör
15I	:Onbeş dakika iskemi grubu
15IR	:Onbeş dakika iskemi reperfüzyon grubu
15IR0,5	: Onbeş dakika iskemi reperfüzyon düşük doz tedavi grubu
15IR20	: Onbeş dakika iskemi reperfüzyon yüksek doz tedavi grubu
PAS	:Periodik Asit Şif
PI3-K	:Fosfatidil inositol 3-kinaz
PI3K-Akt	:Fosfatidil inositol 3-kinaz/ Protein kinaz B
PKC	:Protein Kinaz C
PMN	:Polimorf nüveli lökosit
ROS	:Reaktif oksijen türleri
SF	:Serum Fizyolojik
SI	:Sterio Investigator
TCM	:Masson Üçlü Boyası
TGF	:Dönüştürücü Büyüme Faktörü

ÖZET

Dünyada yaygın ölüm nedenlerinin başında gelen kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinin temelinde doku iskemisi ve reperfüzyon hasarı rol oynamaktadır. Bu hasarı azaltmak için çeşitli tıbbi ve cerrahi yöntemler denenmektedir. Deneysel sıçan yumurtalık IR (iskemi reperfüzyon) modeli oluşturulan çalışmamızda iskemi ve IR hasarına rosuvastatinin etkisinin histolojik ve histomorfometrik parametrelerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 40 adet genç erişkin Spiraque-Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol (K), 15 dakika iskemi (15I), 15 dakika iskemi reperfüzyon (15IR), 15 dakika iskemi reperfüzyon düşük doz tedavi (15IR0,5), 15 dakika iskemi reperfüzyon yüksek doz tedavi (15IR20) olmak üzere 5 gruba bölündü. Her grupta 8 adet sıçan bulunmaktaydı. 15 dakika iskemi grubu sıçanların sol overlerine klamp ile 15 dakika iskemi uygulandı ve hemen ardından sol overektomi yapıldı. Kontrol grubuna serum fizyolojik (SF) verildi. İskemi reperfüzyon, düşük ve yüksek doz tedavi grubu sıçanlarına 15 dakika iskemi yapılmasının ardından klamp açıldı ve IR grubuna SF, düşük doz tedavi grubuna 0,5 mg/kg, yüksek doz tedavi grubuna ise 20 mg/kg rosuvastatin intraperitoneal (ip) tek doz verildi. İskemi dışındaki diğer tüm gruplara 24 saat reperfüzyon sonrası sol overektomi yapıldı. Sol overler Sorenson tamponunda hazırlanmış %4'lük formaldehit ile fikse edildi. Rutin doku takip iskemisi sonrasında alınan kesitler hematoksilin-eozin (HE), periodik asit şif (PAS) ve Masson üçlü boyası (TCM) ile boyandıktan sonra histopatolojik ve histomorfometrik olarak incelendi.

Elde ettiğimiz bulgularda kontrole göre iskemi grubunda kanama, konjesyon ve ayrışma skorlarının ve stroma hacim oranının arttığı gözlemlendi. İskemi reperfüzyon grubunda ise iskemi bulgularına ek olarak ödem skorunda da artış saptandı. 15IR0,5 ve 15IR20 tedavi gruplarında histopatolojik olarak kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma bulgularının iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre düzeldiği görüldü. Histomorfometrik olarak IR grubuna göre tedavi gruplarının stroma hacim oranının doz bağımlı olarak azaldığı ölçüldü.

Sonuç olarak, IR süreci yumurtalığın stromasında belirgin histopatolojik değişikliklere yol açmaktadır. Statin grubu ilaçlardan olan rosuvastatin IR sürecinde stromadaki histolojik bulgulardan kanama ve konjesyonu düzeltmiştir. Aynı grupta stromadaki hacim oranı azalışının da buna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Sıçan, yumurtalık iskemisi, rosuvastatin, iskemi-reperfüzyon, yumurtalık torsiyonu, histomorfometrik değerlendirme.

SUMMARY

Tissue ischemia and reperfusion injury plays a role on the basis of pathophysiologic events of cardiovascular diseases which is one of the leading common causes of death in the world. Various medical and surgical methods have been investigated new treatment methods of the ischemia reperfusion (IR). (Our study: The effect of rosuvastatin under histological and histomorphometric parameters on ischemia and IR is intended in our study in which a model of experimental rat ovarian IR is created).

In the study, 40 young adult female Spraque-Dawley rats were divided into 5 groups. Ovarian ischemia was produced by applying vascular clamps to left ovaries. In control (K) group, only serum physiologic (SF) was given intraperitoneally (ip). In group ischemia (I) left ovariectomy was performed after a unilateral ischemia period of 15 minutes. In group ischemia reperfusion (IR), left ovaries were removed following unilateral IR periods each lasted for 24 hour. SF was injected ip at the same time as the beginning of reperfusion periods. In groups low dose treatment (0,5 mg/kg, 15IR0,5) and high dose treatment (20 mg/kg, 15IR20) same experimental protocol which was conducted in IR was repeated. At the same time as the beginning of reperfusion rosuvastatin was injected ip instead of SF in IR group. Removed ovaries were fixed with 4% neutral formaldehyde submitted to histological evaluation. Sections were analysed as histopathologically and histomorphometrically after being stained with hematoxylin-eosin (HE), periodic acid Schiff (PAS) and Masson's trichrome (TCM).

It is observed that hemorrhage, congestion and cohesion scores and the ratio of stromal volume increased in ischemia group compared to control group. In addition to the results on ischemia group edema score is also increased in ischemia reperfusion group. In our findings, histopathological appearances such as hemorrhage, congestion and cohesion are healed on low and high dose treatment groups compared to the ischemia and ischemia reperfusion groups. We measured that stroma volume ratio of treatment groups decreases histomorphometrically in a dose-dependent manner according to IR group.

In conclusion, this result showed that rosuvastatin has beneficial effects on the histological appearance in the rat ovaries after unilateral IR injury. The IR process leads to significant histopathological changes in the ovarian stroma. Rosuvastatin, which is one of the statin group drugs, improved histological appearance of bleeding and congestion on the stroma. It is thought to be related to the loss on the volume ratio of the stroma in the same group.

Key words:

Rat, ovarian ischemia, rosuvastatin, ischemia-reperfusion, ovarian torsion, histomorphometric evaluation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi ve bunun sonucunda ortaya çıkan patofizyolojik olaylar, özellikle de kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölüme yol açan nedenlerin başında gelmektedir. İskemi sonrası doku ve organların reperfüzyonu paradoksal olarak organ ve doku hasarını arttırmakta ve bu iskemi reperfüzyon hasarı olarak adlandırılmaktadır. İskemi reperfüzyon hasarında iskemideki hipoperfüzyona ek olarak iltihabi cevap ve bir çok organda disfonksiyon sendromları ortaya çıkmaktadır (1, 2, 3, 4, 5).

Günümüzde iskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi hakkında ve bunların tedavisiyle ilgili bir çok yöntem geliştirilmekte ve araştırmalar yapılmaktadır. Yumurtalıkta iskemi reperfüzyona yol açan temel ve sık görülen patolojik durum yumurtalık torsiyonudur. Yumurtalık torsiyonuna yol açan nedenler ovaryan kitle, ovaryan kistler (örneğin dermoid kistler, korpus luteum kisti, folikül kisti), gebelik, polikistik over sendromu ve yardımcı üreme tekniklerinde yumurtalıkların gonadotropinler tarafından aşırı uyarılmasıdır. Daha nadir olmakla birlikte yumurtalık arterinin geçici veya kalıcı tıkanmaları da iskemi reperfüzyon hasarına yol açabilmektedir. Yumurtalıklar iki farklı damar (ovaryan arter ve uterin arterin ovaryan dalı) tarafından beslendikleri için bu damarlanma IR hasarını azaltıcı yönde rol oynamaktadır. Çünkü yumurtalıkların kanlanması kısmen de olsa uterin arterin ovaryan dalı tarafından devam eder (6, 7, 8, 9, 10, 11).

İskemi reperfüzyon hasarı paradoksal olarak iskemik hasardan daha fazla bir şekilde dokuları etkilemektedir. Bundan dolayı IR modeli çeşitli çalışmalarda kullanılmakta ve reperfüzyon hasarının azalmasına yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar denenmektedir. Ancak Rosuvastatin yumurtalık IR modeli ile giden hastalıklarda daha önceki çalışmalarda kullanılmamıştır. Çalışmamızın amacı rosuvastatinin IR doku hasarına olumlu yöndeki etkilerini ortaya koymaya çalışmaktır (3, 12, 13, 14, 15).

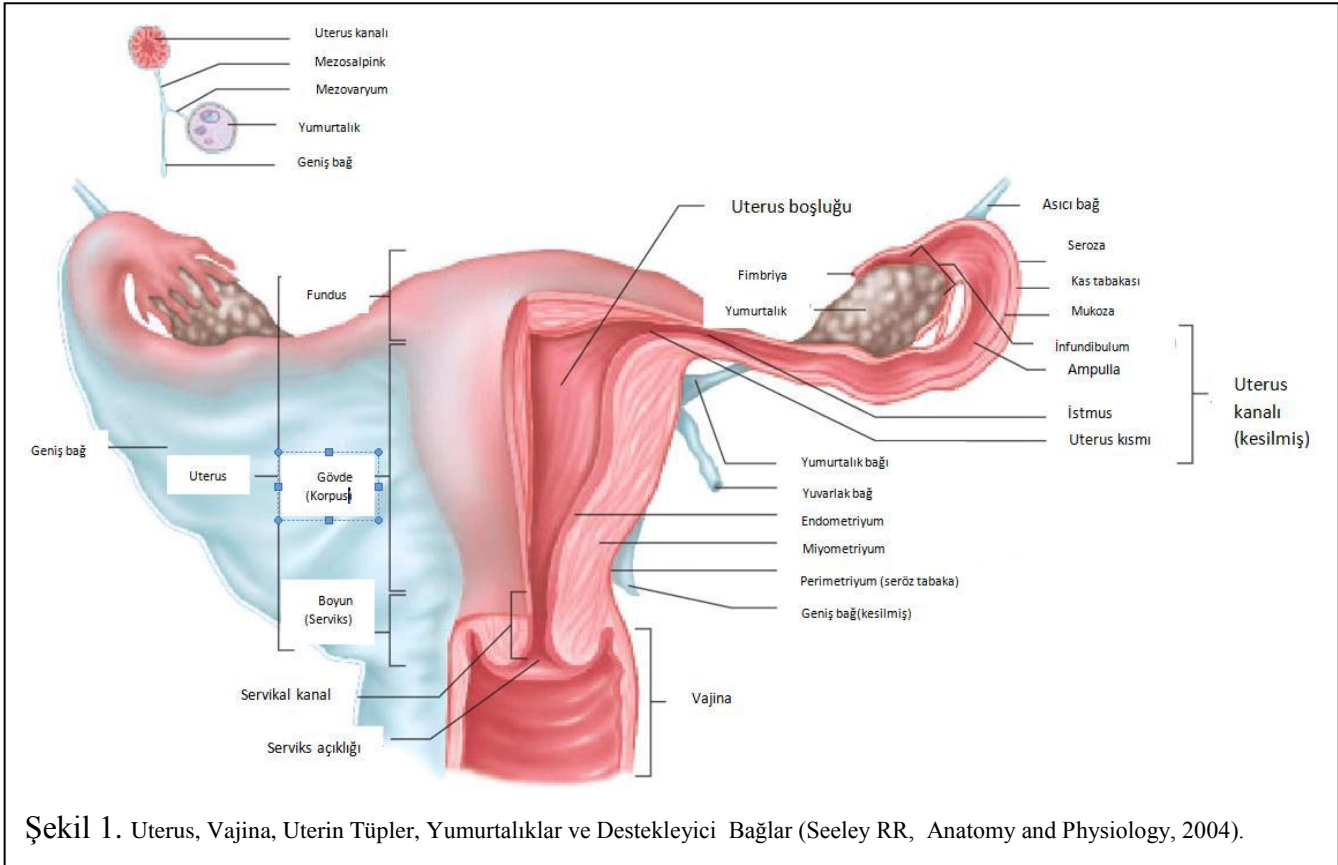
2. GENEL BİLGİLER

2.1. YUMURTALIK ANATOMİSİ:

Dişi üreme sisteminin birincil organlarından olan yumurtalıklar erkeklerdeki testislerin karşılığı olup, sağlı ve sollu olmak üzere uterusun her iki yanında yerleşmiş bir çift organdır. Pelvik boşluğun yan duvarlarının arka tarafında bulunurlar. Yumurtalıklar, yumurtalık çukuru içine yerleşmişlerdir (11, 16, 17, 18, 19, 20).

Oval bir şekli olan yumurtalıklar erişkin dişilerde yaklaşık olarak 3-4 cm uzunluğunda, 1.5-2 cm genişliğinde ve 1 cm kalınlığındadırlar. Ağırlıkları yaklaşık 45 gram kadardır. Yaşlılarda atrofiye uğrayan yumurtalığın ağırlığı 23 grama kadar düşebilir. İç ve dış olmak üzere iki yüzü, ön (mezoovaryan) ve arka (serbest) olmak üzere iki kenarı, tubal (üst) ve uterin (alt) olmak üzere iki ucu vardır. Yumurtalığın yüzeyi tunika albuginea bağ dokusu ile örtülü olması sebebiyle pembe-beyazımsı renktedir. Ergenlik dönemine kadar düz ve pürüzsüz olan yüzeyi ovulasyon sürecinin başlamasından sonra pürtüklü hale gelir (11, 20, 21, 22, 23).

Yumurtalıklar, ovaryan ve asıcı (suspensoryum, infundibulopelvik) bağlar ile uterusun her iki yanında asılı halde bulunurlar. Ovaryan bağ yumurtalığı iç kenarından uterusu bağlar. Asıcı bağ ise yumurtalığı dış kenarından pelvik duvara asar. Her iki ligamentte uterusu ait geniş (broad) bağ içinde bulunur. Asıcı bağ içinde yumurtalığın damar ve sinirleri bulunur. Ovaryan fimbriya; yumurtalığın üst kısmını, fallop tüplerinin saçaklarıyla birleştirerek, her iki organ arasında bağlantıyı sağlar (11, 19, 24, 25, 26).



Şekil 1. Uterus, Vajina, Uterin Tüpler, Yumurtalıklar ve Destekleyici Bağlar (Seeley RR, Anatomy and Physiology, 2004).

2.1.1. Damar Anatomisi:

Yumurtalıkların kanlanmaları asıcı bağ içindeki damarlarla sağlanır. Yumurtalıklara kan getiren esas damar ovaryan arter olup abdominal aortanın kollarındandır. Birinci bel omuru seviyesinde, böbrek atardamarı altında aortadan ayrılır. Testiküler arterlerin dışideki karşılığıdır. Ovaryan arter asıcı bağ içinde ilerleyerek mesovaryuma gelir. Yumurtalıkların kanlanmasını sağlayan ikincil damar da uterin arterin ovaryan dalıdır (*ramus ovaricus*). Mezovaryumda, yumurtalıklara kan getiren *ramus ovaricus* ile ovaryan arter anastomoz yaparlar. Bu iki büyük arter, halka şeklinde kıvrıldığından ve dallandığından *helisin* arter olarak isimlendirilir. Arterler yumurtalığa hilustan girerek öz ve kabuk sınırında pleksus meydana getirir. Bu pleksustan dağılan dallar foliküllerin etrafını saran kılcal damar ağını oluştururlar (11, 22, 23, 26).

Yumurtalık venleri:

Yumurtalık venleri damar ağı olarak ovaryan arterlerle birlikte yükselir ve pampiniform pleksus oluşturur. Karın boşluğunda sağ ovaryan ven inferiyor vena kavaya, sol ovaryan ven sol renal vene (*v. Renalis sinistra*) açılır (19, 22, 23, 26).

Yumurtalık Lenfleri:

Yumurtalıkların lenf damarları ovaryan arteri takip ederler ve birinci bel omuru (L1) seviyesinde para-aortik lenf nodlarına açılırlar (11, 19, 23).

Sinirsel innervasyon:

Yumurtalığa ait sinirler ovaryan arter etrafında yer alan ovaryan pleksus aracılığıyla gelir. Otonom sisteme ait sempatik lifler (*n. Splanchnicus minor*) aracılığı ile gelirken, parasempatik lifleri vagus siniri aracılığı ile gelir (11, 19).

2.2. YUMURTALIK EMBRİYOLOJİSİ:

Gonadal cinsiyet, dölleme sırasında belirlenen genetik cinsiyet sonucunda oluşur. Embriyonun genetik cinsiyetinin dölleme aşamasında belirlenmiş olmasına rağmen, gonadlar cinsiyete özgü morfolojik özelliklerini döllemenin yedinci haftasına, 44. gününe kadar kazanmamış olurlar (27, 28, 29, 30).

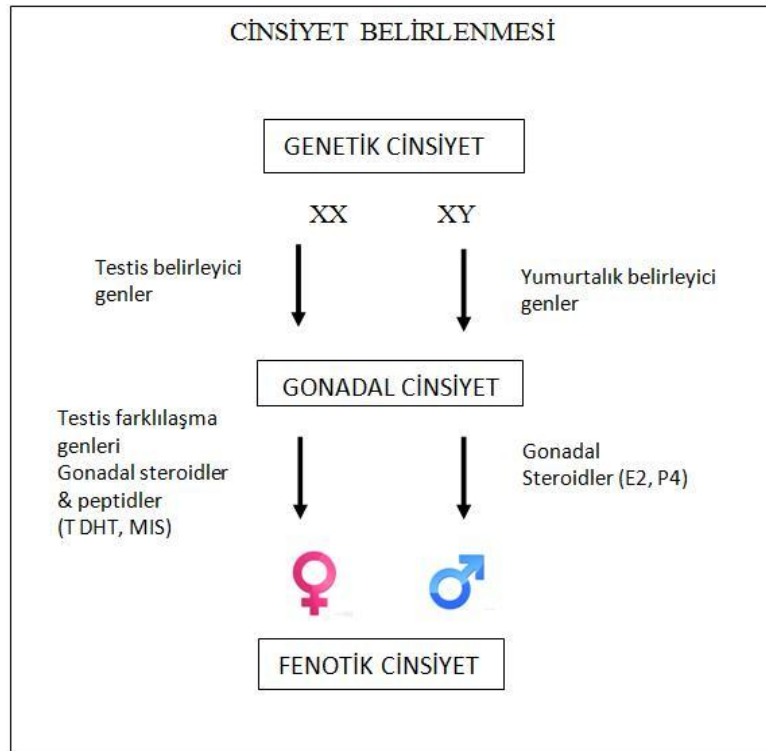
Her iki cinsiyette de gonadların oluşması ve farklılaşması ilkel germ hücrelerinin (IGH) ara (intermediate) mezoderm bölgesine gelmesiyle başlar. IGH'i yolk kesesi adı verilen embriyo dışı zarın duvarındaki hücrelerden dölleme sonrası 4. haftada farklılaşır. 4 ile 6. haftalar arasında IGH'i ameboid hareketler ile ilkel barsağın etrafındaki dorsal mezenter yolu ile vücut arka duvarına doğru göç eder. İlk IGH'ler 5. haftada 10. torasik omurga düzeyinde orta hattın iki yanında karın arka duvarına göç ederek gevşek mezenkimal doku içine yerleşirler ve burada mitoz ile çoğalmaya başlarlar. IGH'lerin yerleştiği yerin yanında sölom epitelide bu hücrelerle birlikte çoğalır ve kalınlaşırlar. Sölom epiteli ve IGH birlikte bir çift genital kabartıyı oluşturur. 6. haftada gerek sölom epitelinden gerekse ara mezodermden genital kabartıya gelen gonadın somatik destek hücreleri ile IGH'leri kaynaşır. Yumurtalığa gelen destek hücreleri IGH etrafında toplanırlar. Oogonyumla somatik destek hücrelerinin karşılıklı etkileşimi sonucu yumurtalığın kabuk kısmı içinde ilkel (primordiyal) foliküller oluşur (28, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

Germ hücreleri yumurtalıkların oluşumu ve devamı için çok önemlidirler. Çünkü germ hücrelerinin yokluğunda yumurtalıklar bozularak kordon benzeri yapılara dönüşürler. Yaklaşık altıncı haftada göç eden IGH, sölom epiteli altındaki mezenşim içerisine girerler ve birincil cinsiyet kordonları oluşur. Birincil cinsiyet kordonları 7. haftada yerini ikincil cinsiyet kordonlarına bırakarak kaybolmaya başlar (28, 30, 31, 32, 34, 36).

Kortikal kordonların boyutları arttığında, IGH folikülü oluşturmak üzere onların içerisine dahil olurlar. Bu süreç 16. haftaya kadar sürer. Böylece ilkel foliküller oluşur. Oogonyumlar, cinsiyet kordonlarından gelişen, tek tabakalı yassı foliküler hücreler ile sarılmışlardır. Fetal yaşam sırasında yumurtalıklardaki oogonyumlarda oluşan aktif mitoz sonucu, binlerce ilkel folikül meydana gelir. Doğum sonrası dönemde oogonyum meydana gelmez. Her ne kadar doğumdan önce pek çoğu bozulsada, folikül içerisinde doğumdan sonra bir milyon civarında birincil ovosit kalmaktadır. İnsanda 20. haftada

germ hücre sayısı en yüksek miktarına ulaşır ve bu dönemde sayıları yaklaşık 6-7 milyon kadardır. Programlı hücre ölümü sonucunda bu sayı daha sonra hızla azalır. Ergenlik döneminde yaklaşık dörtyüzbindir (28, 29, 31, 32, 35, 37, 38).

Memelilerde cinsiyet farklılaşması üç aşamaya ayrılabilir: genetik cinsiyet, gonadal cinsiyet ve fenotipik cinsiyet. Gonadal cinsiyet belirlemede cinsiyet kromozomlarının bileşimi (XX veya XY) önemlidir. Testis gelişimi için Y kromozomu varlığı, yumurtalık gelişimi için iki X kromozomunun varlığı gereklidir. Fenotipik cinsiyetin belirlenmesi, genetik cinsiyetin fetal gonadal farklılaşmayı belirlemesiyle başlamaktadır (27, 30, 39).



Şekil 3. Cinsiyet belirlenmesinin özeti (Jameson ve ark., Battle of sexes: new insights into genetic pathways of gonadal development, *Trans Am Clin Climatol Assoc.*, 114:(51-63), 2003).

2.2.1. Yumurtalıkların inişi:

Embriyonal hayatın başlangıcında yumurtalıklar karın boşluğu (intraabdominal) içinde yerleşmiştir. İkinci aydan itibaren aşağıya, pelvis boşluğuna doğru inmeye başlarlar. Hormonlar tarafından da etkilenebilen “yumurtalıkların inişi” olarak adlandırılan bu olay, testisin pelvis boşluğuna inişine göre daha kısa zamanda tamamlanır ve testisten farklı olarak yumurtalık, inguinal kanala girmez, pelvis minörün kenarında bulunan yumurtalık çukuru (Krause) adı verilen çukura yerleşir. Bu olay fetal dönemin yaklaşık 3. ayında başlar (18, 19, 27, 32, 40, 41, 42).

Cinsel olarak farklılaşmamış embriyolarda gonadlar böbreğin ventrolateral yüzünde yerleşiklerdir ve yumurtalığın üst kutbuna bağlı kranial asıcı bağ ile yumurtalığın kaudaline bağlı bir mezenşim kordon olan gubernakulum aracılığıyla karın duvarına tutunurlar. Dişilerde androjen hormonu salınmadığı için asıcı bağ gelişirken gubernakulumun büyümesi bozulur. Bunların sonucu olarak yumurtalıklar böbreklerin lateraline yerleşir. Gubernakulumun üst parçası yumurtalık ile uterus arasında bulunur ve ovaryan bağı oluşturur. Gubernakulumun alt parçası ise uterus ile labium majus arasında bulunur ve uterusun geniş bağını oluşturur (19, 28, 32, 43, 44).

2.3. YUMURTALIK HİSTOLOJİSİ:

Yumurtalık, tek katlı yassıdan kübiğe kadar değişiklik gösteren bir yüzey epitel ve yüzey epitelinin hemen altında yumurtalığın beyazımsı rengini veren ve tüm yumurtalığı bir kapsül gibi saran tunika albuginea denilen bağ dokusu ile çevrilmiştir (45, 46, 47, 48, 49). Makroskobik olarak dışta kabuk ve içte öz kısımlarından oluşur. Dışide kabuk gelişirken öz geriler. Kabuk ise dışta, yumurtalığın çevresinde özü çevreleyen, folikülleri içeren hücreden zengin kısımdır. Öz, içte damardan zengin gevşek fibroelastik bağ doku yapısındadır. Histolojik özellikleri birbirinden farklı olan bu iki bölüm arasında keskin bir sınır bulunmaz (16, 21, 24, 48).

IGH'i gonadal kabartıya gelip, somatik destek hücreleri ile birlikte folikülleri oluşturur ve 1. mayoz bölünmeye girecek olan ovogonyum birincil (primer) ovosite dönüşür. Birincil ovositin ovulasyon ile atılan ikincil (sekonder) ovosite dönüşümüne kadarki geçirdiği olaylar bütününe oogeneze denir. Ovogonyuma farklılaşan IGH'i mitozla çoğalmaya başlar. Mitozu tamamlayan ovogonyumlar 3. ayın sonunda birincil ovosite dönüşerek 1. mayoz dönemine başlar, ancak bu ovositler cinsel olgunlaşmanın ve menstruel siklusun başladığı ergenliğe kadar mayoz bölünmenin profaz aşamasının diploten evresinde kalırlar (46, 4N). İntrauterine hayatta mitozla çoğalan ovogonyumların çoğu mayoza girmek için birincil ovositlere dönüşür. Yenidoğan bir kız çocuğunda mitoz dönemi görülmez ve yumurtalıklarında da sayıları 1 milyon civarına inen profaz evresindeki birincil ovositler bulunur (31, 50, 51, 52).

Temel olarak programlı hücre ölümü aracılığıyla gerçekleşen prenatal germ hücre kaybı oogenezin her fazında hem mitotik hem de postmitotik germ hücrelerinde meydana gelmektedir. Fetal yaşamın beşinci ayında mitotik aktivasyonla ovogonyum sayısı 7 milyona ulaşır. Bu dönemden sonra görülen azalma özellikle ovositlerde mayozun krosing-overin görüldüğü pakiten evresinde ve ilkel foliküllerin oluşum aşamalarında belirgindir (53, 54).

Bu hücre kayıpları öncesinde izlenen en belirgin histolojik bulgular şişmiş nükleuslar, kromozomların yoğunlaşması, mitokondriyal hasar, vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum membranlarının genişlemesidir. Hasarın nedeni krosing-over esnasında meydana gelen genetik hataların yanısıra metabolik ya da vasküler bozulmanın bir sonucu olabilir. Bu bozulma hücrenin etrafındaki foliküler hücreleri de etkileyerek foliküler atreziye yol açar (31).

Doğumdan sonra canlılığını sürdürebilen tüm birincil ovositler ilk mayoz bölünmenin profaz aşamasındadır ve ergenliğe kadar bu evrede kalır. Bunda birincil ovositlerin çevresindeki foliküler hücrelerden salgılanan ve ovositin mayotik bölünmenin bu aşamasında kalmasını sağlayan ovosit maturasyon engelleyici (OMI) olarak adlandırılan bir maddenin rol oynadığı düşünülmektedir. Oogenezdaki mayoz sürecini OMI ile zıt etkili maturasyon uyarıcı faktörün (MPF) sürdürdüğü öne sürülmektedir (51, 55, 56, 57). Birincil ovosit kendisini, MPF ile aktive eder ve 1. mayoz bölünmeyi ovulasyondan hemen önce tamamlar (58, 59). Bunun sonucunda 1. polar cisimcik ve ikincil ovosit (23, 2N) meydana gelir. Polar cisim, ovositin hücre membranıyla zona pellusida arasındaki perivitellin aralıkta yer alır. Ovulasyonda ikincil ovosit 2. mayoz bölünmenin metafaz aşamasına gelmiştir. Ovulasyonla atılan ovosit; olgun, ikincil ovosit ya da metafaz 2 (M II) ovosit olarak adlandırılır ve yumurta kanalının fimbriya denilen parmaklı çıkıntıları sayesinde tutularak, döllenmenin gerçekleşeceği ampulla bölgesine iletilir. İkinci mayoz bölünme ikincil ovositin bir sperm tarafından döllenmesinin gerçekleşmesi halinde tamamlanır ve 2. polar cisimcik atılır (27, 50, 51, 52, 54, 60, 61, 62).

Döllenme, spermin yumurta hücresi ile kaynaşması (füzyonu) sonucu gerçekleşir. Spermin kaynaşması ile yumurta hücresinin ikinci mayoz bölünmeyi tamamlaması tetiklenir. Ampullar bölgeye ulaşan sperm ile döllenme gerçekleştiği takdirde ikinci mayoz bölünmeyi tamamlayan ovosit, haploid kromozom sayısına sahip ootide dönüşür (37, 54, 63,

Folikül Aşaması	Ovosit	Foliküler Hücreler	Tekal Hücreler
İlkel ↓	İlkel ovosit (46, 4N) Mayoz I profazda duraklar	Skuamöz hücreler: 1 tabaka	Fibroblastlar
Birincil ↓	Birincil ovosit (46, 4N) Mayoz I profazda duraksamış	Granüloza hücreler: 1 tabaka	Fibroblastlar
İkincil FSH bağımlı ↓	Birincil ovosit (46, 4N) Mayoz I profazda duraksamış Zona pellusida mevcut	Granüloza hücreler: *Çok tabakalı *Östrojen salgılar (iç tekadan androjenlerin aromatazla dönüştürülmesiyle)	İç Teka: *Androjenleri salgılar *LH reseptörleri mevcut
Olgun (Graafian)	İkincil ovosit (23, 2N) Mayoz II metafazda duraksamış Zona pellusida mevcut	*FSH ve LH reseptörleri mevcut	Dış Teka: *Fibröz ve vasküler

Tablo 3. Dudek RW., 2000, High-Yield Histology, 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins

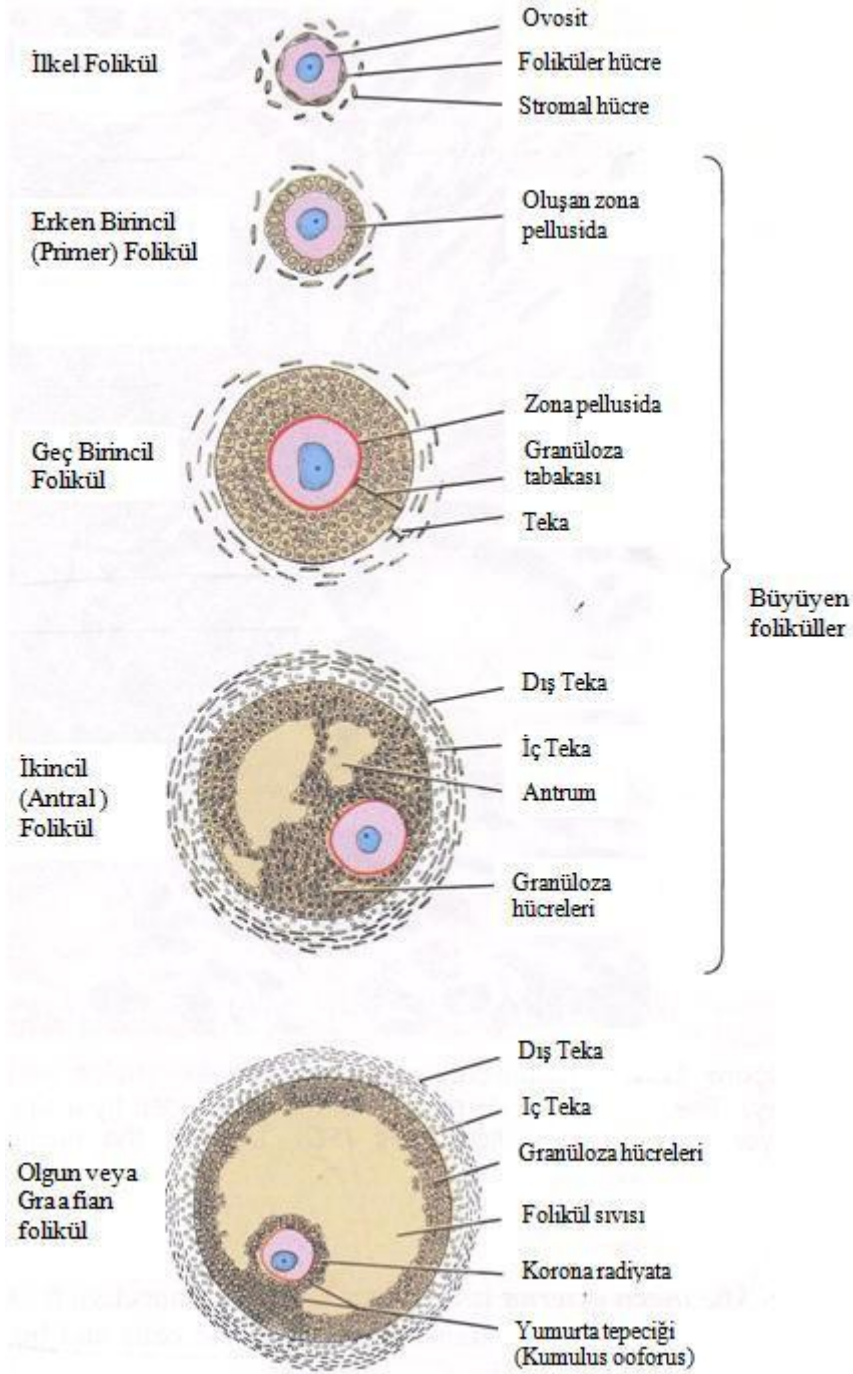
Yumurtalığın diğer parankim hücresi olan granüloza hücreleri ile yumurta hücresi arasında karşılıklı sinyal iletimini sağlayan özel oluklu bağlantılar (gap-junctionlar) bulunmaktadır. Granüloza hücreleri bu oluklu bağlantılar yardımıyla yumurta hücresinin metabolik ihtiyacının %85'ini aktararak beslenmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu sinyal iletimi sonucu ovosit transkripsiyonal aktivitesi düzenlenmekte ve bir çok ovosit proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonları uyarılmaktadır (51). Bu sebeple oluklu bağlantılar yumurtalıkta yumurta hücrelerinin gelişiminde önemli role sahiptirler. Granüloza hücreleri, folikül gelişmesi boyunca damarsızdır ve iyi damarlanmış iç teka tabakasından difüzyon ile beslenirler (21, 24, 57, 65). Granüloza hücreleri çok sayıda tabaka yapmak için çoğalırken, folikül çapının da hızla arttığı dönemde granüloza

hücreleri arasında Call-exner cisimcikleri denilen PAS-pozitif boyanan hücreler arası boşluklar izlenir ve daha sonra bu boşluklar birleşerek daha büyük bir boşluk olan antrumu yaparlar (21, 24, 60, 66).

Granüloza hücreleri bir bazal membran içinde yer aldıklarından histolojik preparatlarda diğer yumurtalık hücrelerinden kolaylıkla ayırt edilebilirler. Buna karşın tekal hücreler yapısal özellikleri nedeniyle stromal dokudaki fibroblastlar ve diğer bağ dokusu hücrelerinden, kolayca ayırt edilemezler (65, 67, 68, 69).

Yumurtalığın stroma hücresi olan teka, yumurtalıklara özel endokrin hücrelerdir. Teka hücreleri, yumurtalık stromasındaki özelleşmemiş mezenşimal hücre topluluğundan farklılaşırlar. Granüloza hücrelerinden salınan küçük moleküler ağırlıklı proteinler, teka hücrelerinin farklılaşmasını tetikler. Teka hücreleri, stromada foliküllerin bazal laminası ile yakından ilişkilidirler. Tekal hücrelerin ana fonksiyonu steroid hormon üretimidir ve steroid salgılayan hücrelerin ultrastrüktürel özelliklerini taşır. Veziküler kristalleri olan çok sayıda mitokondri, bol miktarda agranüler endoplazmik retikulum ve lipid vezikülleri içerirler. İlkel foliküller kendileriyle ilişkili teka hücrelerine sahip değillerdir. Küboidal granüloza hücreleri çoğalarak (birincil folikül) ikinci granüloza tabakası oluşmaya başladığı zaman etrafındaki stroma teka hücrelerine farklılaşmaya başlar. Teka hücreleri 3-5 hücre kalınlığına ulaşınca iç teka (teka interna) adını alır. İç teka her bir büyüyen folikülü saran, endokrin görevi olan konsantrik tabakadır. Granüloza hücrelerinden farklı olarak, iç teka çok fazla damarlı bir yapıdır. Dış teka (teka eksterna), iç teka ve foliküller arası (interfoliküler) stromadaki stereodojenik olmayan hücrelerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar ve iç teka etrafını sarar (68, 69).

Yumurtalık hücrelerinden luteal hücrelere benzeyen interstisyel hücrelerin atreziye giden foliküllerin iç teka hücrelerinden oluştuğu düşünülmektedir. Bu hücreler androjenlerin biyosentezi için gerekli başlangıç ürünlerini depolandıklarından sitoplazmalarında çok miktarda küçük lipid salgılanmaktadır (16, 21).



Şekil 2. Folikül gelişim aşamaları (Ross MH, Histology A Text And Atlas, 1995).

2.3.1. Follikülogenez:

Olgunluk çağındaki yumurtalıklarda üç tip folikül gözlenir: İlkel foliküller, büyüyen foliküller ve olgun (Graaf, Tersiyer) foliküller. Büyüyen foliküller de gelişiminde gözlenen değişikliklere göre üç farklı evrede incelenir: Erken birincil foliküller, geç birincil foliküller, ikincil (antral) foliküller. Birinci mayoz bölünmenin profaz evresinde duraksayan ilkel foliküle içerisindeki birincil ovosit eşlik etmektedir. İlkel foliküller, yumurtalığın parankim hücresi olan, tek tabaka yassı granüloza hücreleri ile çevrilirken; diğer foliküller granüloza ve en dıştaki stromal hücreler olarakta bilinen teka folikülü tarafından çevrilmiştir. Folikülogenezin son aşamasında oluşan olgun folikül içerisinde ikincil ovosit bulunmaktadır. Foliküller büyüdükçe tunika albuginea'ya doğru göç eder (16, 24, 61, 62).

2.3.1.1. İlkel Folikül:

Embriyonal hayatın yaklaşık 16. haftasında kortikal kordonların (birincil cinsiyet kordonları) parçalanması ile oluşan ilkel foliküllerin her biri ortalarında birer ovogonyum içerir. İlkel folikül, foliküler gelişimin ilk aşamasıdır. Fetal dönemin üçüncü ayından itibaren izlenmeye başlarlar. Foliküllerin büyük bölümünü oluşturan ilkel foliküller yumurtalığın kabuk kısmında ve hemen tunika albuginea altında bulunurlar. İlkel folikülde, birincil ovosit bazal lamina üzerine oturmuş, tek katlı yassı epitelle sarılmıştır ve 1. mayozun profaz evresinde diploten aşamasında duraksamıştır. Buradaki birincil ovositin çapı 30 mikrometre (μm)'dir. Birincil ovositler, geniş veziküler nükleuslu, belirgin bir veya birden çok nükleolus içeren yuvarlak hücrelerdir. Organelden oldukça zengin hücrelerdir. Balbiani cisimciği sitoplazmada bulunan, belirgin bir golgi kompleksi ve endoplazma retikulumu olan, çok sayıda mitokondri, lizozom, veziküllerden oluşan bir yapıdır (24, 48, 59, 70).

Gonadotropinlerin, özellikle folikül uyarıcı hormonun (FSH) uyarılmasıyla ilkel foliküller gelişerek büyüyen folliküllere dönüşür (71, 72).

2.3.1.2. Büyüyen Foliküller:

Erken Birincil Folikül: İlk foliküllerde ovositi çevreleyen tek katlı yassı epitel hücreleri kübik epitele dönüşür. Balbiani cismi, nükleusa yakın sitoplazma bölgesine doğru yer değiştirir. Birincil folikül evresinde, yaklaşık çapı 50-80 µm olan birincil ovosit, zona pellusida adı verilen, PAS ile koyu boyanan, yaklaşık 10-15 µm çapında, asidofilik, homojen ve glikoprotein içerikli bir zar sentezlemeye başlar. Başta kesintili olan zona pellusida birleşerek birincil ovositin etrafını çepeçevre sarar ve foliküller hücreleri ovositten ayırır. Bu dönemde çevredeki stromal hücreler teka folikülü denilen dış sınırı belirgin olmayan bir tabakaya dönüşür (16, 24, 48, 60, 73).

Geç Birincil Folikül: Erken birincil folikülde görülen tek katlı kübik folikül hücrelerin mitoz bölünme ile çoğalması sonucunda; tek katlı kübik epitelden, çok katlı kübik epitele dönüşür. Bu epitele stratum granulozum adı verilir. Bu evrede FSH'a cevap vermeyen foliküller atreziye uğrarlar (16, 24).

İkincil (Antral Folikül): Birincil foliküller büyürlerken, granüloza hücreleri arasında içi berrak sıvı ile dolu, düzensiz boşluklar ortaya çıkmaya başlar. Bu boşluklar birbiri ile birleşerek antrum adı verilen boşluğu oluştururken, antrum içindeki sıvı da folikül sıvısı olarak adlandırılır. Antrumun görülmesinden sonra folikül ikincil ya da antral folikül olarak adlandırılır. İkincil folikül içindeki birincil ovositin çapı yaklaşık 125 µm'dir. Granüloza hücreleri çoğalıp 8-12 katmana ulaştığında, bazal membran dışındaki teka folikülü, iç teka (bazal membrana daha yakın) ve dış teka (dıştaki kısım) olarak iki tabakaya farklılaşır. İç teka kan damarlarından zengin, steroid salgılayan hücreleri, fibroblastları, kollajen lifleri içeren; dış teka ise kollajen lifler ve düz kas hücrelerinden oluşan kısımdır. Folikülün çapı 0,2-10 mm kadardır (16, 24, 62, 71, 73).

2.3.1.3. Olgun Folikül (Graffian, tersiyer) :

Folikülün gelişimi devam ederken ovosit etrafındaki bir grup hücreyle birlikte antrum içinde bir tepecik oluşturur. Buna kumulus ooforus denir. Antrumdaki sıvı artışıyla kumulus ooforus folikülün bir kenarına itilir. Ovulasyondan hemen önce kumulus ooforustaki hücrelerden ovositi çevreleyen tek sıra hücre tabakası granüloza hücrelerinden farklılaşır ve ovosite sıkıca tutunur. Bu hücreler ovulasyondan sonra atılan ovosite eşlik eden granüloza hücreleridir ve korona radyata olarak adlandırılır. Olgun folikülün çapı yaklaşık 10 mm kadardır (24, 60, 62, 71).

Ovülasyon: 28 günlük menstrual siklusun 14. günündeki ovulasyon zamanında, olgun folikül yumurtalık yüzeyinden dışarıya doğru, stigma denen bir çıkıntı yapar. Ovulasyon, olgun folikül duvarının yırtılması ve ovositin serbest kalması olayıdır. Serbest kalan ovosit, yumurtalık kanalının genişlemiş ucundaki parmaklı çıkıntılar (fimbriya) tarafından yakalanır (51, 74).

Ovülasyondan bir kaç saat önce, granüloza hücrelerinin tamamı ve iç teka hücreleri, steroid hormon salgılayabilen büyük bir beze, korpus luteuma dönüşmeye başlar. Döllenme olmamışsa korpus luteum geriler. Bu olaya luteoliz denir. Bu olay sonucunda folikül fibrotik dokuya dönüşür ve buna korpus albicans denir (60, 74, 75).

2.4. YUMURTALIK FIZYOLOJİSİ:

Steroid hormonlarının salınması (steroidogenez), dişi üreme hücresi ovositin periyodik olarak oluşumu ve atılması (oogenez) olmak üzere yumurtalığın başlıca iki fonksiyonu vardır (72, 76).

Yumurtalık tarafından salgılanan iki temel steroid hormon, östrojen ve progesterondur. Hipotalamusta sentezlenen gonadotropin serbestleştirici hormona (GnRH) yanıt olarak ön hipofiz hormonlarından FSH ve luteinizan hormon (LH) salgılanır. Ön hipofiz bezinden salgılanan bu iki hormona yanıt olarak yumurtalık tarafından östrojen ve progesteron salgılanır. Bu hormonlar, memelilerde üreme hücrelerinin gelişip olgunlaşmalarını, ovülasyonu, hamileliğin başlamasını ve devamını sağlarken aynı zamanda da ikincil cinsiyet organlarının ve meme bezlerinin gelişme ve büyümelerini kontrol ederler (20, 37, 51, 76, 77).

FSH, foliküllerin gelişimini ve foliküler hücrelerden östrojen salgılanmasını uyarır (52, 54, 75).

LH, ikincil ovositte 1. mayotik bölünmenin tamamlanmasını uyarak yumurtlamayı tetikler ve ovülasyon sonrasında yumurtanın atılması sonrası kalan folikülü korpus luteuma dönüştürerek buradan progesteron salınmasını sağlar (52, 54, 75).

Vücutta sentezlenen östrojenlerden östradiol folikül granüloza hücreleri tarafından üretilir ve kadında doğurganlık döneminde en fazla bulunan ve en etkin hormondur (78, 79).

Yumurtalıkta folikülün teka hücreleri tarafından sentezlenen progesteron, menstrual siklusun ikinci yarısında uterus endometriyumunda sekresyonla ilgili değişimleri başlatarak uterusu döllenmiş yumurtanın implantasyonuna hazır hale getirir. Ayrıca memedeki salgı yapıcı oluşumların gelişimlerini sağlar (51).

Foliküllerin puberteden başlayıp menapoza kadarki dönemde büyüme, atreziye uğrama gibi fizyolojik koşullardaki dinamik sürecine folikülogenez denir. Yumurtalıkta ikincil seks kordonlarının oluşmasından sonra somatik ve ilkel germ hücrelerinin kaynaşması ile ilkel foliküller ortaya çıkar. Bu süreç, fetal yumurtalıkta 16. haftadan sonra görülür. Folikül içindeki birincil ovositler de yumurtalık yumurta havuzunu

meydana getirir. Bunların en fazla sayıya ulaştığı dönem gebeliğin 20. Haftasıdır (32, 37). Bu haftadan itibaren menapoza kadar atreziye uğrarlar. Ergenlik dönem ile birlikte folikülogenez başlar. Folikülogenez üç bölümden oluşur. Bu bölümler: başlangıç (initial), döngüsel (siklik) ve baskın (dominant) folikül dönemleridir. Bu folikülogenez süreci her folikül için 84 gün sürer. Folikül içindeki birincil ovosit bu dönemde 1. mayozun profaz 1 evresinden 2. mayozun metafaz 2 evresine kadar ilerler. Ovosit etrafındaki folikül hücreleri ise genel olarak gonadotropin bağımsız ve gonadotropin bağımlı olmak üzere iki ana süreçten geçer (51, 62, 75, 80, 81, 82).

Gonadotropin bağımsız dönem 84 günlük periodun son 14 gününe kadar sürer. Bu dönemde yumurtalık havuzundan havuzun depo kapasitesine, yaşa ve çevresel faktörlere bağımlı olarak her bir yumurtalıkta 3-11 adet folikül seçilir. Bu foliküller FSH'nin tonik salınmalarının etkisi ile geç birincil folikül evresine kadar gelişir (51, 61, 71, 83, 84).

Gonadotropin bağımlı dönemde FSH ve LH birlikte folikülü etkileyerek döngüsel folikülogenez dönemine geçişi sağlarlar. Ovülasyondan önceki son 7 günde seçilen foliküllerden bir tanesi baskın hale geçer. Ovülasyondan önceki son 24 saatte ise LH pikiyle bu foliküldeki ovosit ovülasyonla birlikte atılır (51, 61, 71, 83, 84).

Ovülasyon, ortalama 28 günlük menstürasyon siklusun yaklaşık 10-17. Günleri arası olur ve her siklusta yumurtalıktan bir ovosit serbest bırakılır. Her menstrual siklusta ovülasyon bazen gerçekleşmeyebilir ya da birden fazla ovosit atılabilir. LH olgun folikülün hızlıca şişmesine ve duvarının zayıflamasına sebep olarak ovülasyonu tetikler (51, 72, 77, 85).

Ovülasyondan hemen önce folikül hücreleri sahip oldukları FSH reseptörlerinin yanı sıra LH reseptörleri de edinir. Çünkü baskın folikülün (preovülatuar) korpus luteuma dönüşmesi için granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin gelişmesi gerekmektedir. LH reseptörleri, teka hücreleri üzerinde bulunmaktadır ve başlangıçta granüloza hücreleri üzerinde yoktur; fakat folikül büyüdükçe FSH granüloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkışını uyarır. LH tarafından uyarılan iç teka (teka interna) hücrelerinde androjen sentez ve salınımı artar, oluşan androjenler östrojen öncülü olarak granüloza hücrelerine yollanır. Granüloza hücreleri de FSH etkisiyle iç tekadan gelen androjenleri östrojene çevirirler. Östrojenin artışı sonucu granüloza hücrelerinde çoğalma artar ve folikül büyümeye devam eder. Ovülasyondan 24 saat

önce olan LH piki ile granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptörleri duyarsızlaşır ve LH cevabı sonucu sentezlenen östrojenin üretimi durur. Ovülasyondan sonra ise yumurtalıkta kalan folikülün granüloza ve iç teka hücreleri, LH tarafından uyarılarak luteinizasyona uğrarlar ve hormon salgılayan geçici, büyük bir endokrin bez olan korpus luteumu oluştururlar. Korpus luteum, progesteron ve az miktarda östrojen salgılamaktadır (25, 37, 54, 71, 86, 87).

Korpus luteum varlığını fertilizasyon sonrası 8 hafta daha sürdürür, sonra görevini plasentaya devreder. Bu 8 haftalık dönemde korpus luteumda yeni damar oluşumu ve luteinizasyon işlemi sürer ve gebeliğin oluşumu için gerekli steroid ve hormonları salgılamaya devam eder. Bu 8 hafta boyunca korpus luteumun bozulması sinsityotroblastlardan gelişen insan koryonik gonadotropin (hCG) tarafından engellenir (54).

Gebelik oluşmamışsa korpus luteum giderek geriler, progesteron yapımı durur ve korpus albicans veya beyaz cisim olarak adlandırılan beyaz renkli fibrotik dokuya dönüşür. Korpus luteumun gerilemesine luteoliz denir. Korpus albicans yumurtalıklarda küçülür ve bir nedbe dokusu olarak kalır (21, 24, 54).

2.4.1. Menstruel Siklus: Normalde ortalama 28 günlük döngülerle her ay tekrarlanan, endometriyumun döngüsel değişikliklerine menstrual siklus denir. Endometriyumun kanama ile birlikte atılmasına ise menstruasyon denilmektedir. Endometriumdaki bu değişiklikler, yumurtalıktan salgılanan östrojen ve progesteron etkisiyle olmaktadır. Menstruasyon siklusu, proliferasyon ve sekresyon fazlarından oluşmaktadır (71, 75, 85, 88).

Proliferatif faz: Östrojenlerin etkisiyle proliferasyon fazı başlar ve yaklaşık 10-11 gün kadar sürer. Menstruasyonla (4 gün) birlikte toplam 14 gün kadardır. Teka ve granüloza hücrelerindeki FSH ve LH reseptörleri uyarılır. Böylece teka hücrelerinden sentezlenen androjen ve granüloza hücrelerinden üretilen östradiol ile endometriyal değişiklikler gerçekleşir. Foliküler fazda hakim hormon östrojendir. Bu dönemde progesteronun seviyesi ise sekresyon fazından daha düşük olarak gözlemlenmiştir. Yumurtalıkta östrojenin baskın olması nedeni ile folikül hücrelerinde hücre bölünmesi artmıştır. Bu etki endometriyumda da gözlenmektedir (71, 77, 85, 89).

Sekresyon faz: Ovülasyon olduktan sonra ise, sekreteruar faz başlar ve bu dönem 14 gün kadar sürer. Yumurtalıkta korpus luteum gelişimi başlar. Korpus luteum, progesteron ve östrojen sentezler. Bu dönemde progesteronun etkisi ile endometriyumun sekreteruar aktivitesinde ve damarlanmasında artma olur. Bunun amacı döllenmiş yumurtanın yerleşmesi için uterusu hazırlamaktır. Döllenme oluşmazsa korpus luteum geriler ve sonuç olarak östradiol ve progesteron seviyelerinde ani düşme olur. Östrojen ve progesteron seviyelerinde ani düşüş endometriyumdaki spiral arterlerde vazokonstriksiyona neden olur. Endometriyumda gelişen bu iskemi sonucu endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki hücreler ölür ve dökülür. Uçları açık kalan spiral arterlerden de kanama gerçekleşir (6, 71, 75, 77, 85, 89).

2.4.2. Folikül gelişimine etki eden diğer faktörler:

I. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF): IGF teka tarafından salınmakta ve FSH etkisindeki aromatzasyonu, granüloza hücrelerindeki mitozu ve LH reseptör oluşumunu arttırmaktadır (61, 90).

II. Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF): TGF'nin teka tarafından üretimi, granüloza hücrelerinin büyümesini ve granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptörlerinin FSH tarafından uyarılmasını destekler (61, 73, 91, 92).

2.5. İSKEMİ VE REPERFÜZYON:

İskemi ve bunun sonucunda ortaya çıkan patofizyolojik olaylar, özellikle de kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölüme yol açan nedenlerin başında gelmektedir. İskemi sonrası doku ve organların reperfüzyonu paradoksal olarak organ ve doku hasarını arttırmakta ve bu olay iskemideki reperfüzyon (IR) hasarı olarak adlandırılmaktadır. İskemi reperfüzyon hasarında iskemideki hipoperfüzyona ek olarak iltihabi cevap ve bir çok organda disfonksiyon sendromları ortaya çıkmaktadır (2, 4, 5).

Günümüzde iskemideki reperfüzyon hasarının patofizyolojisi hakkında ve bunların tedavisiyle ilgili bir çok yöntem geliştirilmekte ve araştırmalar yapılmaktadır. Yumurtalıkta iskemideki reperfüzyonuna yol açan temel ve sık görülen patolojik durum yumurtalık torsiyonudur. Bu olay gonadotropinlerin yumurtalığı aşırı uyarması sonucunda organın büyüyerek kendi etrafında dönmesine sebep olur. IR'ye zamanında ve yeterli müdahaleyle yumurtalık doku hasarı önlenerek doğurganlık korunabilir (10, 12, 13, 14, 15). Yumurtalık torsiyonuna yol açan nedenler ovaryan kitle, ovaryan kistler (örneğin dermoid kistler, korpus luteum kisti, folikül kisti), gebelik, polikistik over sendromu ve yardımcı üreme tekniklerinde yumurtalıkların gonadotropinler tarafından aşırı uyarılmasıdır. Daha nadir olmakla birlikte yumurtalık arterinin geçici veya kalıcı tıkanmaları da iskemideki reperfüzyon hasarına yol açabilmektedir. Yumurtalıklar iki farklı damar (ovaryan arter ve uterin arterin ovaryan dalı) tarafından beslendikleri için bu damarlanma IR hasarını azaltıcı yönde rol oynamaktadır. Çünkü yumurtalıkların kanlanması kısmen de olsa uterin arterin ovaryan dalı tarafından devam eder (6, 7, 8, 9, 11).

İskemi (I), organ veya dokulara kan sağlayan damarların bir pıhtı veya mekanik etkenlerle tıkanması sonucunda dokunun oksijenden yoksun kalması ve beslenememesi olarak tanımlanır (4, 5, 93). İskemi sonucu oluşan hipooksijenizasyon sonucu hücrede adenosin trifosfat (ATP) sentezi durur (2). Ancak mevcut ATP kullanılmaya devam eder ve adenosine parçalanır. Adenosin hücre dışına difüze olur, İnozin ve hipoksantin meydana gelir. Oksijen yetersizliğinde ksantin dehidrogenaz enzimi (KD) aktifleşemez, dolayısı ile hipoksantin ksantin oksidaz (KO) ile metabolize olur ve ksantin oluşur. Bu reaksiyonlar sonucunda serbest oksijen radikalleri açığa çıkar (4, 94, 95, 96, 97).

Ayrıca ATP'nin sentezinin bozulması nedeni ile sodyum-potasyum (Na-K) pompaları durur. Hücrenin elektrolit dengesi bozulur ve hücre içine kalsiyum (Ca) iyonu akışı başlar (4, 98, 99, 100, 101).

Bu metabolik olaylar sonucu iskeminin erken safhasında dokuda konjesyon kanama ve ödem görülür (96, 102).

İskemi sonrası dokunun iskemiye önlemek ve kan akımını sağlamak amacı ile geliştirdiği mekanizmalar sonucu dokudaki oksijen miktarının artmasına reperfüzyon denir. Reperfüzyon sonrası dokuda serbest oksijen radikalleri artar, endotel hücreleri hasarlanır, kompleman sistemi aktifleşir ve polimorf nüveli lökositlerin (PMN) bölgeye göçü başlar. Reperfüzyon sırasında gözlenen bu dört faktör dokuda iskemi hasarından daha fazla bir hasara yol açar (3, 4, 103, 104, 105).

Reperfüzyon hasarında rol oynayan hücresel ve humoral olaylar serisi karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılamamış fizyopatolojik bir süreçtir. Bu süreçte nitrik oksit sentaz düzeylerinin ve serbest oksijen radikallerinin artması, lipid peroksidasyonunun gerçekleşmesi, endoteldeki selektin ekspresyonunun görülmesi, lökositlerdeki integrinlerin olaya karışması, Na-K iyon pompasının bozulması, hücre içi Ca iyonunun artışı, protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu, fosfotidil inositol 3 kinaz-protein kinaz B (PI3K-Akt) ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) gibi hücre sinyal yollarının çalışması gibi henüz aydınlatılamamış çeşitli mekanizmalar sonucu hücrede nekroz veya programlı hücre ölümü şeklinde sonuçlanan patolojik durum ortaya çıkar (4, 5, 101, 105, 106, 107, 108, 109, 110).

2.6. STATİNLER ve Rosuvastatin:

İskemi reperfüzyon hasarının etyolojisinde beyin felci, koroner kalp ve aterosklerotik damar hastalıkları, şok, sepsis, organ transplantasyonu, yumurtalık torsiyonu gibi çoğu ölümcül seyreden bir çok hastalık rol oynamaktadır (1, 2, 12, 13, 14, 98, 103, 111). Daha önce yapılan çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarını oluşturan fizyopatolojik süreçleri kırmak ve önlemek amacı ile deneysel olarak çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Bu ilaçlardan antioksidan etkili eritropoetin (EPO), melatonin ve vitamin C; Ca kanal blokörlerinden verapamil, trapidil, amlodipin; kallikrein kinin sistemini engelleyici aprotinin; fosfodiesteraz yolağı inhibitörlerinden olan pentoksifilin; statinlerden hidrosimetilglutaril koenzim A (HMGCoA) redüktaz inhibitörü rosuvastatin inflamasyonu önleyerek koruyucu etki göstermiştir. Bunların yanısıra iskemi reperfüzyon hasarını arttıran iltihabi olayları azaltmak amacıyla da bu sürece etkili terapötik ajanlar araştırılmaktadır (12, 13, 14, 15, 112, 113, 114, 115, 116).

HMGCoA redüktaz inhibitörlerinin ya da sık kullanılan isimleri ile statinlerin iskemi reperfüzyon hasarında oluşan iltihabi olayları önleyici farmakolojik ajanlardan biri olduğu düşünülmektedir. HMGCoA redüktaz inhibitörlerinden biri olan rosuvastatinde bu konuda araştırılmaktadır. Statinlerin klinikteki kullanılmasına yol açan birincil etkileri karaciğerde HMGCoA redüktazı bloke ederek kolesterol sentezini önlemek yönündedir. Kolesterol düzeyinin regülasyonu ile aterosklerotik damar hastalıklarının tedavisinde lipid düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Ancak statinlerin bu birincil etkilerinin yanısıra dokuda ve hücre düzeyinde farklı etkileri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, statinlerin iskemideki koruyucu etkilerinin kolesterolden bağımsız olduğunu göstermiştir (114, 117, 118, 119, 120, 121).

Statinlerden rosuvastatinin HMGCoA yolağı dışında PI3-Akt yolağını uyarması, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) sentezini arttırması, küçük G proteinlerini (Ras, Rho, Rac) ve indüklenebilen nitrik oksit sentetaz (iNOS)'ı azaltması, potasyum (K) kanallarını aktive etmesi gibi pleotropik etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Rosuvastatinin bu etkileri sonucunda endotel membran stabilizasyonunu sağlayabileceği, yeni damar oluşumunu (anjyogenezis) uyarabileceği, dokuda serbest oksijen radikallerini azaltabileceği ve PMN'lerin göçünü önleyebileceği düşünülmektedir (113, 114, 117, 120, 121, 122, 123, 124).

Rosuvastatinin bu ikincil etkileri daha önce yapılan beyin felci ve kalp iskemisi çalışmalarında kullanılmış olmasına karşın yine bu çalışmalarda hangi mekanizmaların IR hasarını azalttığı yeterince netleştirilememiştir. Çalışmamızda yumurtalık IR modeli üzerinde rosuvastatinin hasarı azaltmada etkili olabileceğini düşünmekteyiz (113, 114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları:

Bu çalışmada, Spraque-Dawley cinsi, 7-8 haftalık ve 150-220 gram ağırlığında dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (YÜDETAM)'nden alınmıştır (Etik kurul onayı: YÜDETAM Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından **04.03.2010** tarih ve **96** protokol numarası ile alınmıştır).

Hayvanlar, tabanı ve duvarları tek parça, kapağı ve yan duvarları tel örgülü ve boyutları 50x30x30 cm olan kafeslerde barındırıldı. Her kafese bir hayvan yerleştirildi. Deney süresince hayvanlar 20-22°C sıcaklık, %55-60 nem oranı, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık sağlanan ortamda muhafaza edildi ve standart yem ile beslendiler. Operasyon sonrasında hayvanlar 36-37 °C sıcaklıkta muhafaza edildiler.

Çalışmamızda toplam 40 hayvan kullanılmıştır. Kontrol ve deney gruplarına göre çalışmada kullanılan hayvan sayıları Tablo 2’de gösterilmiştir.

GRUP NO	GRUPLAR	OVEREKTOMİ	HAYVAN SAYISI	DOZ IP (intraperitoneal)
1	Kontrol (Sham)	24 saat sonra	8	Serum fizyolojik kullanıldı
2	15dk İskemi	Hemen	8	İlaç kullanılmadı
3	15dk İskemi 24 saat Reperfüzyon	24 saat sonra	8	Serum fizyolojik kullanıldı
4	15dk İskemi 24 saat Reperfüzyon	24 saat sonra	8	0.5 mg/kg rosuvastatin
5	15dk İskemi 24 saat Reperfüzyon	24 saat sonra	8	20 mg/kg rosuvastatin

Tablo 2: Çalışmanın deney grupları ve hayvan sayıları.

Pilot Çalışma:

Deneylarimize başlamadan önce sağlam yumurtalık dokusu elde edilmesi, iskemi süresinin tespiti, histolojik boyama denemesi ve histomorfometrik örnekleminin belirlenmesi amacıyla pilot çalışma yapıldı.

Grup 1: Kontrol grubuna sadece laparotomi yapıp (sham ameliyat, sağlıklı over) ardından ip serum fizyolojik verildi. Sham operasyonundan 24 saat sonra tek taraflı overektomi yapılarak sol yumurtalıkları alındı.

Grup 2: 15 dakikalık iskemi grubuna ilaç verilmedi. Hemen sonrasında tek taraflı overektomi yapıldı.

Grup 3: 15 dakikalık iskemiden sonra ip SF verildi ve 24 saat reperfüzyonun hemen sonrasında sol overektomi yapıldı.

Grup 4: 15 dakikalık iskemiden hemen sonra, 0.5 mg/kg rosuvastatin kalsiyum (Rosuvastatin Kalsiyum, TNT Kanada) ip olarak verildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında sol overektomi yapıldı.

Grup 5: 15 dakikalık iskemiden hemen sonra, 20 mg/kg rosuvastatin kalsiyum ip olarak verildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında sol overektomi yapıldı.

Kontrol (Sham) Grubu:

- Her bir sıçana 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun %2, Bayer Türk Kimya, İstanbul) ve 60 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketasol %10, Richter pharma ag., Avusturya) ip yolla verilerek hayvanlar anestezi edildi.
- Uygulanacak bu iki madde bir saatlik anestezi sağladı.
- Anestezi uygulanan hayvanlar sırt üstü yatırılıp karın bölgesi önce temizleyici solüsyonla (%70 alkol ile) silindi, sonra hayvanların tüyleri jiletle traşlandı. Traşlanan bölge betadin ile silinerek temizlendi.
- Antibiyotikli göz pomadı sürüldü (Thiocilline 5gr, Abdi İbrahim).
- Anestezi uygulanan hayvanların karın bölgesinde, orta hatta deriye küçük, uzunlamasına yapılan deri ve karın duvarı kesisi ile karın boşluğu açıldı.
- Hiç bir şey yapılmadan karın duvarına (3/0 ipek, Medeks A.Ş., İstanbul) ve deriye (2/0 ipek, Medeks A.Ş., İstanbul) dikiş atıldı ve bölge batikon ile temizlendikten sonra cerrahi işlem tamamlandı.
- Cerrahi işlem tamamlandıktan hemen sonra SF periton içine verildi.
- Operasyon sonrasında hayvan 36-37 C deki kapağı açık etüve yerleştirildi. Uyanma işlemi gerçekleşince kafes etüvden alınarak deney hayvanları ünitesine taşındı.
- 24 saat sonra tekrar anestezi uygulanan hayvanlar sırt üstü yatırıldı ve karın bölgesi %70 alkol ile silindi. Antibiyotikli göz pomadı sürüldü.
- Anestezi uygulanan hayvanların karın bölgesinde, orta hatta deriye küçük, uzunlamasına yapılan deri ve karın duvarı kesileri ile karın boşluğu açıldı. Sol taraftaki yağ dokusu pensle tutulup çekildi ve sol yumurtalık bu yağ dokusuyla beraber geldi ve tek taraflı sadece sol yumurtalığa overektomi uygulandı.
- Karın duvarına (3/0 ipek, Medeks A.Ş., İstanbul) ve deriye (2/0 ipek, Medeks A.Ş., İstanbul) dikiş atıldı ve bölge batikon ile temizlendikten sonra cerrahi işlem tamamlandı.

- Operasyondan sonra, hayvan kafesine alındı ve kafesiyle birlikte önceden hazırlanmış 36-37 C deki kapağı açık etüve yerleştirildi. Uyanma işlemi gerçekleşince kafes etüvden alınarak deney hayvanları ünitesine taşındı.

15 Dakika İskemi Grubu:

- Bu gruptaki sıçanlar kontrol grubu hayvanlara uygulandığı biçimde anestezi edildi ve laparotomi uygulandı.
- **Sol yumurtalığa iskemi uygulaması:** Yumurtalığın yaklaşık 1 cm aşağısından ve 1 cm yukarısından tubal ve ovaryan damarlara bulldog damar klempinin (Nepa sağlık ürünleri) yerleştirilmesiyle iskemi başlatıldı. 15 dakika boyunca yumurtalıkların kanlanması bu şekilde durduruldu ve klamp açılmadan tek taraflı sol overektomi yapıldı (125, 126).
- Klamp kaldırıldı. Organlar karın içine geri yerleştirildi. Karın duvarına ve deriye dikiş atıldı. Bölge batikon ile temizlendikten sonra cerrahi işlem tamamlandı.
- Cerrahi işlem tamamlandıktan hemen sonra 15 dakikalık iskemi grubuna ilaç verilmedi.
- Operasyon sonrasında hayvan 36-37 C deki kapağı açık etüve yerleştirildi. Uyanma işlemi gerçekleşince kafes etüvden alınarak deney hayvanları ünitesine taşındı.

15 Dakika İskemi 24 Saat Reperfüzyon Grubu:

- Bu gruptaki sıçanlar kontrol grubu hayvanlara uygulandığı biçimde anestezi edildi.
- Sol yumurtalığa iskemi uygulaması iskemi grubuna benzer şekilde yapıldı.
- 15 dakika iskemi sonrası damar klempi kaldırılarak yumurtalığın 24 saat reperfüzyonu sağlandı.
- Organlar karın boşluğuna yeniden yerleştirilerek karın duvarı ile deriye dikiş atıldı ve bölge betadine ile temizlenerek operasyon tamamlandı.
- Karın kapatıldıktan sonra periton içine SF verildi.
- Operasyon tamamlandıktan sonra hayvan 36-37 C deki kapağı açık etüve yerleştirildi. Uyanma işlemi gerçekleşince kafes etüvden alınarak deney hayvanları ünitesine taşındı.
- 24 saatlik reperfüzyon süresi bitiminde anestezi sonrası sol overektomi yapıldı.
- Deney sonrası hayvanlar sakrifiye edilmedi. Karınları kapatılıp, gerekli bakımları yapıp deney hayvanları ünitesine teslim edildi.

15 Dakika İskemi 24 Saat Reperfüzyon 0,5 mg/ kg Rosuvastatin:

- Bu gruptaki sıçanlar kontrol grubu hayvanlara uygulandığı biçimde anestezi edildi.
- İskemi reperfüzyon grubuna benzer şekilde laparotomi yapıp, iskemi sağlandıktan sonra batın kapatıldı ve 0,5 mg/kg rosuvastatin ip verildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında batın tekrar açıldı ve sol overektomi işlemi yapıldı. Organlar karın boşluğuna yeniden yerleştirilerek karın duvarı ile deriye dikiş atıldı ve bölge betadine ile temizlenerek operasyon tamamlandı.
- Deney sonrası hayvanlar sakrifiye edilmedi. Karınları kapatılıp, gerekli bakımları yapıp deney hayvanları ünitesine teslim edildi.

15 Dakika İskemi 24 Saat Reperfüzyon 20 mg/kg Rosuvastatin:

- Bu gruptaki sıçanlar kontrol grubu hayvanlara uygulandığı biçimde anestezi edildi.
- İskemi reperfüzyon grubuna benzer şekilde laparotomi yapıp, iskemi sağlandıktan sonra batın kapatıldı ve 20 mg/kg rosuvastatin ip verildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında batın tekrar açıldı ve sol overektomi işlemi yapıldı. Organlar karın boşluğuna yeniden yerleştirilerek karın duvarı ile deriye dikiş atıldı ve bölge betadine ile temizlenerek operasyon tamamlandı.
- Deney sonrası hayvanlar sakrifiye edilmedi. Karınları kapatılıp, gerekli bakımları yapıp deney hayvanları ünitesine teslim edildi.

1.Histolojik Yöntem:

Sorenson Tamponlu Nötral Formaldehit Fiksatifinin Hazırlanışı:

Stok A solüsyonu: 0.2 M tamponlu fiksatif için 15.6 gr Natriumdihidrojenfosfat-Dihidrat, ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, molekül ağırlığı: 156.02 gr/mol) 500 ml distile su içerisinde çözdürüldü.

Stok B solüsyonu: 0.2 M tamponlu fiksatif için 44.5 gr, diNatriumhidrojenfosfat-Dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, molekül ağırlığı: 177.99 gr/mol) 1250 ml distile su içerisinde çözdürüldü.

Çalışma solüsyonu: 0.1 M pH=7.4 olan stok A+B karışımı elde edilmesi için, stok B solüsyonu stok A solüsyonu ile titre edildi.

%4'lük formaldehit %40'lık olacak şekilde tamponla dilue edildi. Yumurtalıklar alındıktan sonra nötral formaldehite konuldu ve daldırma fiksasyonuna geçildi. İki gün süre ile fiksatifte bekletildi (127, 128).

Doku Takip Yöntemi:

Yumurtalıklar iki gün süre ile sorenson tamponlu nötral formaldehit fiksatifinde bekletildikten sonra otomatik doku takip cihazına (Leica TP 1020) yerleştirilerek aşağıda belirtilen şekilde uzun doku takip yapıldı. Doku takibi yapılan dokular otomatik parafine gömme cihazında (Leica EG 1160) parafin bloklara gömüldüler.

(Vakum 1) Nötral Formalin I	2 Saat
(V2) Nötral Formalin II	2 Saat
(V3) % 70 Alkol	1 Saat
(V4) % 80 Alkol	1 Saat
(V5) % 90 Alkol	1 Saat
(V6) % 96 Alkol I	1 Saat
(V7) % 96 Alkol II	1.30 Saat
(V8) % 100 Alkol I	1.30 Saat
(V9) Xylen I	1 Saat
(V10) Xylen II	1 Saat
(V11) Parafin I	2 Saat
(V12) Parafin II	2 Saat

2.Genel Işık Mikroskopik İnceleme:

Doku takibi işlemleri yapıldıktan sonra 5 µmlık (Rotary Mikrom HM 325, SEC 35 mikrotom bıçağı) kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için PAS, HE ve TCM yöntemleri ile boyandı ve ışık mikroskobunda (Leica DM 6000) incelendi.

2.1. Hematoksilen Eosin ile Boyama:

5 µm kalınlığındaki kesitler boyama aşamasından önce, dokuların lama iyi yapışmasını ve parafinin erimesini sağlamak amacıyla 60-65⁰lik etüvde 20-30 dakika kadar bekletildiler.

2.1.1. Hematoksilen-Eozin Hazırlanması:

Solüsyonlar:

Hemotoksilen	2,5 gr	
Absolu Alkol	25 ml	
Potasyum Alum	50 gr	
Distile Su	500 ml	
Civa Oksit Kırmızı (mercury oxide red)		1,25 gr
Glasiyal Asetik Asit	20 ml	

Hemotoksilen absolu alkolde çözülür. Üzerine sıcak distile su çözülmüş potasyum alum eklenir. Karışım 2 litrelik balon jøjeye eklenerek kaynatılır. Kaynatırken içirisine civa oksit eklenir. Daha sonra suyun altında hemen soğutulur ve solüsyon soğuyunca asetik asit eklenir (127, 128).

2.1.1.Boyama Tekniği:

Hematoksilen-Eozin boyaması öncesinde doku kesitleri parafinin uzaklaştırılması için ksilende bekletildi. Ardından dokuların doku takibi sırasında kaybettiği suyunu geri kazanması için yüzdesi giderek azalan alkol serilerine alındı (Tablo 3)

	Uygulama	Süre
Parafin uzaklaştırma	Ksilen I	15 dakika
	Ksilen II	15 dakika
Rehidrasyon	%96 II Alkol	5 dakika
	%96 I Alkol	5 dakika
	%90 Alkol	5 dakika
	%80 Alkol	5 dakika
	%70 Alkol	5 dakika
	Distile su	5 dakika

Tablo 3: Parafin uzaklaştırma ve rehidrasyon aşamaları

Doku kesitleri Hematoksilen boyasında 1-2 dakika ve Eozin boyasında 4-5 dakika bekletildi. Boyama işleminden sonra dehidrasyon işlemine geçildi.

Dehidrasyon işlemi için:

%70, %80, %90, %96 I 'lik alkollerden geçirilerek, %96 II'lik alkolde 1 dakika tutuldu. Bu işlemden sonra dokuyu şeffaflandırmak amacıyla:

Xylene I 15 dakika

Xylene II 15 dakika bekletildi.

Boyanmış doku kesitlerinin oda ısısında kurumaları beklendikten sonra otomatik lamel kapatma makinasında kapatıldı (Leica CV 5030).

2.2. Periodik Asit Şif (PAS) ile Boyama:

2.2.1.Periyodik Asit-Şif Boyama Solüsyonlarının Hazırlanması:

Periyodik asit solüsyonu:

Periyodik asit	1 gr.
Distile su	200 ml

Şif solüsyonu:

Bazik füksin	1 gr.
Distile su	200 ml
Potasyum metabisülfid	2 gr.
Hidroklorik asit	2 ml
Aktif kömür	2 gr.

Distile su içine bazik füksin ilave edilerek kaynatıldı. Bu solüsyon 50 C ye kadar soğutulduktan sonra 2 gr potasyum metabisülfid eklendi. Solüsyonun ısısı oda ısısına ulaştığında 2 ml hidroklorik asit eklendi. Ardından aktif kömür eklenerek solüsyon oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Solüsyon kullanılmadan önce filtre kağıdından süzöldü (127, 128).

2.2.2.PAS Boyama Tekniği:

- Dokuların lama iyi yapışmasını ve parafinin erimesini sağlamak amacıyla 5 µm kalınlığındaki parafin kesitler 60-65⁰lık etüvde 20-30 dakika kadar bekletildiler.
- Kesitler deparafinize ve hidrate (96 II, 96I, 90, 80, 70, 50 derecelik alkoller) edilerek distile suya getirildi.
- Periyodik asit solüsyonunda 5 dakika tutuldu.
- Distile su ile iyice yıkandı.
- Şif solüsyonunda 15 dakika bekletildi.
- 5-10 dakika boyunca akan su altında yıkandı.
- Hematoksin ile çekirdekler boyandı. Asit alkolde uygun olarak diferansiye edilerek çekirdeklerin mavi olması sağlandı. Bu aşama mikroskop altında kontrol edildi.
- Absolüt alkolde dehidrate edildi.
- Ksilenden geçirildi.
- Lamel entellan ile kapatıldı.

3.Stereoloji Yöntem:

3.1.Kalın Kesit Alma:

Histomorfometrik inceleme için 20 µm kalınlığında histopatolojik inceleme için ise 5 µm kalınlığında, gruplara ait parafin bloklardan rotary mikrotom aracılığı ile (Rotary Mikrom HM 325, SEC 35 mikrotom bıçağı) kesilerek poli-L-lizin kaplı lamlara alındı.

3.2.Masson Trikrom ile Boyama:

20 µm kalınlığındaki kesitlerin özelliği nedeniyle, boyama aşamasından önce lamlara sıkı yapışması gerekmektedir. Bu nedenle 65-70 C lik etüvde nemlendirici odacık içinde 45 dakika bekletildi. Kesitler otomatik boyama cihazında 3.2.1.'deki TCM boyama protokolüne uygun olarak modifiye edilmiş tablo 3'de gösterilen programla otomatik olarak boyandı (127, 128).

3.2.1.Boyama Solüsyonlarının Hazırlanması:

Masson-Trichrome Boyama Solusyonların hazırlanması:

Solusyon a:

Asid fuksin	0.5 g
Glasiyal Asetik Asit	0.5 ml
Distile su	100 ml

Solusyon b:

Fosfomolibdik Asit	1.0 gr
Distile su	100 ml

Solusyon c:

Metilen Mavisi	2.0 gr
Glasiyal Asetik Asit	2.5 ml

BOYAMA CİHAZI PROGRAM 1			
Adı m	Station	Süre	Kullanılan Malzeme
1	Oven	3 dk	LOAD
2	8	3 dk	Xylene
3	9	3 dk	Xylene
4	10	5 dk	Xylene
5	11	2 dk	%100 lik alkol
6	12	2 dk	%96 lik alkol
7	13	2 dk	%70 lik alkol
8	6	1 dk	Distile Su
9	7	1,15-4 dk	Hematoksilen
10	5	1 dk	%1 lik Asit Alkol
11	Wash 1	1 dk	–
12	4	5 dk	Asit Fuksin
13	3	1 dk	Distile Su
14	2	5 dk	Fosfomolibdik Asit
15	1	4-6 dk	Light Green (Metilen Mavisi)
16	14	1 dk	Distile Su
17	15	2 dk	%1 lik Asit Alkol
18	16	1 dk	%70 lik Alkol
19	17	1 dk	%80 lik Alkol
20	18	1 dk	%96 lik Alkol
21	Exit	1-2 dk	%100 lik Alkol
	Manuel	5 dk	Xylene
	Manuel	5 dk	Xylene

Distile Su 100ml

Tablo 4: Boyama Cihazı Programı

3.4 Stereoloji Ölçüm ve Hesaplamaları

3.4.1. Kullanılan Donanım

Boyanan Kesitler, stereoloji çalışma düzeneği ile incelendi. Bu sistem, analizlerin ve görüntülerin incelendiği CCD dijital kamera (Optronics Microfire 1600x1200P, Goleta, CA, USA), görüntü kartı (ATI FireGL Advance Micro Device, Camberly, UK), bilgisayar kontrollü motorize stage (Bioprecision, Howtrone, NY, USA), Mikrokatör (Heidenhein, Traunreut, Germany) ve ışık mikroskobundan (Leica DM 4000B, Wetzlar, Germany) oluşuyordu. Ölçümler yukarıda belirtilen düzenekte Sterio Investigator (SI) 7.0.5 (Microbrightfield, Willinston, VT, USA) programı kullanılarak yapıldı. Hacimler sayılırken Leica HC plan APO, X40 objektif (NA=0,65) kullanıldı.

3.4.2. Cavallieri Yöntemi

Düzensiz bir şekle sahip nesnelerin hacmini hesaplamaya yarayacak bir yöntem İtalyan matematikçi Bonoventura Cavalieri tarafından geliştirilmiştir. Cavalieri düzenli bir geometrik şekle sahip olmayan üç boyutlu hacimlerini birbirine paralel dilimlere ayırarak hesaplanabileceğini ortaya koymuştur.

Cavalieri yöntemi ile önce hacmi hesaplanacak yapı dilimlere ayrılır, her dilimin kesit yüzey alanı bulunup kesit kalınlığı ile çarpılarak ilgili dilimin hacmi hesaplanır ve nihayet dilimlerin hacimleri toplanarak ilgilenilen yapının toplam hacmi hesaplanır. Bu yöntem non-invaziv görüntüleme yöntemlerinde uygulanarak ilgilenilen nesne ya da organı baştan sona kadar kapsayacak biçimde alınan kesit görüntüleri üzerinden hacim hesaplamalarında yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (129, 130, 131).

Bu yöntemin esasında hacmi hesaplanmak istenen yapı eşit aralıklı ve birbirine paralel bir şekilde kesitlere ayrılır. İlgilenilen bölgenin kesitlerdeki görüntülerinin alanları ve ortalama kesit kalınlığının birbirleriyle çarpılması sonucunda toplam hacim elde edilmiş olur.

Pilot çalışma sonucunda hata kat sayısı göz önünde bulundurularak noktalı sayım cetvelindeki iki nokta arası mesafe 200 µm olarak alındı.

Her grupta 6'şar adet yumurtalık histomorfometrik inceleme için 1/8 oranında sistematik rastgele örneklendi. Örnekleme sonrası elde edilen kesitler Leica DM 4000B araştırma mikroskobu ve SI 7,5 görüntü analiz programı aracılığı ile incelendi. İnceleme sonrası toplam hacim, stroma hacim oranı ve parankima hacim oranları elde edildi.

3.4.3. İstatistiksel Analiz:

Çalışmanın istatistiksel analizleri Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda Statistical Package For The Social Science (SPSS) paket programının 15,0 sürümü kullanılarak yapıldı. Histomorfometrik veriler için parametrik test olan tek yönlü varyans analizi ANOVA yapıldı. Post Hoc test olarak Tukey testi kullanıldı. Histopatolojik skor verileri için önce Kruskal Wallis parametrik olmayan istatistik testi yapılarak gruplar arası anlamlılığa bakıldı. Daha sonra gruplar birbiri ile parametrik olmayan Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR:

Çalışmamızda tüm deney hayvanlarından alınan sol yumurtalıklar histolojik olarak: ödem, kanama, konjesyon ve ayrışma parametrelerine bakılarak skorlanmıştır. Skorlamada 1 değeri değişikliğin olmadığını, 2 değeri değişikliğin minimum düzeyde olduğunu, 3 değeri değişikliğin orta düzeyde olduğunu, 4 değeri değişikliğin maksimum düzeyde olduğunu göstermektedir. Histopatolojik skorlama verileri (Ortalama \pm Standart Hata) olarak verilmiştir.

4.1.1. KONTROL - İSKEMİ GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

İskemi grubunda kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda kontrol grubunda elde ettiğimiz skor bulguları: kanama skoru $1,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $1,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ olarak bulunmuştur. İskemi grubunda ise bu değerler kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$; hücreler arası ayrışma skoru $3,33 \pm 0,211$ olarak gözlemlenmiştir (Tablo 5, 6 ve 7). İskemi grubunda kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdık. İskemi grubunda kanama ve konjesyon skorlarının kontrol grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$) (Şekil 4 ve 5). İskemi grubunda görülen hücreler arası ayrışma skorunun kontrol grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,003$) (Şekil 6).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Kanama	1,83	2,00	0,408	0,167	0,001
15I		3,83	4,00	0,408	0,167	

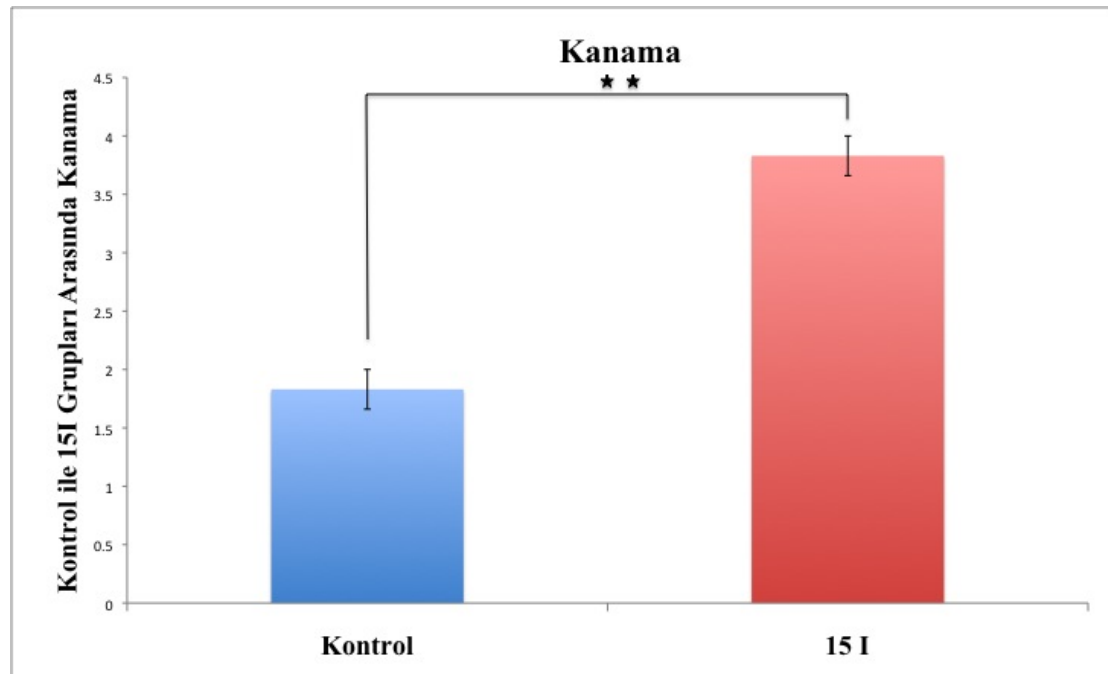
Tablo 5: Kontrol 15I grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Konjesyon	1,83	2,00	0,408	0,167	0,001
15I		3,83	4,00	0,408	0,167	

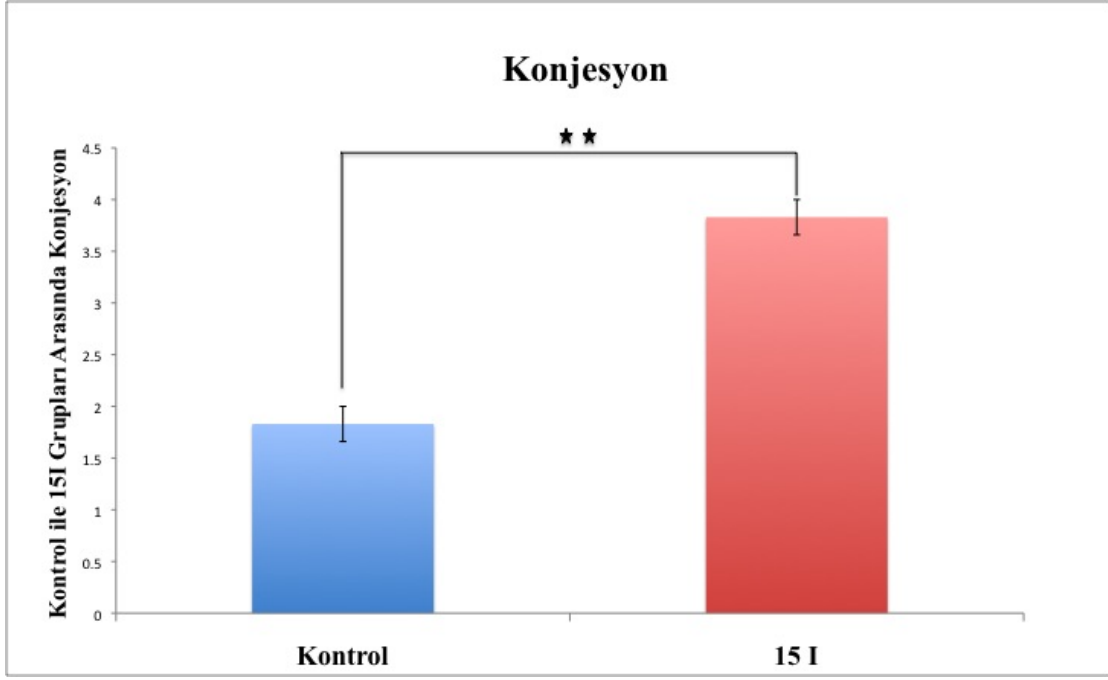
Tablo 6: Kontrol 15I grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Ayrışma	1,33	1,00	0,516	0,211	0,003
15I		3,33	3,00	0,516	0,211	

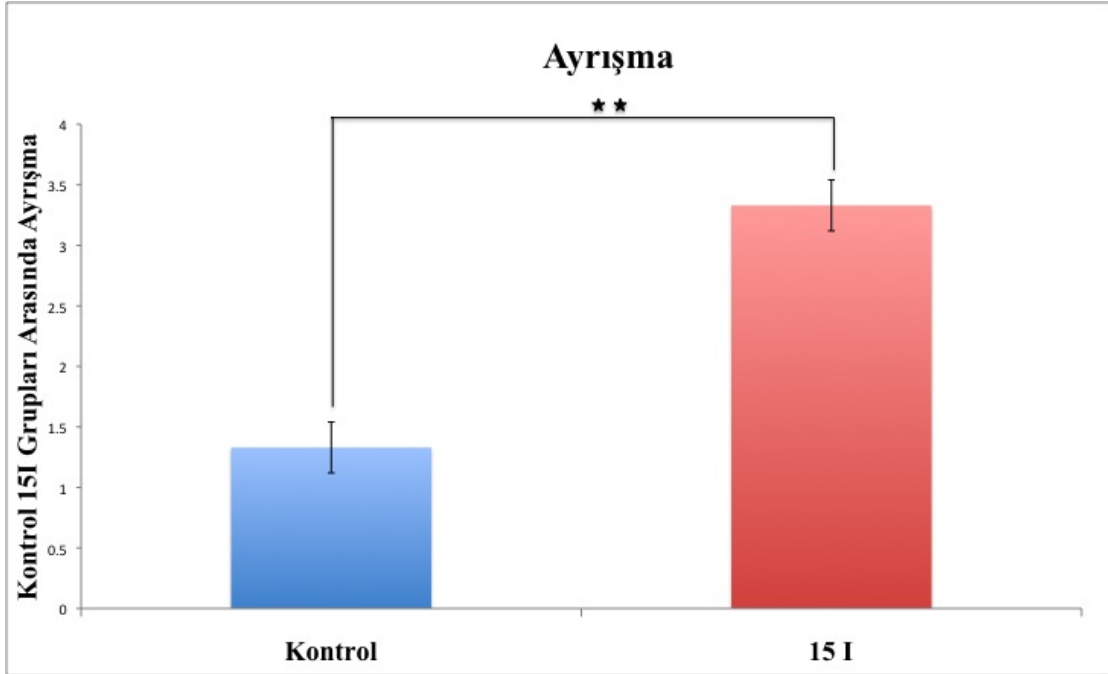
Tablo 7: Kontrol 15I grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 4: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15I grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 5: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15I grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 6: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun K ve 15I grupları arasında karşılaştırılması

4.1.2. KONTROL - İSKEMİ REPERFÜZYON GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

İskemi reperfüzyon grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda kontrol grubunda elde ettiğimiz skor bulguları: ödem skoru $1,50 \pm 0,224$; kanama skoru $1,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $1,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ görülmüştür. İskemi reperfüzyon grubunda ise ödem skoru $2,33 \pm 0,211$; kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$; hücreler arası ayrışma skoru $3,83 \pm 0,167$ olarak bulunmuştur (Tablo 8, 9, 10, 11). İskemi reperfüzyon grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdık. İskemi reperfüzyon grubunda görülen ödem kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,03$) (Şekil 7). İskemi reperfüzyon grubunda kanama ve konjesyon skorlarının kontrol grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0,001$) (Şekil 8 ve 9). İskemi reperfüzyon grubunda görülen hücreler arası ayrışma skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,002$) (Şekil 10).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Ödem	1,50	1,50	0,548	0,224	0,03
15IR		2,33	2,00	0,516	0,211	

Tablo 8: Kontrol 15IR grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Kanama	1,83	2,00	0,408	0,167	0,001
15IR		3,83	4,00	0,408	0,167	

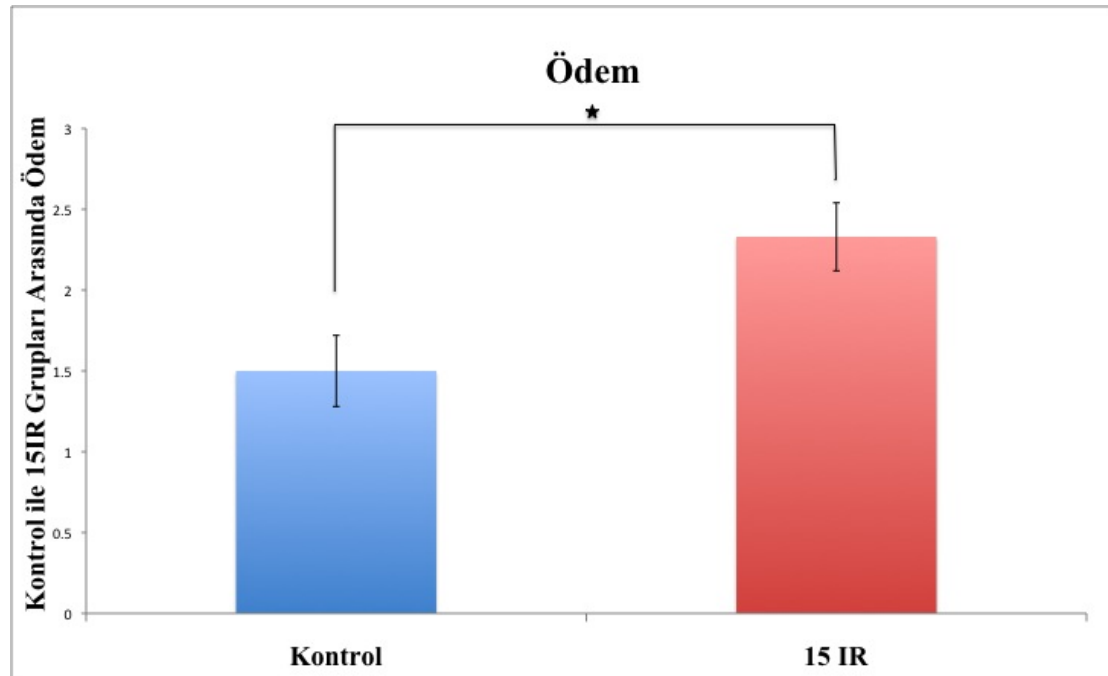
Tablo 9: Kontrol 15IR grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Konjesyon	1,83	2,00	0,408	0,167	0,001
15IR		3,83	4,00	0,408	0,167	

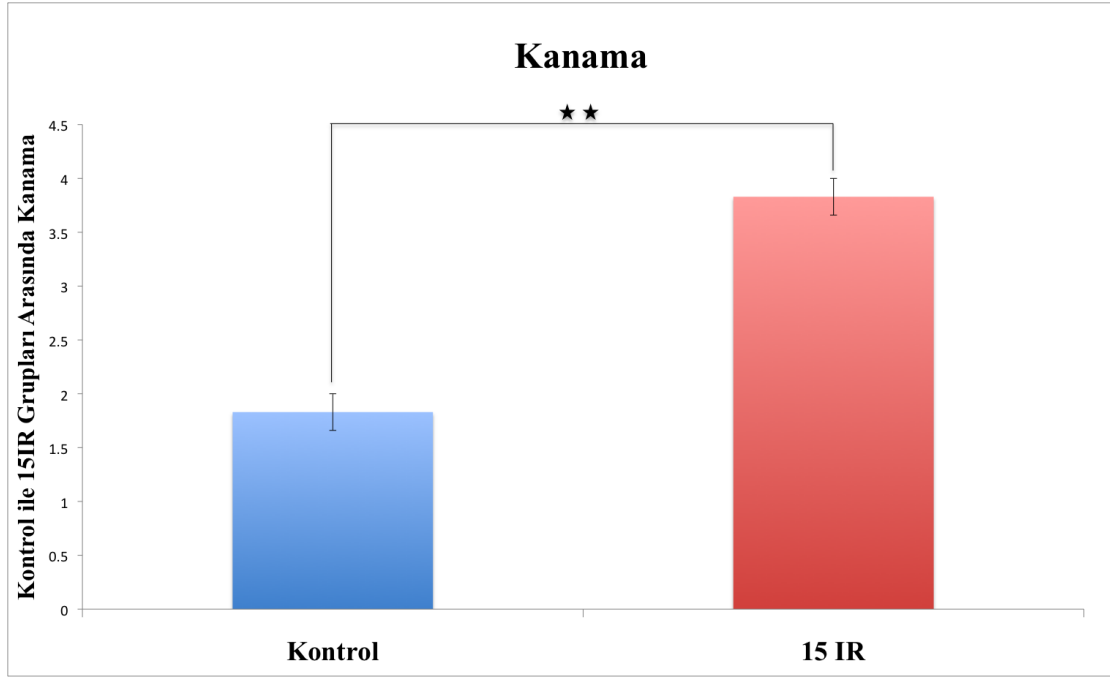
Tablo 10: Kontrol 15IR grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Ayrışma	1,33	1,00	0,516	0,211	0,002
15IR		3,83	4,00	0,408	0,167	

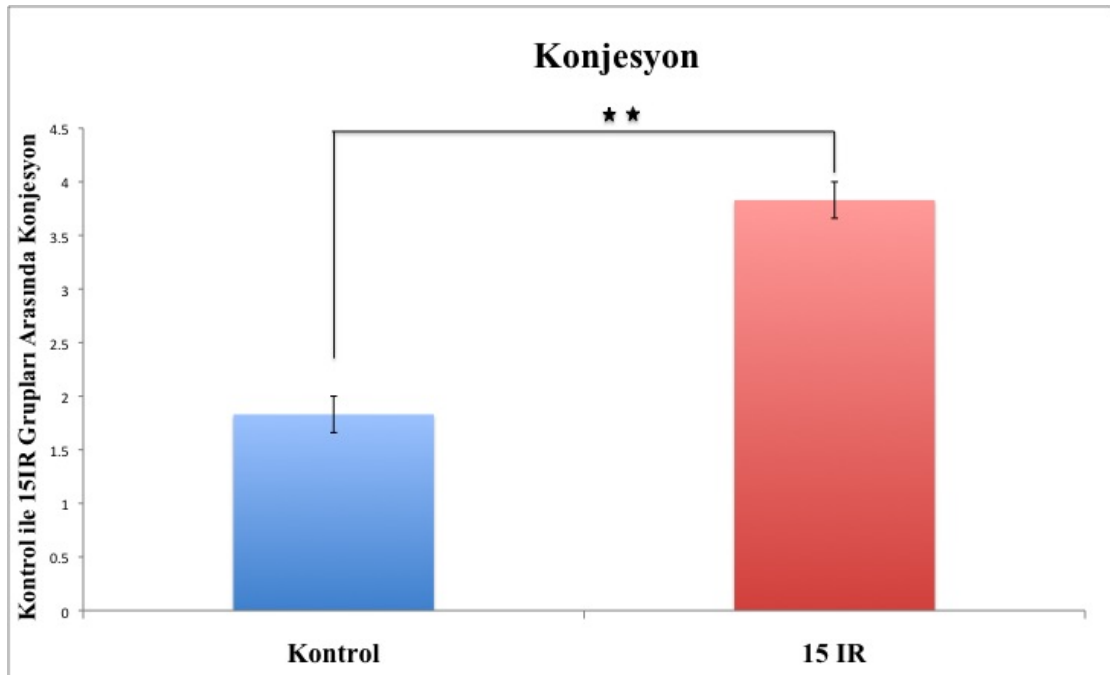
Tablo 11: Kontrol 15IR grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



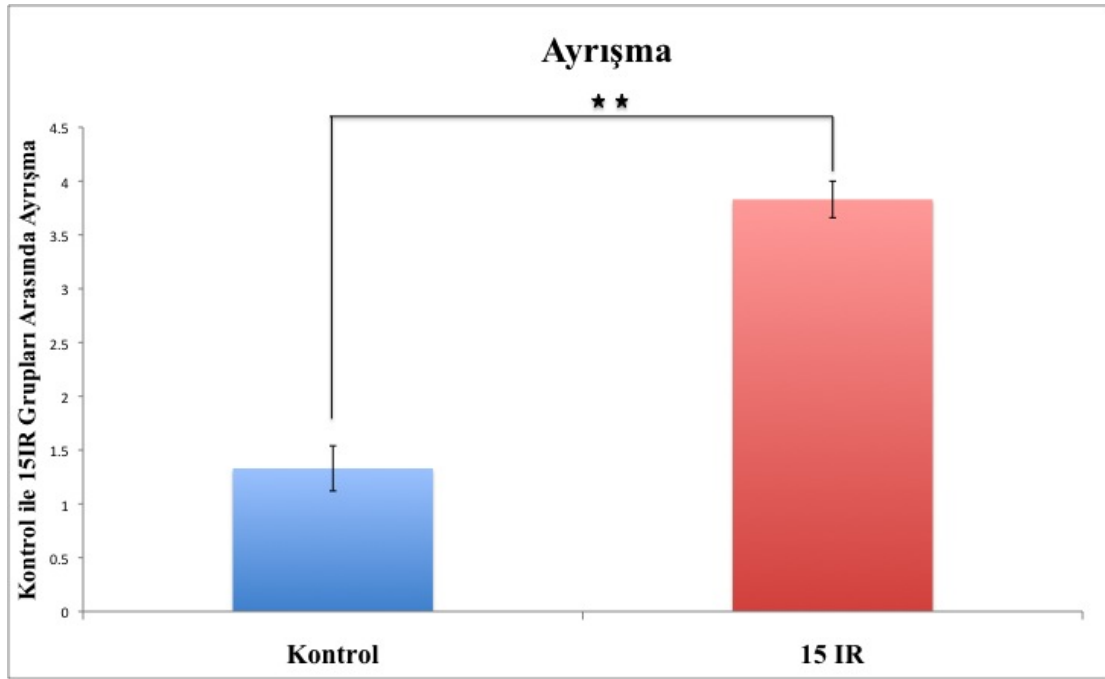
Şekil 7: Ödem histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 8: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 9: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 10: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun K ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

4.1.3. KONTROL – DÜŞÜK DOZ TEDAVİ (15IR0,5) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

Düşük doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda kontrol grubunda elde ettiğimiz skor bulguları: ödem skoru $1,50 \pm 0,224$; kanama skoru $1,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $1,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ bulunmuştur. Düşük doz tedavi grubunda ise ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,211$; konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$; hücreler arası ayrışma skoru $1,50 \pm 0,224$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 12, 13, 14, 15). Düşük doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdık. Düşük doz tedavi grubunda kanama ve konjesyon skorlarının kontrol grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p < 0,019$) (Şekil 11 ve 12).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Ödem	1,50	1,50	0,548	0,224	0,241
15IR0,5		1,17	1,00	0,408	0,167	

Tablo 12: Kontrol 15IR0,5 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Kanama	1,83	2,00	0,408	0,167	0,019
15IR0,5		1,33	1,00	0,516	0,211	

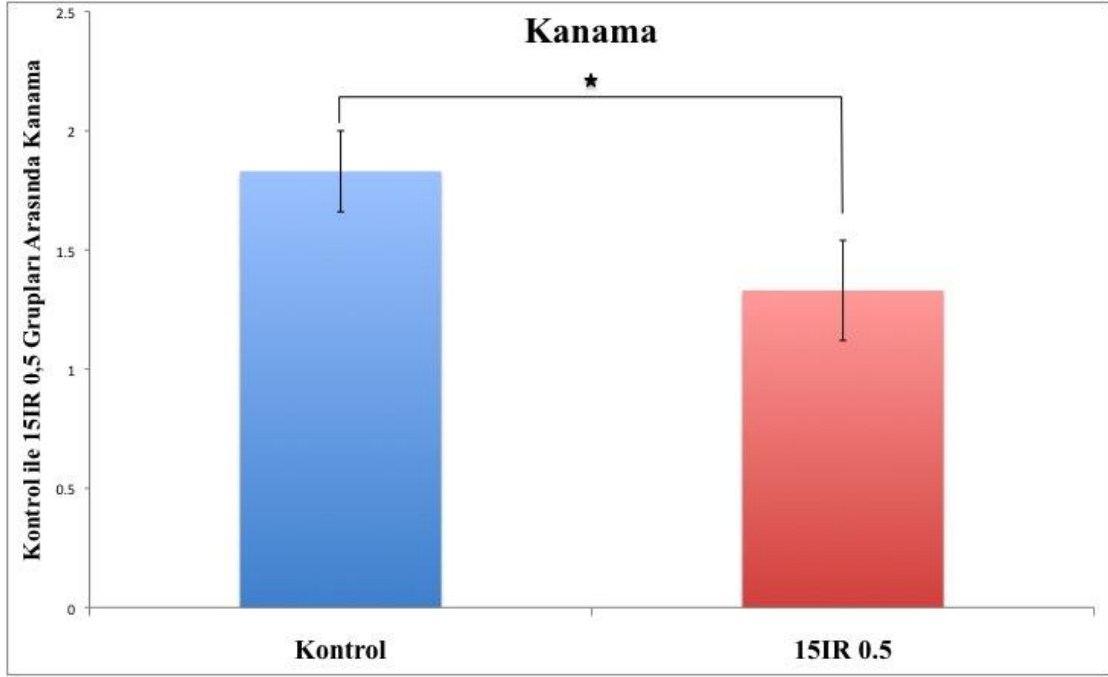
Tablo 13: Kontrol 15IR0,5 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Konjesyon	1,83	2,00	0,408	0,167	0,019
15IR0,5		1,33	1,00	0,516	0,211	

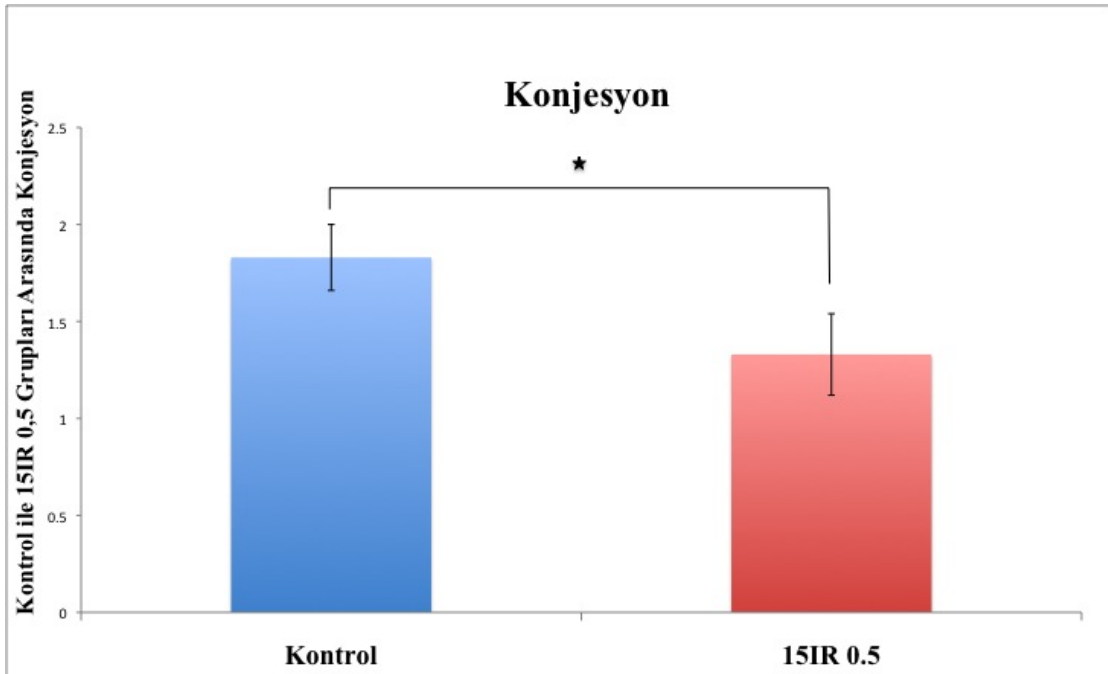
Tablo 14: Kontrol 15IR0,5 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Ayrışma	1,33	1,00	0,516	0,211	0,575
15IR0,5		1,50	1,50	0,548	0,224	

Tablo 15: Kontrol 15IR0,5 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 11: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 12: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

4.1.4. KONTROL – YÜKSEK DOZ TEDAVİ (15IR20) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda kontrol grubunda elde ettiğimiz skor bulguları: ödem skoru $1,50 \pm 0,224$; kanama skoru $1,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $1,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ bulunmuştur. Yüksek doz tedavi grubunda ise ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,211$; konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$; hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ olarak saptanmıştır (Tablo 16, 17, 18, 19). İ Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdık. Yüksek doz tedavi grubunda kanama ve konjesyon skorlarının kontrol grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,019$) (Şekil 13 ve 14) .

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Ödem	1,50	1,50	0,548	0,224	0,241
15IR20		1,17	1,00	0,408	0,167	

Tablo 16: Kontrol 15IR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Kanama	1,83	2,00	0,408	0,167	0,019
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

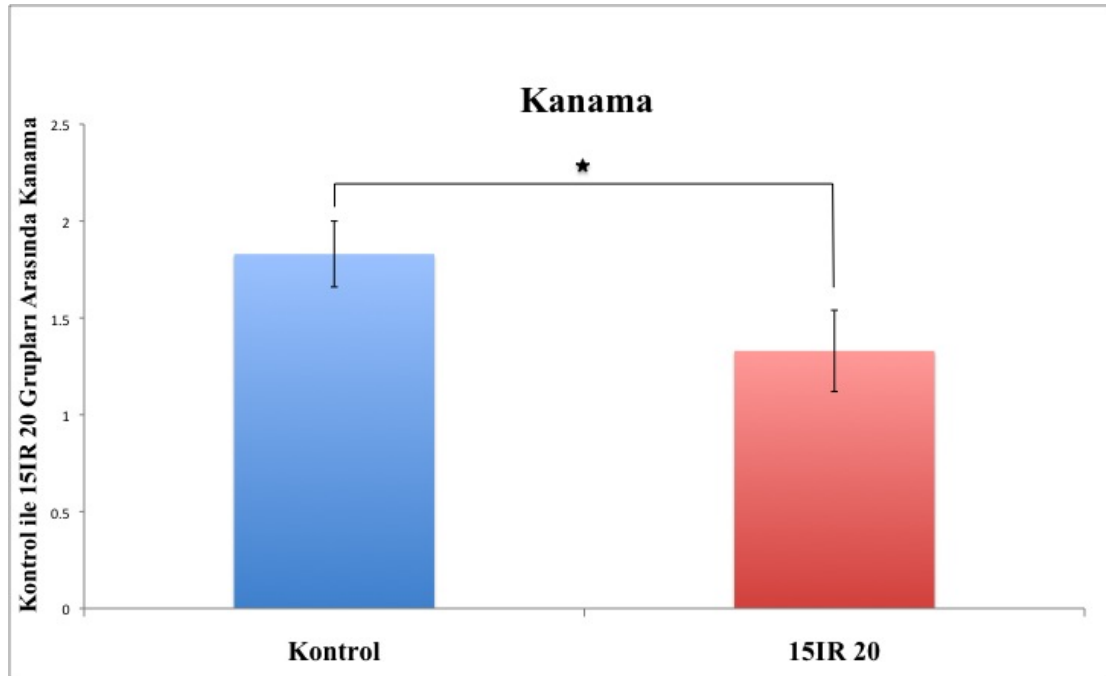
Tablo 17: Kontrol 15IR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Konjesyon	1,83	2,00	0,408	0,167	0,019
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

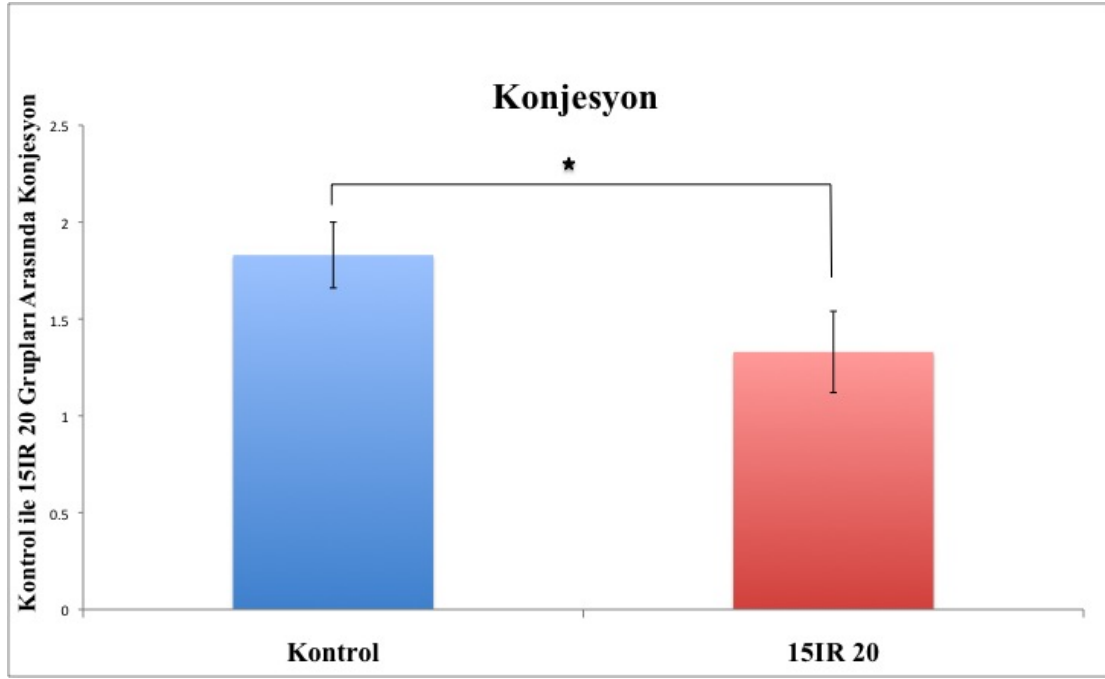
Tablo 18: Kontrol 15IR20 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
K	Ayrışma	1,33	1,00	0,516	0,211	1,00
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

Tablo 19: Kontrol 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 13: Kanama histopatolojik bulgusunun K ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 14: Konjesyon histopatolojik bulgusunun K ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

4.1.5. İSKEMİ (15İ) – İSKEMİ REPERFÜZYON (15İR) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

İskemi reperfüzyon grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi grubuyla karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz skor bulguları: iskemi grubunda ödem skoru $1,33 \pm 0,211$; kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $3,33 \pm 0,211$ bulunmuştur. İskemi reperfüzyon grubunda ise ödem skoru $2,33 \pm 0,211$; kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$; hücreler arası ayrışma skoru $3,83 \pm 0,167$ olarak gözlemlenmiştir (Tablo 20, 21, 22, 23). İskemi reperfüzyon grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi grubuyla karşılaştırdık. İskemi reperfüzyon grubunda ödem ($p < 0,014$) ve ayrışma ($p < 0,019$) skorlarının iskemi grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 15 ve 16).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	P Değeri
15I	Ödem	1,33	1,00	0,516	0,211	0,014
15IR		2,33	2,00	0,516	0,211	

Tablo 20: 15I 15IR grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	P Değeri
15I	Kanama	3,83	4,00	0,408	0,167	1,00
15IR		3,83	4,00	0,408	0,167	

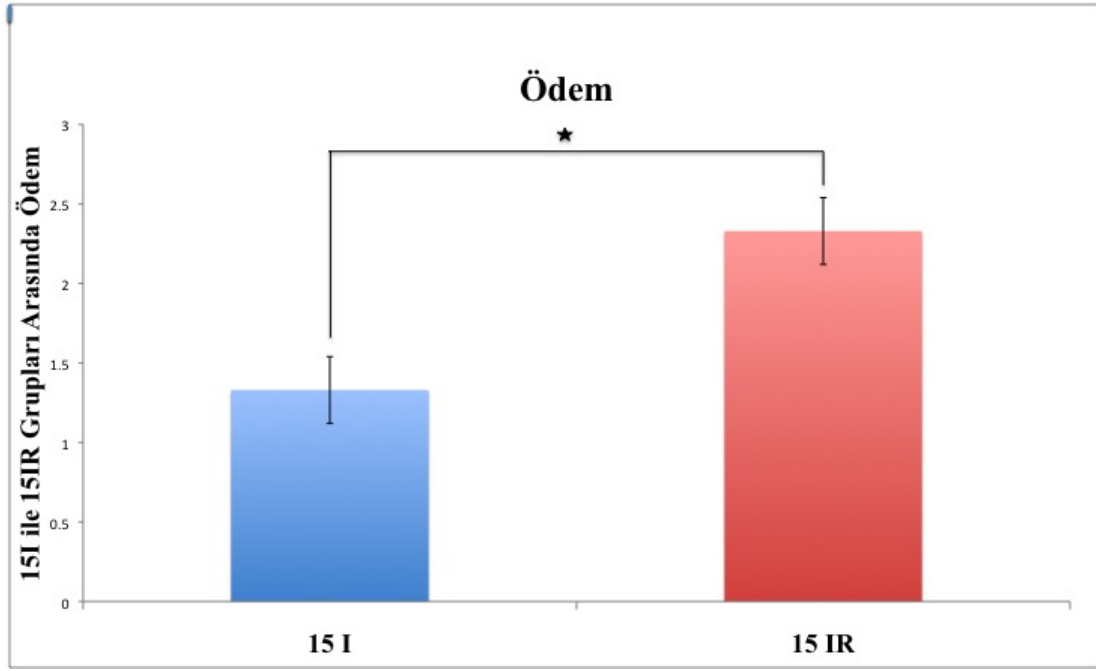
Tablo 21: 15I 15IR grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	P Değeri
15I	Konjesyon	3,83	4,00	0,408	0,167	0,317
15IR		3,83	4,00	0,408	0,167	

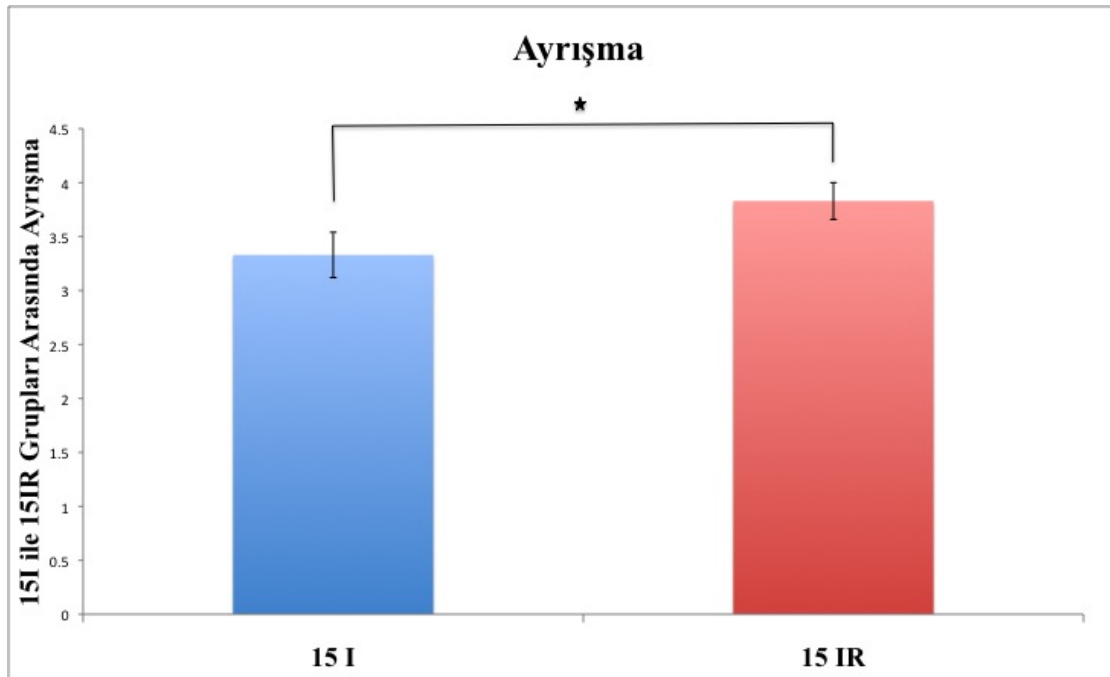
Tablo 22: 15I 15IR grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	P Değeri
15I	Ayrışma	3,33	3,00	0,516	0,211	0,019
15IR		3,83	4,00	0,408	0,167	

Tablo 23: 15I 15IR grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 15: Ödem histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 16: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR grupları arasında karşılaştırılması

4.1.6. İSKEMİ (15I) – DÜŞÜK DOZ TEDAVİ (15IR0,5) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

Düşük doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi grubuyla karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz skor bulguları: iskemi grubunda ödem skoru $1,33 \pm 0,211$; kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $3,33 \pm 0,211$ 'dir. Düşük doz tedavi grubunda ise ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,211$; konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$; hücreler arası ayrışma skoru $1,50 \pm 0,224$ olarak bulunmuştur (Tablo 24, 25, 26, 27). Düşük doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi grubuyla karşılaştırdık. Düşük doz tedavi grubunda kanama ($p < 0,002$), konjesyon ($p < 0,002$) ve ayrışma ($p < 0,003$) skorlarının iskemi grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı fark tespit edilmiştir (Şekil 23, 24 ve 25).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	P Değeri
15I	Ödem	1,33	1,00	0,516	0,211	0,523
15IR0,5		1,17	1,00	0,408	0,167	

Tablo 24: 15I 15IR0,5 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15I	Kanama	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR0,5		1,33	1,00	0,516	0,211	

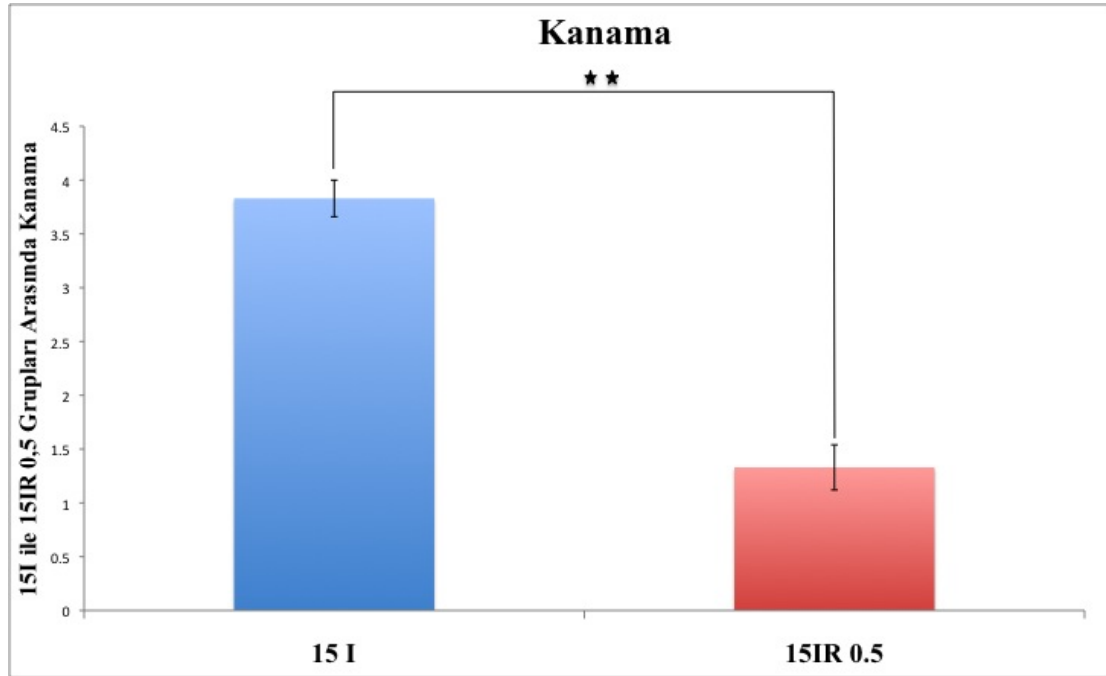
Tablo 25: 15I 15IR0,5 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15I	Konjesyon	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR0,5		1,33	1,00	0,516	0,211	

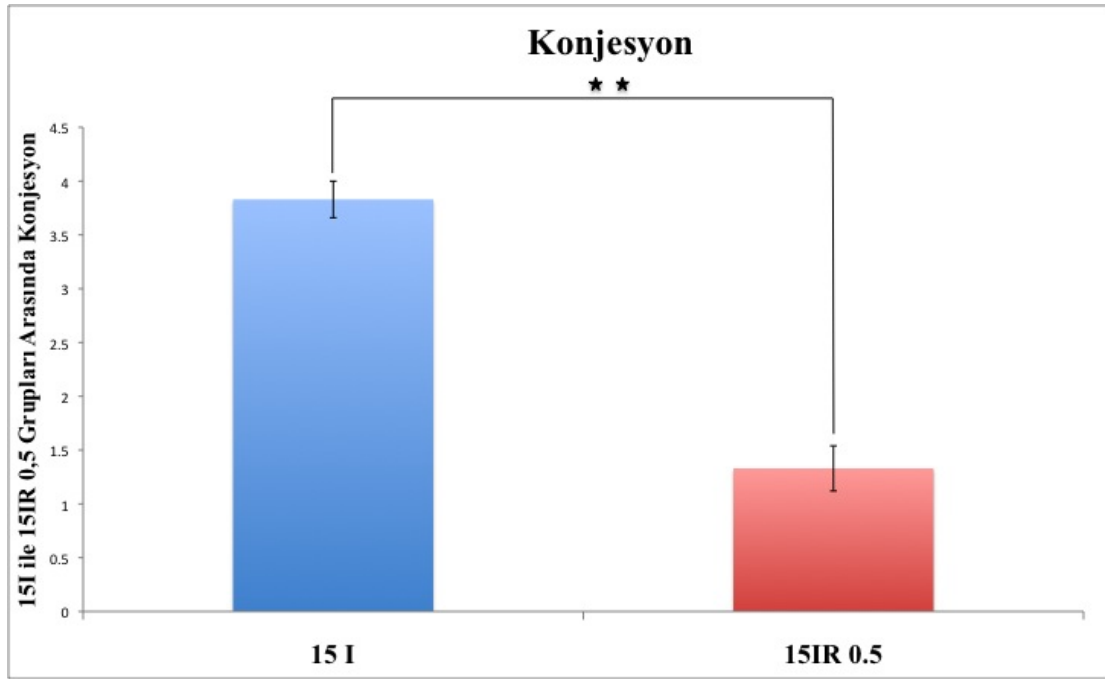
Tablo 26: 15I 15IR0,5 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15I	Ayrışma	3,33	3,00	0,516	0,211	0,003
15IR0,5		1,50	1,50	0,548	0,224	

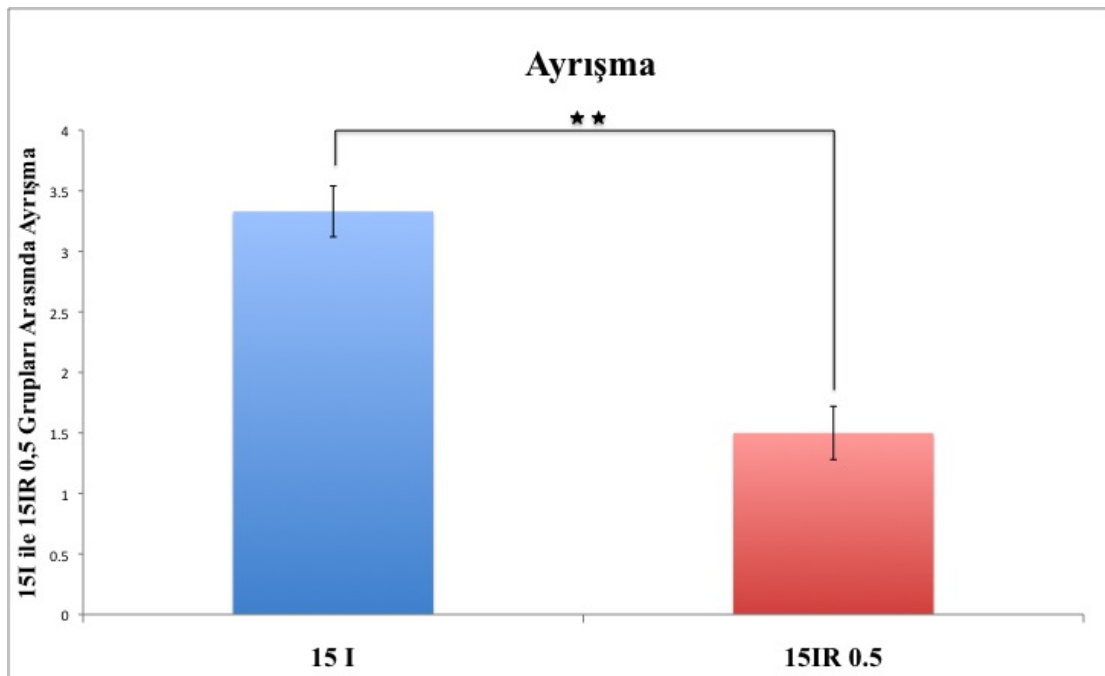
Tablo 27: 15I 15IR0,5 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 17: Kanama histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 18: Konjesyon histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 19: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

4.1.7. İSKEMİ (15I) – YÜKSEK DOZ TEDAVİ (15IR20) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi grubuyla karşılaştırdığımızda iskemi grubunda elde ettiğimiz skor bulguları: ödem skoru $1,33 \pm 0,211$; kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $3,33 \pm 0,211$ tespit edilmiştir. Yüksek doz tedavi grubunda ise ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,211$; konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$; hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ olarak gözlemlenmiştir (Tablo 28, 29, 30, 31). Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi grubuyla karşılaştırdık. Yüksek doz tedavi grubunda kanama ($p < 0,002$), konjesyon ($p < 0,002$) ve ayrışma ($p < 0,003$) skorlarının iskemi grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı fark görülmüştür (Şekil 20, 21 ve 22).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15I	Ödem	1,33	1,00	0,516	0,211	0,523
15IR20		1,17	1,00	0,408	0,167	

Tablo 28: 15I 15IR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15I	Kanama	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

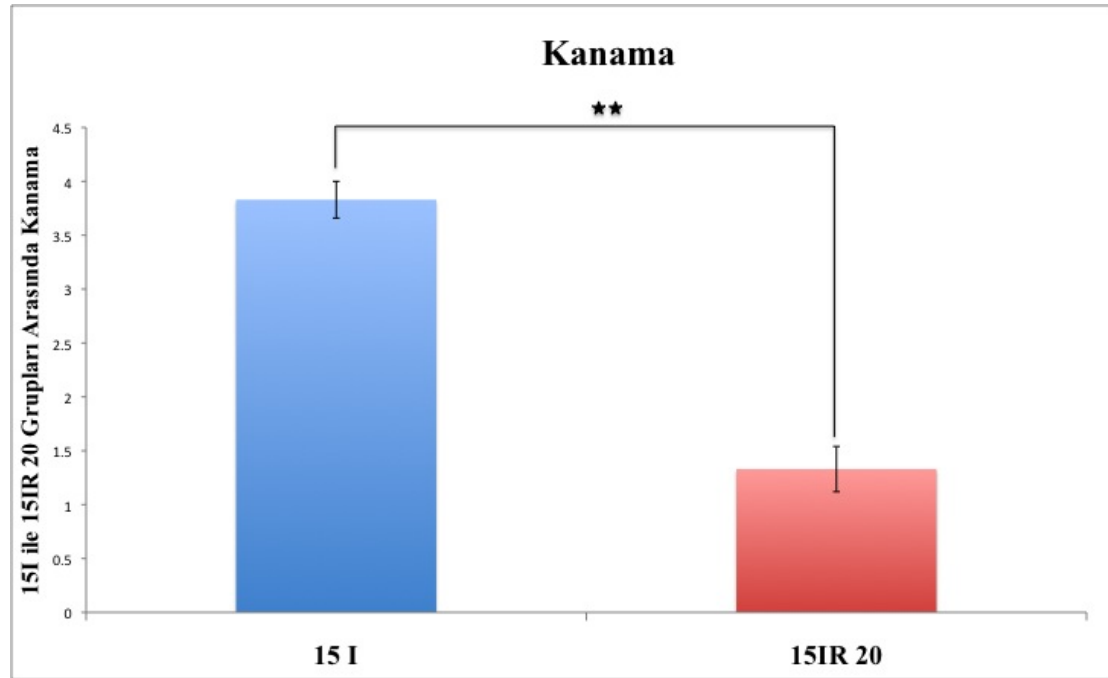
Tablo 29: 15I 15IR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15I	Konjesyon	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

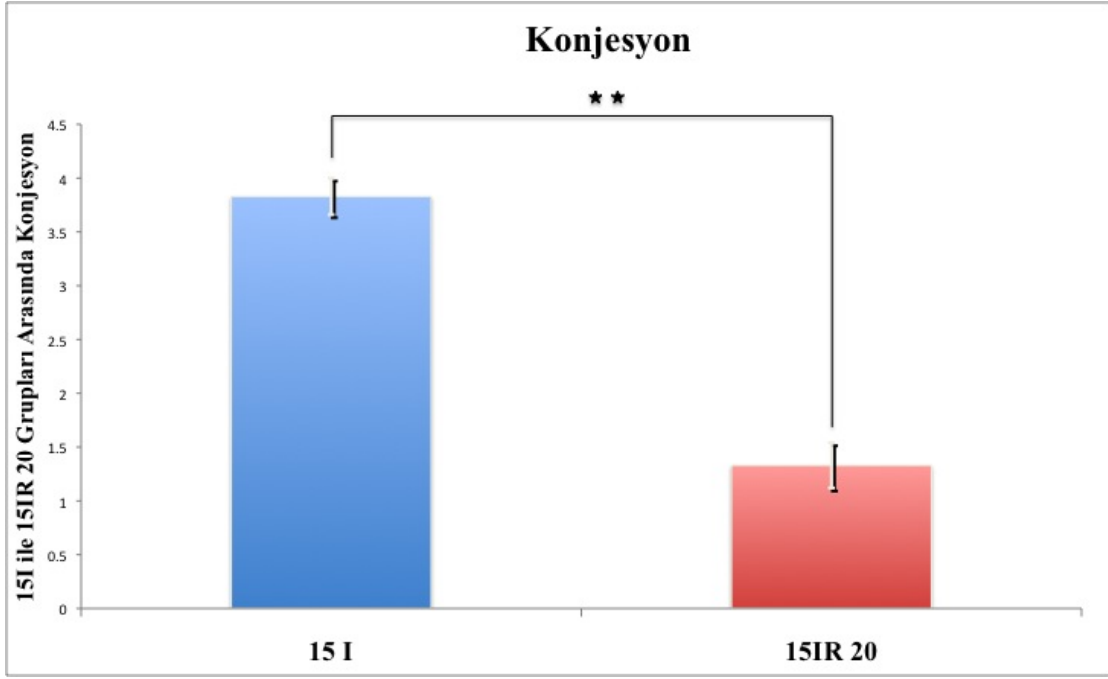
Tablo 30: 15I 15IR20 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15I	Ayrışma	3,33	3,00	0,516	0,211	0,003
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

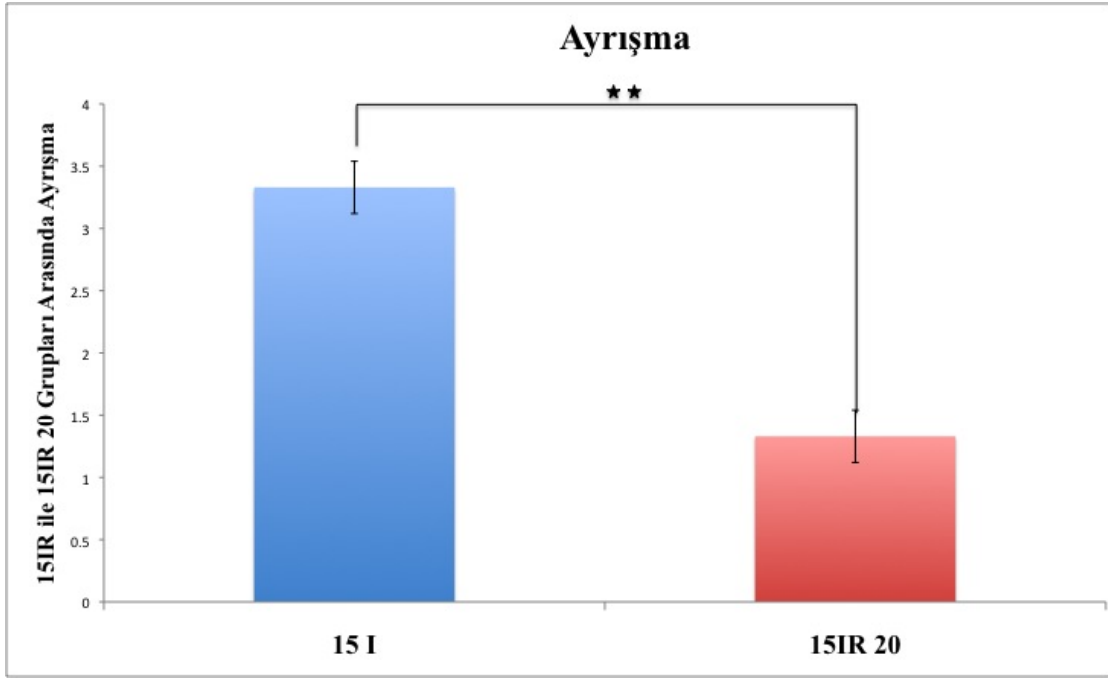
Tablo 31: 15I 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 20: Kanama histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 21: Konjesyon histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 22: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15I ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

4.1.8. İSKEMİ REPERFÜZYON (15IR) – DÜŞÜK DOZ TEDAVİ (15IR0,5) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

Düşük doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi reperfüzyon grubuyla karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz skor bulguları: iskemi reperfüzyon grubunda ödem skoru $2,33 \pm 0,211$; kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $3,83 \pm 0,167$ bulunmuştur. Düşük doz tedavi grubunda ise ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,211$; konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$; hücreler arası ayrışma skoru $1,50 \pm 0,224$ olarak ortaya çıkmıştır (Tablo 32, 33, 34, 35). Düşük doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi reperfüzyon grubuyla karşılaştırdık. Düşük doz tedavi grubunda kanama, konjesyon ve ayrışma skorlarının iskemi reperfüzyon grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,002$) (Şekil 23, 24 ve 25) . İskemi reperfüzyon grubu ile düşük doz tedavi grubu arasında ödem karşılaştırıldığında da istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0,006$) (Tablo 32).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR	Ödem	2,33	2,00	0,516	0,211	0,006
15IR0,5		1,17	1,00	0,408	0,167	

Tablo 32: 15IR 15IR0,5 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR	Kanama	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR0,5		1,33	1,00	0,516	0,211	

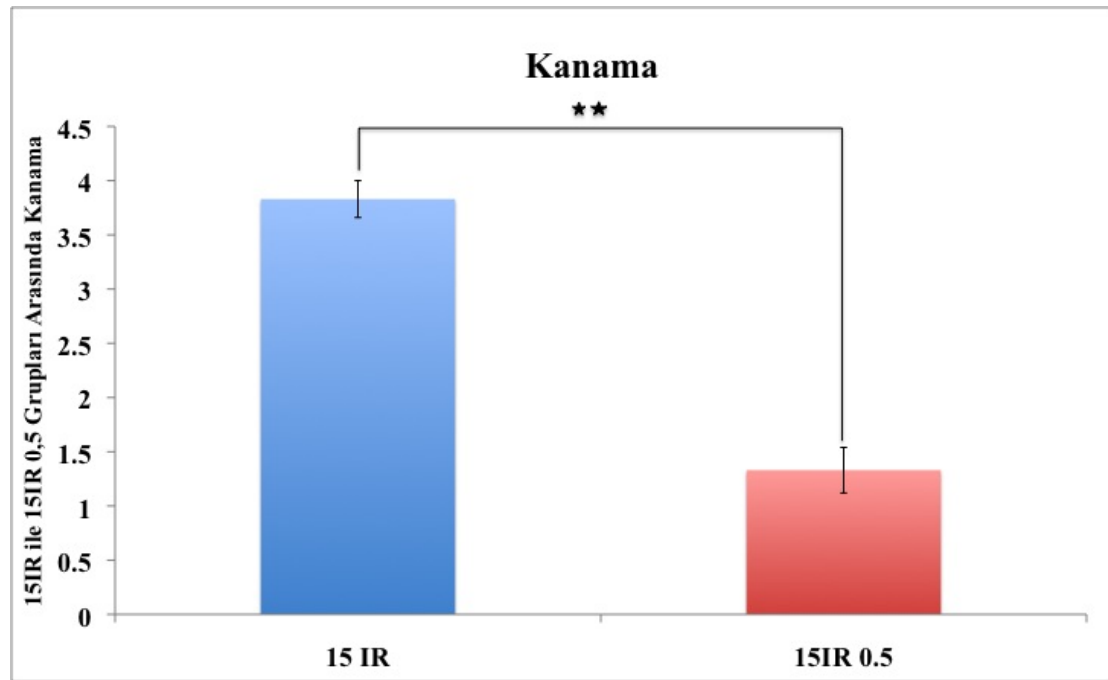
Tablo 33: 15IR 15IR0,5 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR	Konjesyon	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR0,5		1,33	1,00	0,516	0,211	

Tablo 34:15IR 15IR0,5 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR	Ayrışma	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR0,5		1,50	1,50	0,548	0,224	

Tablo 35:15IR 15IR0,5 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 23: Kanama histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR0,5 grupları arasında karşılaştırılması

4.1.9. İSKEMİ REPERFÜZYON (15İR) – YÜKSEK DOZ TEDAVİ (15İR20) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi reperfüzyon grubuyla karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz skor bulguları: iskemi reperfüzyon grubunda ödem skoru $2,33 \pm 0,211$; kanama skoru $3,83 \pm 0,167$; konjesyon skoru $3,83 \pm 0,167$ ve hücreler arası ayrışma skoru $3,83 \pm 0,167$ saptanmıştır. Yüksek doz tedavi grubunda ise ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,211$; konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$; hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ olarak ortaya çıkmıştır (Tablo 36, 37, 38, 39). Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini iskemi reperfüzyon grubuyla karşılaştırdık. Yüksek doz tedavi grubunda kanama, konjesyon ve ayrışma skorlarının iskemi reperfüzyon grubuna göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı fark olup ($p < 0,002$) (Şekil 26, 27 ve 28), iskemi reperfüzyon grubu ile yüksek doz tedavi grubu arasında ödem karşılaştırıldığında da istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0,006$) (Tablo 36).

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15İR	Ödem	2,33	2,00	0,516	0,211	0,006
15İR20		1,17	1,00	0,408	0,167	

Tablo 36:15İR 15İR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15İR	Kanama	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15İR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

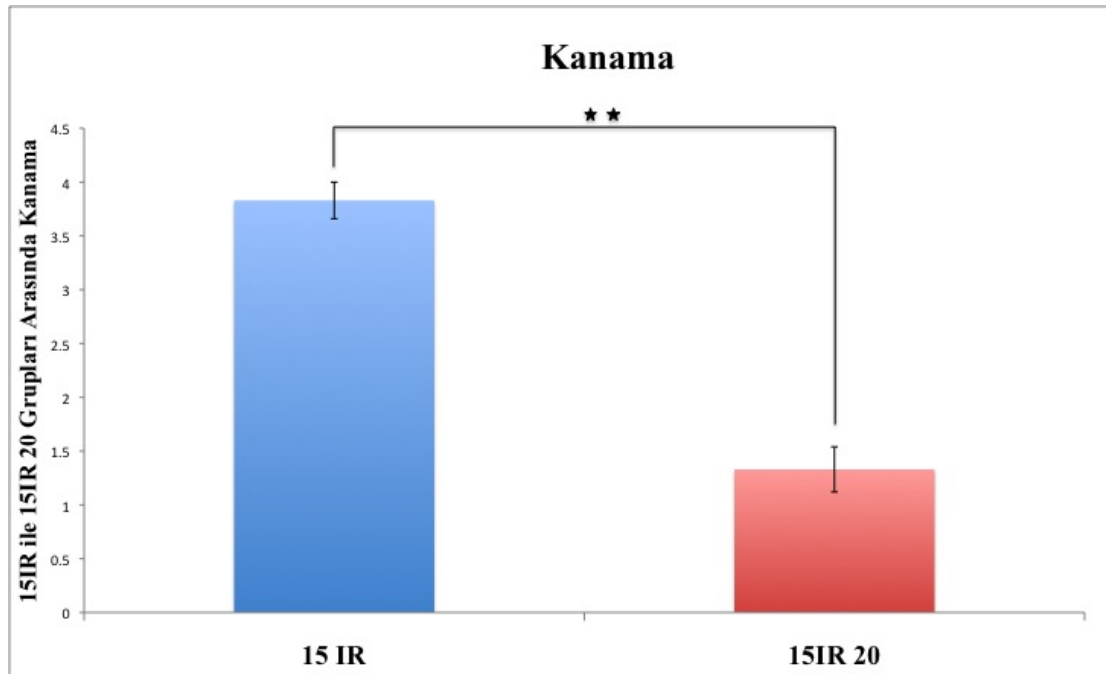
Tablo 37:15İR 15İR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR	Konjesyon	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

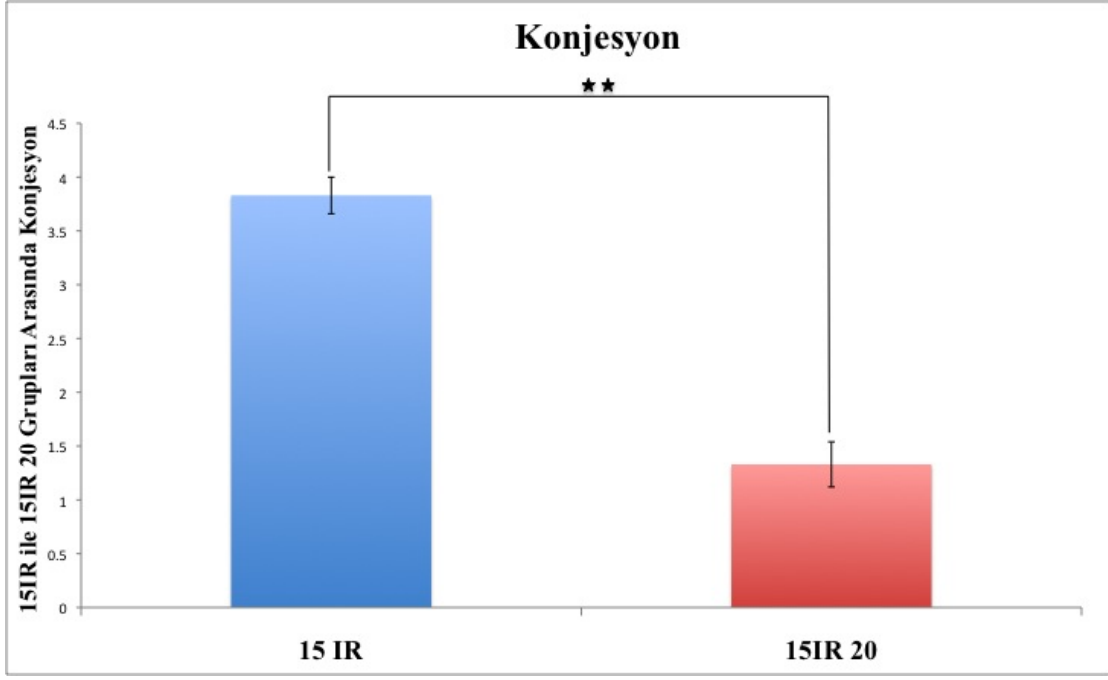
Tablo 38:15IR 15IR20 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR	Ayrışma	3,83	4,00	0,408	0,167	0,002
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

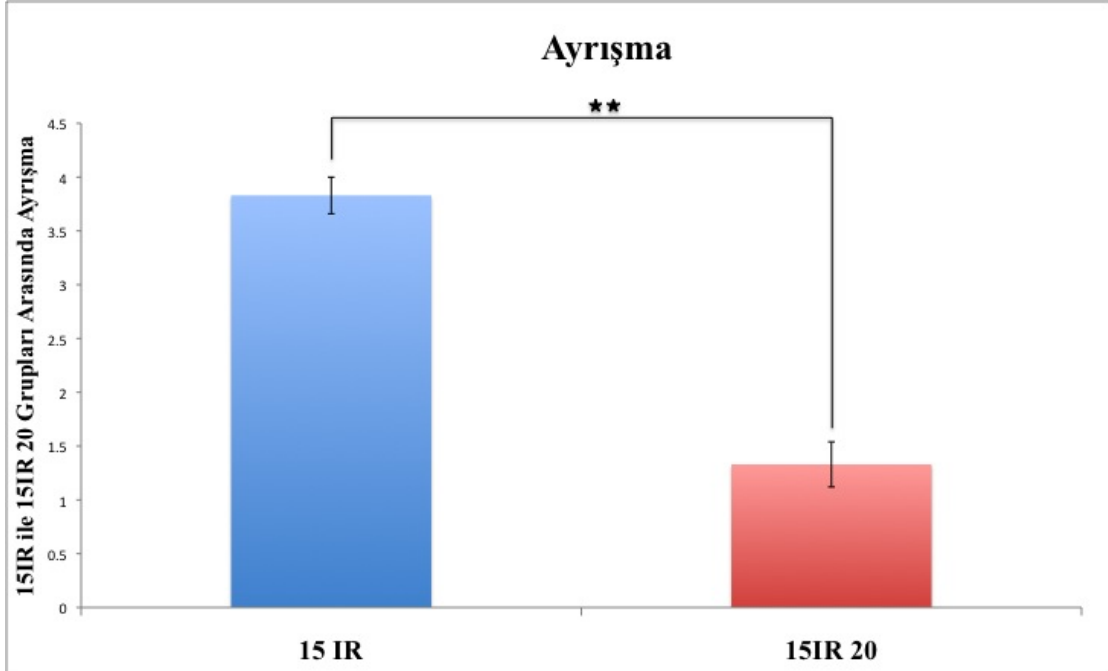
Tablo 39: 15IR 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 26: Kanama histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 27: Konjesyon histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 28: Hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgusunun 15IR ve 15IR20 grupları arasında karşılaştırılması

4.1.10. DÜŞÜK DOZ TEDAVİ (15IR0,5) – YÜKSEK DOZ TEDAVİ (15IR20) GRUPLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI:

Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini düşük doz tedavi grubuyla karşılaştırdığımızda düşük doz tedavi grubunda ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,0211$ konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$ ve hücreler arası ayrışma skoru $1,50 \pm 0,224$ bulunmuştur. Yüksek doz tedavi grubunda ise ödem skoru $1,17 \pm 0,167$; kanama skoru $1,33 \pm 0,211$; konjesyon skoru $1,33 \pm 0,211$; hücreler arası ayrışma skoru $1,33 \pm 0,211$ görülmüştür (Tablo 40, 41, 42, 43). Yüksek doz tedavi grubunda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgularının ortalama değerlerini düşük doz tedavi grubuyla karşılaştırdık. Düşük doz tedavi grubu ile yüksek doz tedavi grubu arasında ödem, kanama, konjesyon ve ayrışma karşılaştırıldığında istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR0,5	Ödem	1,17	1,00	0,408	0,167	1,000
15IR20		1,17	1,00	0,408	0,167	

Tablo 40: 15IR0,5 15IR20 grupları arası ödem histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR0,5	Kanama	1,33	1,00	0,516	0,211	1,000
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

Tablo 41: 15IR0,5 15IR20 grupları arası kanama histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR0,5	Konjesyon	1,33	1,00	0,516	0,211	1,000
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

Tablo 42: 15IR0,5 15IR20 grupları arası konjesyon histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Bulgu	Ortalama	Ortanca	St. Sapma	St. Hata	p Değeri
15IR0,5	Ayrışma	1,50	1,50	0,548	0,224	0,575
15IR20		1,33	1,00	0,516	0,211	

Tablo 43: 15IR0,5 15IR20 grupları arası hücreler arası ayrışma histolojik bulgusunun tanımlayıcı istatistiksel verileri

4.2. MORFOMETRİK BULGULAR

Deney gruplarında yumurtalık toplam hacmine, parankima/toplam hacim oranına, stroma/toplam hacim oranına morfometrik olarak Cavallieri yöntemi ile bakılmıştır. Histolojik takip sonrası dokuların toplam, parankima, stroma ortalama hacimleri, ortalama kesit ve nokta sayıları, hata katsayısı (CE: coefficient error) ve varyans katsayısı (CV: coefficient variance) değerleri, ortalama şekil föktörü (SF: shape factor) değerleri ile ortalama kesit kalınlığı; ortalama kesit sayıları; ortalama kesit kalınlığı ölçülen alan sayısı değerleri tablo 44'te özetlenmiştir. Morfolojik veriler (Ortalama \pm Standart Hata) olarak verilmiştir.

Morfometrik Sonuçlar

Grup Adı	Kontrol			15 Dak İskemi			15 Dak İskemi Reperfüzyon			Tedavi 0,5 mg/kg Rosuvastatin			Tedavi 20 mg/kg Rosuvastatin		
	Toplam	Parankima	Stroma	Total	Parankima	Stroma	Total	Parankima	Stroma	Total	Parankima	Stroma	Total	Parankima	Stroma
Ortalama Nokta Sayısı	2738,5	1998,00	646,66	2971,83	1987,33	927,16	2649,83	1589,83	963,33	2696,66	1679,16	921,33	2651,5	1645,66	855,33
Ortalama Kesit Kalınlığı (µm)	14,7 ± 0,08			13,2 ± 0,05			12,6 ± 0,42			14,6 ± 0,67			13 ± 0,29		
Ortalama Kesit Sayısı	16 ± 0,75			15 ± 3,29			15 ± 1,75			14 ± 2,07			16 ± 1,41		
Ortalama Hacim (mm ³)	17,50±3,15	12,76±2,43	4,11±0,81	18,69±3,89	12,49±2,64	5,83±1,19	16,33±3,17	9,80±1,83	5,94±1,10	16,52±3,12	10,28±1,87	5,64±1,15	16,35±1,92	10,14±1,18	5,29±0,63
CE (Coefficient Error)	0,004	0,005	0,01	0,0046	0,005	0,008	0,005	0,006	0,008	0,004	0,0058	0,008	0,0045	0,0056	0,0083
CV	0,07	0,08	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	0,08	0,05	0,05	0,05
Ortalama Şekil Faktör	4,65			4,7			4,59			4,78			4,688		
Ort. Kesit Kalınlığı Ölçülen Alan Sayısı	5,6 ± 0,17			5,3 ± 0,25			5,6 ± 0,18			5,9 ± 0,21			5,6 ± 0,23		

Tablo:44

4.2.1. KONTROL – İSKEMİ VE İSKEMİ REPERFÜZYON GRUPLARININ PARANKİMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

Kontrol, iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarının parankima hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda kontrol grubunun parankima hacim oranı $72,62 \pm 1,31$; iskemi grubunun parankima hacim oranı $66,75 \pm 0,29$; iskemi reperfüzyon grubunun parankima hacim oranı $60,02 \pm 0,29$ bulunmuştur (Tablo 45, 46, 47). Yumurtalık parankima hacim oranı açısından kontrol grubu ile 15I ve 15IR gruplarını kıyasladığımızda, parankima hacim oranının kontrole göre 15I ve 15IR gruplarında anlamlı olarak azaldığı ortaya çıkmıştır ($p < 0,000$). 15I ile 15IR gruplarını yumurtalık parankima hacim oranı yönünden kendi aralarında karşılaştırdığımızda 15IR grubunun parankima hacim oranı anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,000$) (Şekil 29).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
K	Parankima	72,62	1,31	0,000
15I		66,75	0,29	

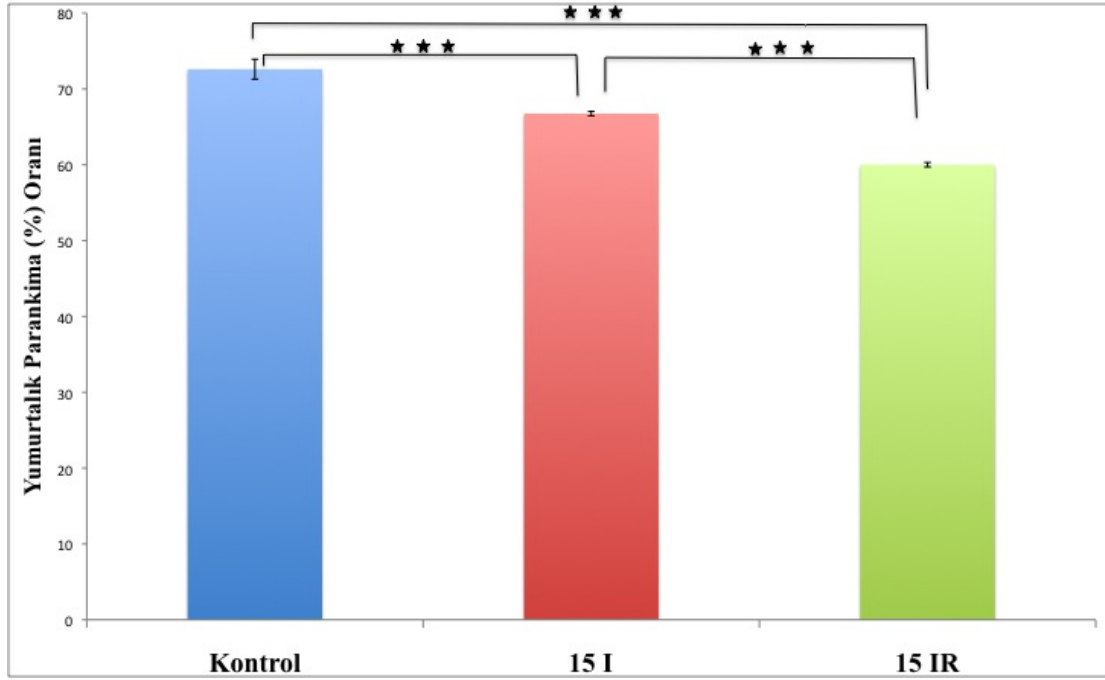
Tablo 45: Kontrol 15I grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
K	Parankima	72,62	1,31	0,000
15IR		60,02	0,29	

Tablo 46: Kontrol 15IR grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15I	Parankima	66,75	0,29	0,000
15IR		60,02	0,29	

Tablo 47: 15I 15IR grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 29: Yumurtalık parankima hacim oranının K, 15I ve 15IR deney gruplarının karşılaştırılması

4.2.2. KONTROL – İSKEMİ VE İSKEMİ REPERFÜZYON GRUPLARININ STROMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

Kontrol, iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarının stroma hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda kontrol grubunun stroma hacim oranı $23,46 \pm 0,68$; iskemi grubunun stroma hacim oranı $31,20 \pm 0,27$; iskemi reperfüzyon grubunun stroma hacim oranı $36,40 \pm 0,46$ saptanmıştır (Tablo 48, 49, 50). Yumurtalık stoma hacim oranı açısından kontrol grubu ile 15I ve 15IR gruplarını kıyasladığımızda, stroma hacim oranının kontrole göre 15I ve 15IR gruplarında anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p < 0,000$). 15I ile 15IR gruplarını yumurtalık stroma hacim oranı yönünden kendi aralarında karşılaştırdığımızda 15IR grubunun stroma hacim oranı anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,000$) (Şekil 30).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	P Değeri
K	Stroma	23,46	0,68	0,000
15I		31,20	0,27	

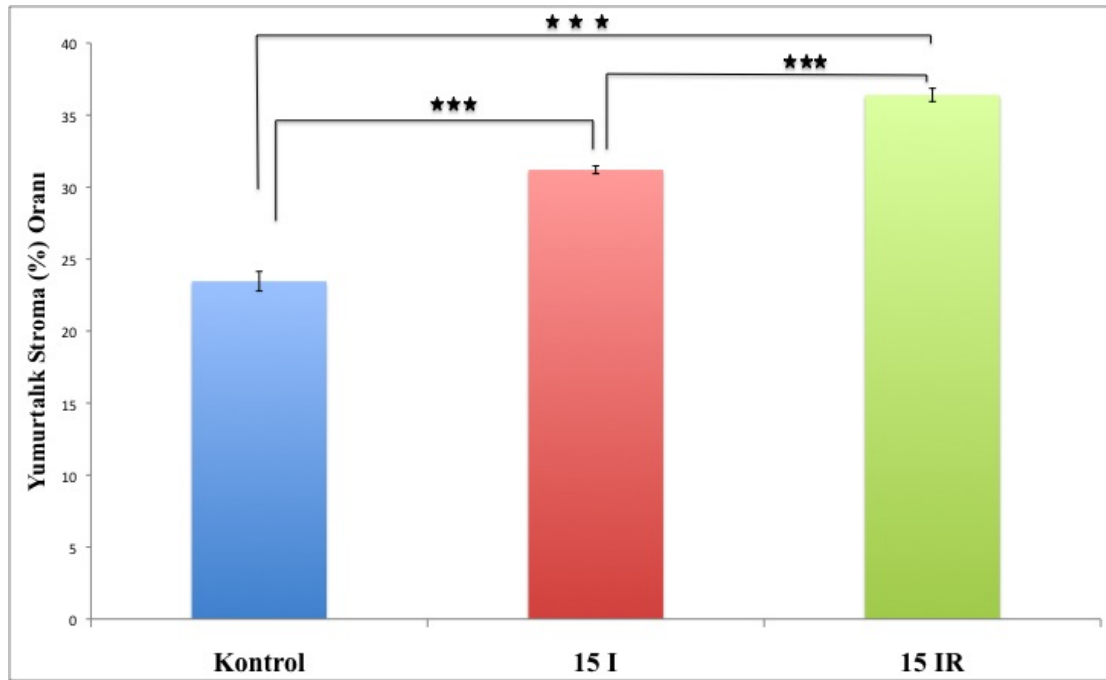
Tablo 48: Kontrol 15I grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
K	Stroma	23,46	0,68	0,000
15IR		36,40	0,46	

Tablo 49: Kontrol 15IR grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15I	Stroma	31,20	0,27	0,000
15IR		36,40	0,46	

Tablo 50: 15I 15IR grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 30: Yumurtalık stroma hacim oranının K, 15I ve 15IR deney gruplarının karşılaştırılması

4.2.3. KONTROL – DÜŞÜK DOZ TEDAVİ VE YÜKSEK DOZ TEDAVİ GRUPLARININ PARANKİMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

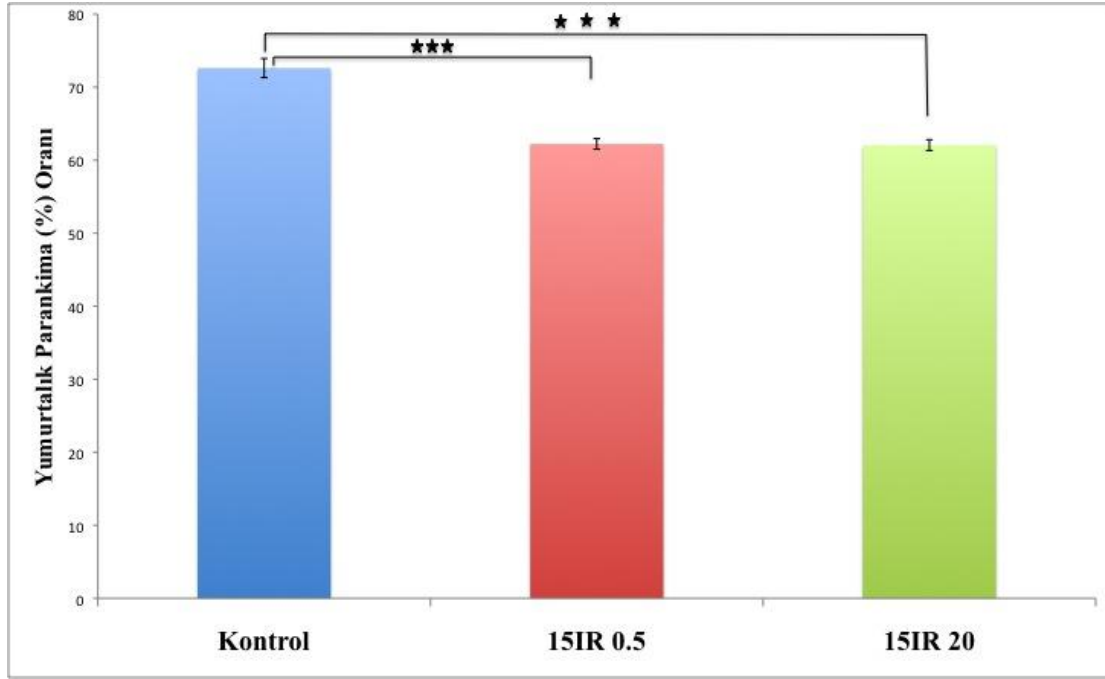
Kontrol, düşük doz tedavi ve yüksek doz tedavi gruplarının parankima hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda kontrol grubunun parankima hacim oranı $72,62 \pm 1,31$; düşük doz tedavi grubunun parankima hacim oranı $62,23 \pm 0,72$; yüksek doz tedavi grubunun parankima hacim oranı $62,07 \pm 0,74$ bulunmuştur (Tablo 51, 52). Yumurtalık parankima hacim oranı açısından kontrol grubu ile 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarını kıyasladığımızda, parankima hacim oranının kontrole göre 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarında anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($p < 0,000$) (Şekil 31).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
K	Parankima	72,62	1,31	0,000
15IR0,5		62,23	0,72	

Tablo 51: Kontrol 15IR0,5 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
K	Parankima	72,62	1,31	0,000
15IR20		62,07	0,74	

Tablo 52: Kontrol 15IR20 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 31: Yumurtalık parankima hacim oranının K, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

4.2.4. KONTROL – DÜŞÜK DOZ TEDAVİ VE YÜKSEK DOZ TEDAVİ GRUPLARININ STROMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

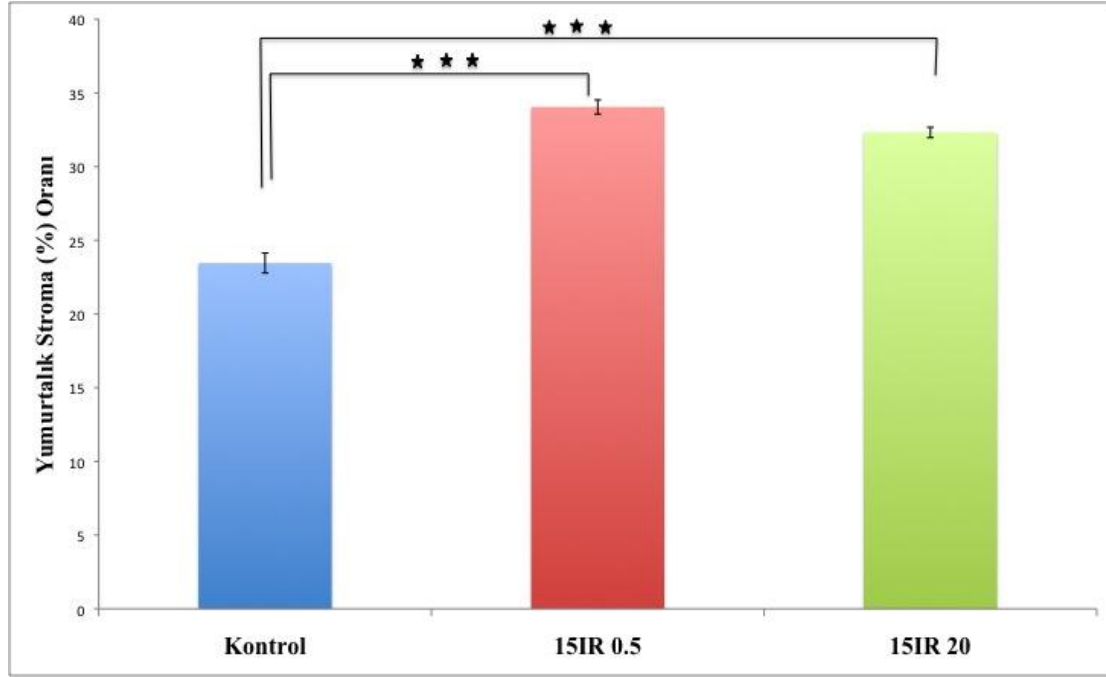
Kontrol, düşük doz tedavi ve yüksek doz tedavi gruplarının stroma hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda kontrol grubunun stroma hacim oranı $23,46 \pm 0,68$; düşük doz tedavi grubunun stroma hacim oranı $34,05 \pm 0,48$; yüksek doz tedavi grubunun stroma hacim oranı $32,32 \pm 0,35$ çıkmıştır (Tablo 53, 54). Yumurtalık stroma hacim oranı açısından kontrol grubu ile 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarını kıyasladığımızda, stroma hacim oranının kontrole göre 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarında anlamlı olarak arttığı gözlenmektedir ($p < 0,000$) (Şekil 32).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
K	Stroma	23,46	0,68	0,000
15IR0,5		34,05	0,48	

Tablo 53: Kontrol 15IR0,5 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
K	Stroma	23,46	0,68	0,000
15IR20		32,32	0,35	

Tablo 54: Kontrol 15IR20 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 32: Yumurtalık stroma hacim oranının K, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

4.2.5. İSKEMİ – DÜŞÜK DOZ TEDAVİ VE YÜKSEK DOZ TEDAVİ GRUPLARININ PARANKİMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

İskemi, düşük doz tedavi ve yüksek doz tedavi gruplarının parankima hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda iskemi grubunun parankima hacim oranı $66,75 \pm 0,29$; düşük doz tedavi grubunun parankima hacim oranı $62,23 \pm 0,72$; yüksek doz tedavi grubunun parankima hacim oranı $62,07 \pm 0,74$ saptanmıştır (Tablo 55, 56). Yumurtalık parankima hacim oranı açısından 15I grubu ile 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarını kıyasladığımızda, parankima hacim oranının 15I'ya göre 15IR0,5 ($p=0,003$) ve 15IR20 ($p=0,002$) gruplarında anlamlı olarak azaldığı gözlenmektedir. 15IR0,5 ile 15IR20

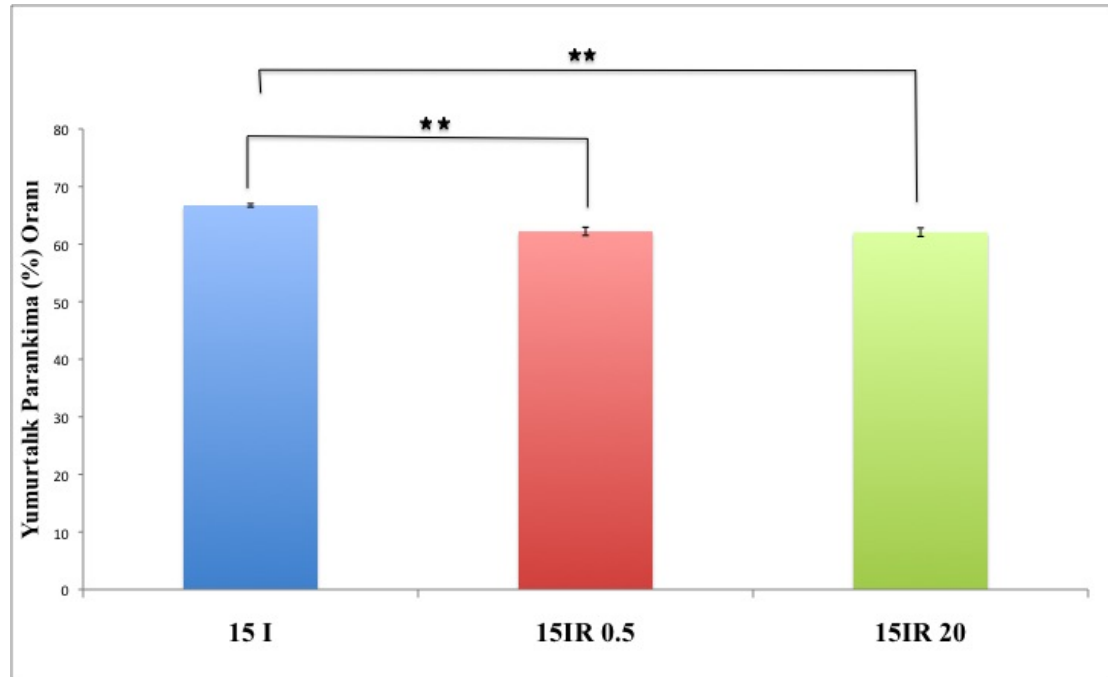
gruplarını yumurtalık parankima hacim oranı yönünden kendi aralarında karşılaştırdığımızda anlamsız bulunmuştur. ($p < 1$) (Şekil 33).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15I	Parankima	66,75	0,29	0,003
15IR0,5		62,23	0,72	

Tablo 55: 15I 15IR0,5 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15I	Parankima	66,75	0,29	0,002
15IR20		62,07	0,74	

Tablo 56: 15I 15IR20 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 33: Yumurtalık parankima hacim oranının 15I, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

4.2.6. İSKEMİ – DÜŞÜK DOZ TEDAVİ VE YÜKSEK DOZ TEDAVİ GRUPLARININ STROMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

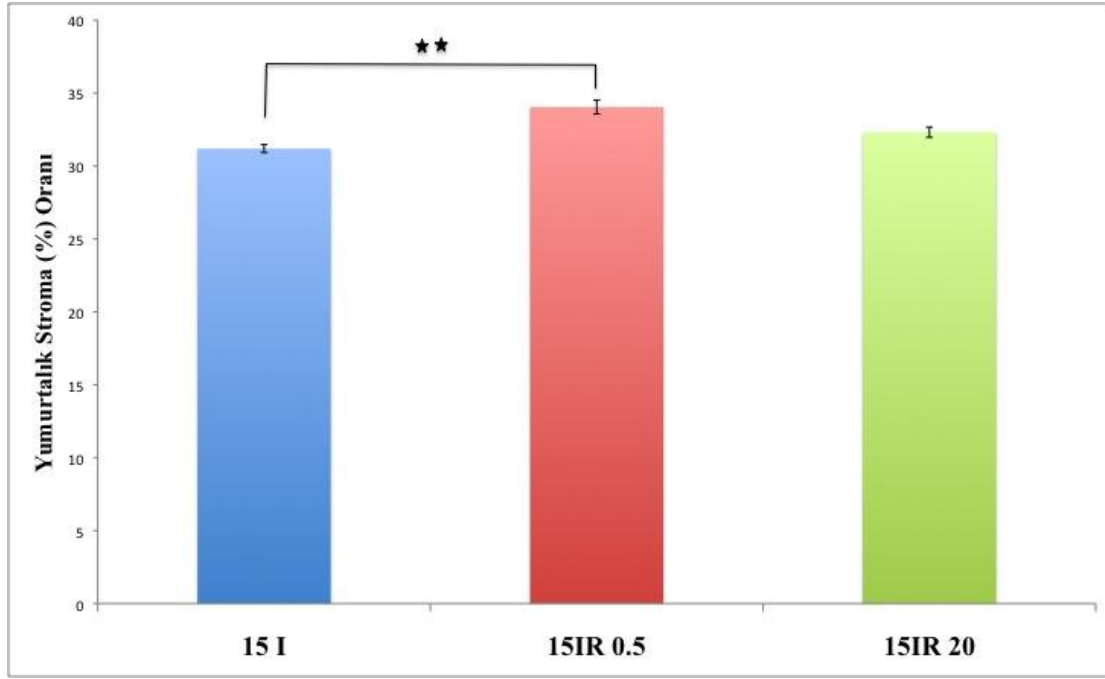
İskemi, düşük doz tedavi ve yüksek doz tedavi gruplarının stroma hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda iskemi grubunun stroma hacim oranı $31,20 \pm 0,27$; düşük doz tedavi grubunun stroma hacim oranı $34,05 \pm 0,48$; yüksek doz tedavi grubunun stroma hacim oranı $32,32 \pm 0,35$ bulunmuştur (Tablo 57, 58). Yumurtalık stroma hacim oranı açısından 15I ile 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarını kıyasladığımızda, stroma hacim oranı 15I'ye göre 15IR0,5 grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,002$) ancak stroma hacim oranı 15IR20 grubu yönünde anlamlılık göstermemiştir ($p < 0,454$) (Şekil 34).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15I	Stroma	31,20	0,27	0,002
15IR0,5		34,05	0,48	

Tablo 57: 15I 15IR0,5 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15I	Stroma	31,20	0,27	0,454
15IR20		32,32	0,35	

Tablo 58: 15I 15IR20 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 34: Yumurtalık stroma hacim oranının 15I, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

4.2.7. İSKEMİ REPERFÜZYON –DÜŞÜK DOZ TEDAVİ VE YÜKSEK DOZ TEDAVİ GRUPLARININ PARANKİMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

İskemi reperfüzyon, düşük doz tedavi ve yüksek doz tedavi gruplarının parankima hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda iskemi reperfüzyon grubunun parankima hacim oranı $60,02 \pm 0,29$; düşük doz tedavi grubunun parankima hacim oranı $62,23 \pm 0,72$; yüksek doz tedavi grubunun parankima hacim oranı $62,07 \pm 0,74$ saptanmıştır (Tablo 59, 60, 61). Yumurtalık parankima hacim oranı açısından 15IR ile 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarını kıyasladığımızda, parankima hacim oranında 15IR'ye göre 15IR0,5 ($p < 0.279$) ve 15IR20 ($p < 0.352$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Şekil 35).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15IR	Parankima	60,02	0,29	0,279
15IR0,5		62,23	0,72	

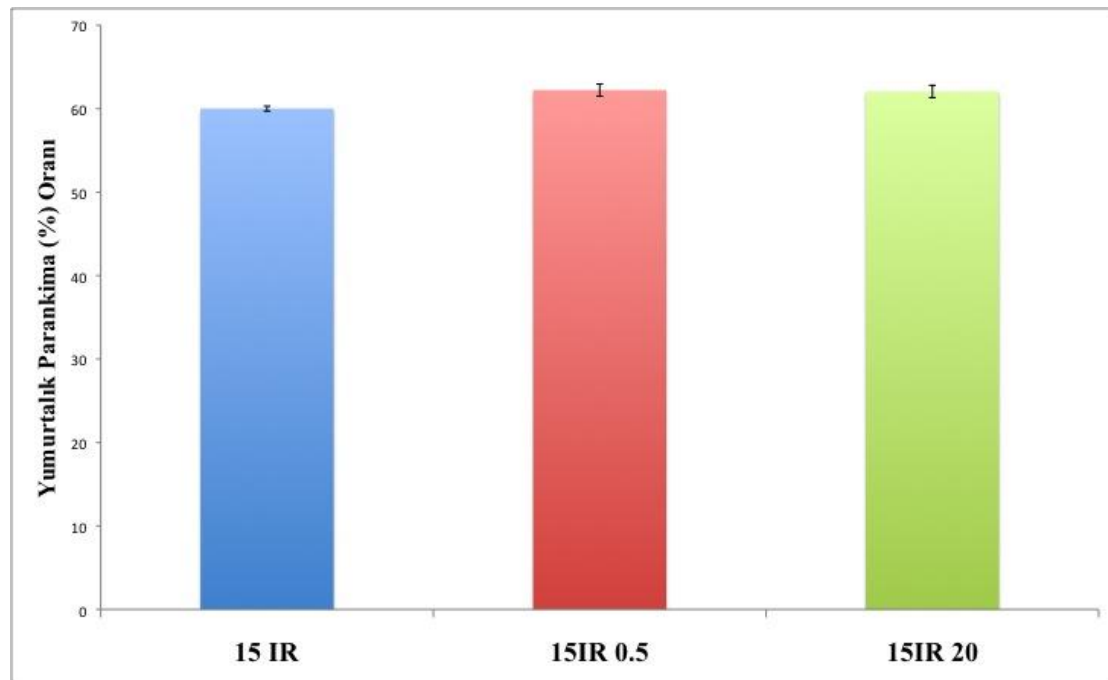
Tablo 59: 15IR 15IR0,5 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Grup Adı	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15IR	Parankima	60,02	0,29	0,352
15IR20		62,07	0,74	

Tablo 60: 15IR 15IR20 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15IR0,5	Parankima	62,23	0,72	1,000
15IR20		62,07	0,74	

Tablo 61: 15IR0,5 15IR20 grupları arası parankima hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



Şekil 35: Yumurta parankima hacim oranının 15IR, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması

4.2.8. İSKEMİ REPERFÜZYON –DÜŞÜK DOZ TEDAVİ VE YÜKSEK DOZ TEDAVİ GRUPLARININ STROMA HACİM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

İskemi reperfüzyon, düşük doz tedavi ve yüksek doz tedavi gruplarının stroma hacim oranlarının ortalama değerlerini birbirleriyle karşılaştırdığımızda iskemi grubunun stroma hacim oranı $36,40 \pm 0,46$; düşük doz tedavi grubunun stroma hacim oranı $34,05 \pm 0,48$; yüksek doz tedavi grubunun stroma hacim oranı $32,32 \pm 0,35$ 'dir (Tablo 62, 63, 64). Yumurtalık stroma hacim oranı açısından 15IR grubu ile 15IR0,5 ve 15IR20 gruplarını kıyasladığımızda, yumurtalık stroma hacim oranı 15IR'ye göre 15IR0,5 ($p < 0,012$) ve 15IR20 ($p < 0,000$) gruplarında anlamlı olarak azalmıştır. 15IR0,5 ile 15IR20 gruplarını yumurtalık stroma hacim oranı yönünden kendi aralarında karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır ($p < 0,097$) (Şekil 36).

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15IR	Stroma	36,40	0,46	0,012
15IR0,5		34,05	0,48	

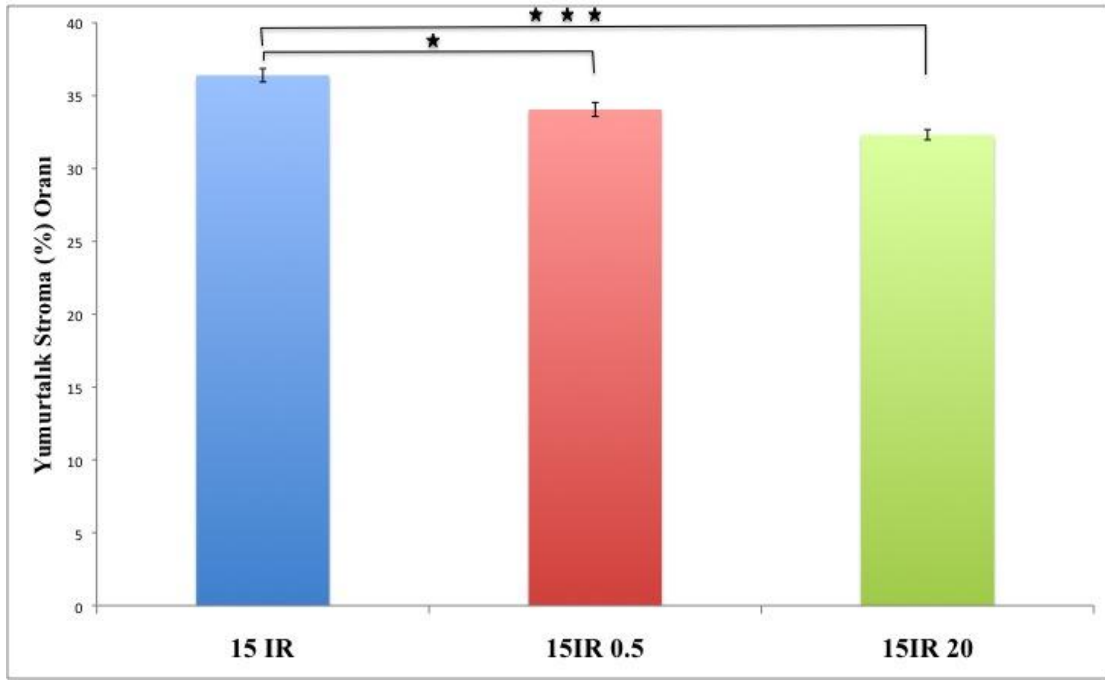
Tablo 62: 15IR 15IR0,5 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15IR	Stroma	36,40	0,46	0.000
15IR20		32,32	0,35	

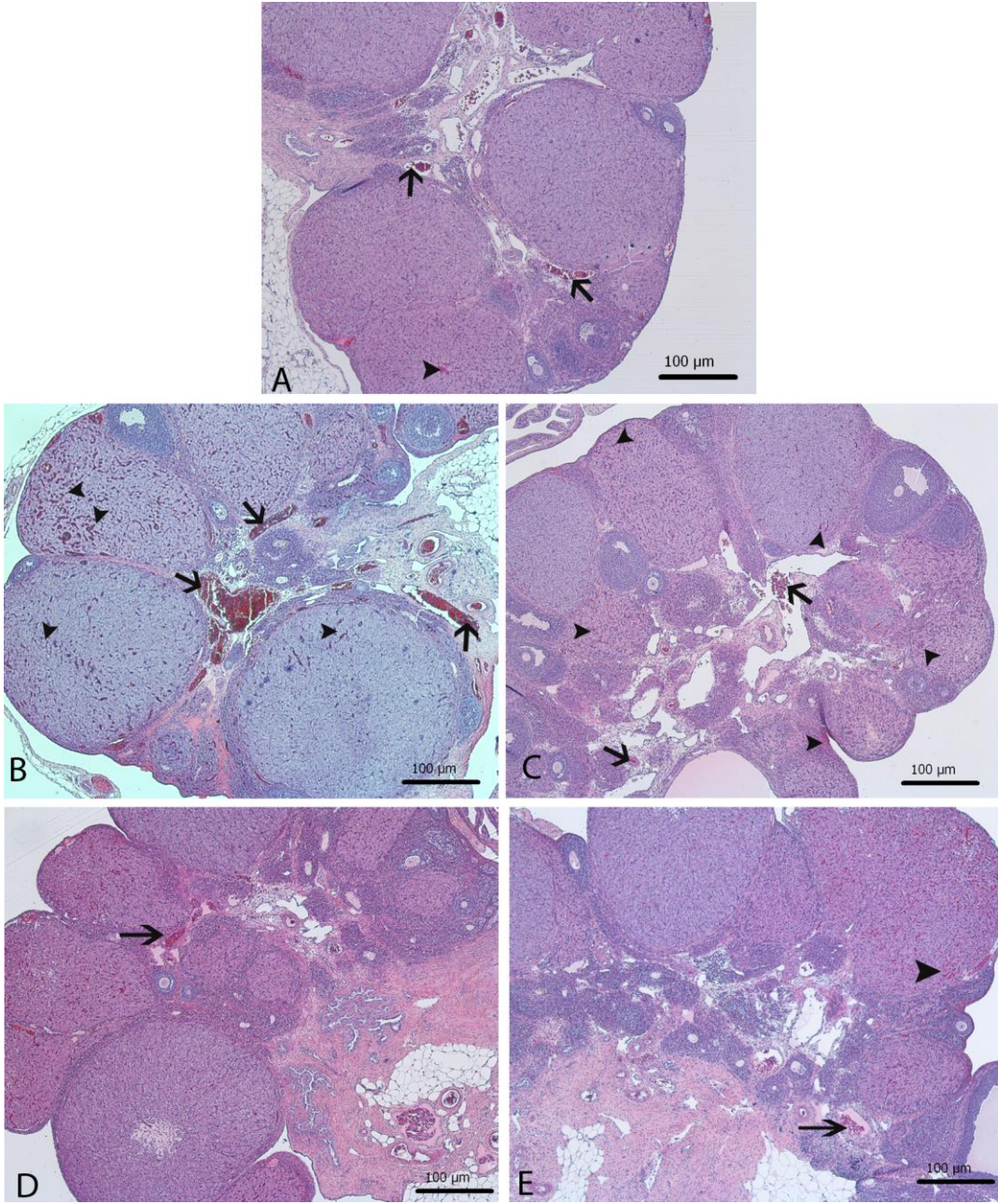
Tablo 63: 15IR 15IR20 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Hacim Oranı	Ortalama	SE	p Değeri
15IR0,5	Stroma	34,05	0,48	0.097
15IR20		32,32	0,35	

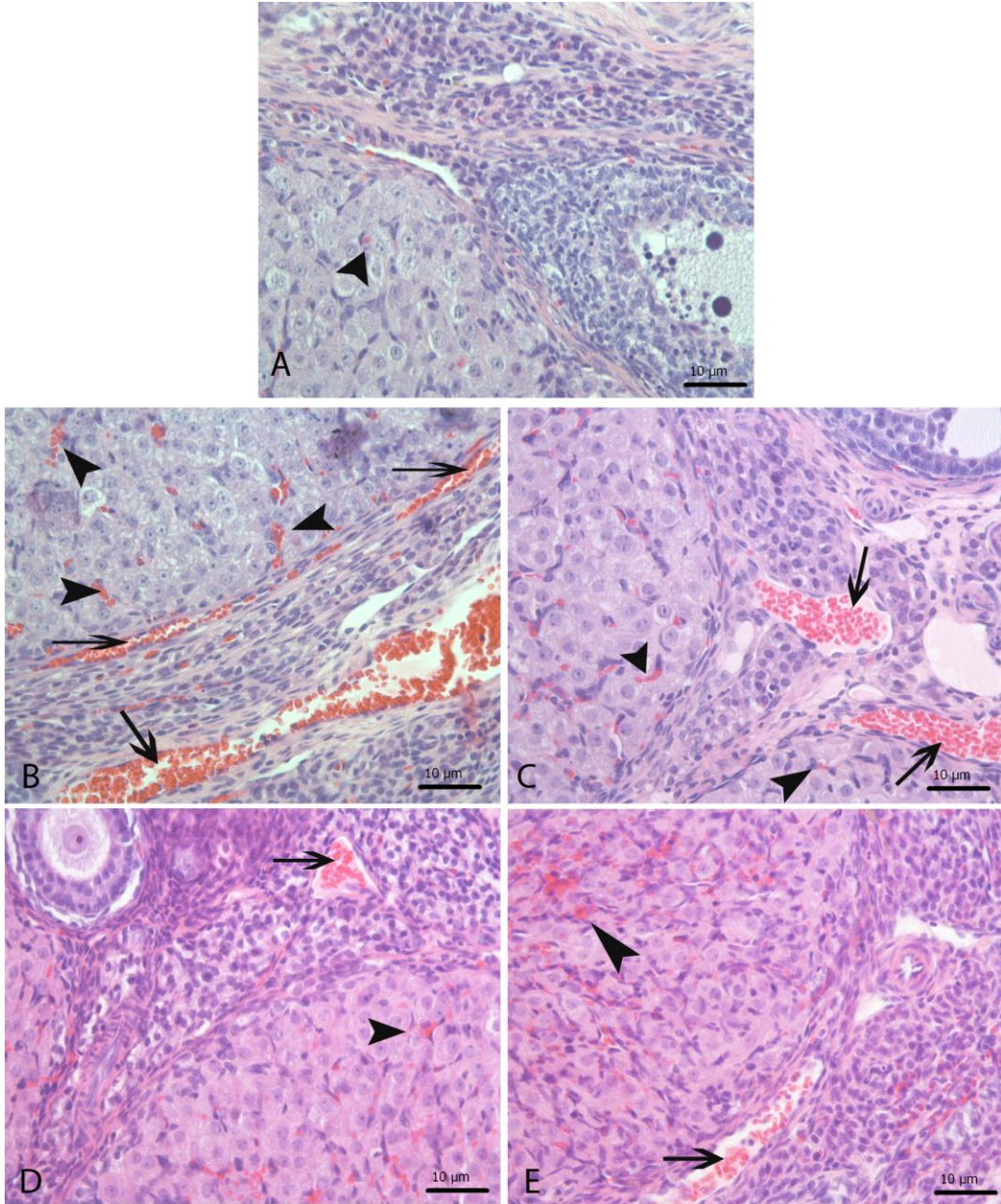
Tablo 64: 15IR0,5 15IR20 grupları arası stroma hacim oranlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri



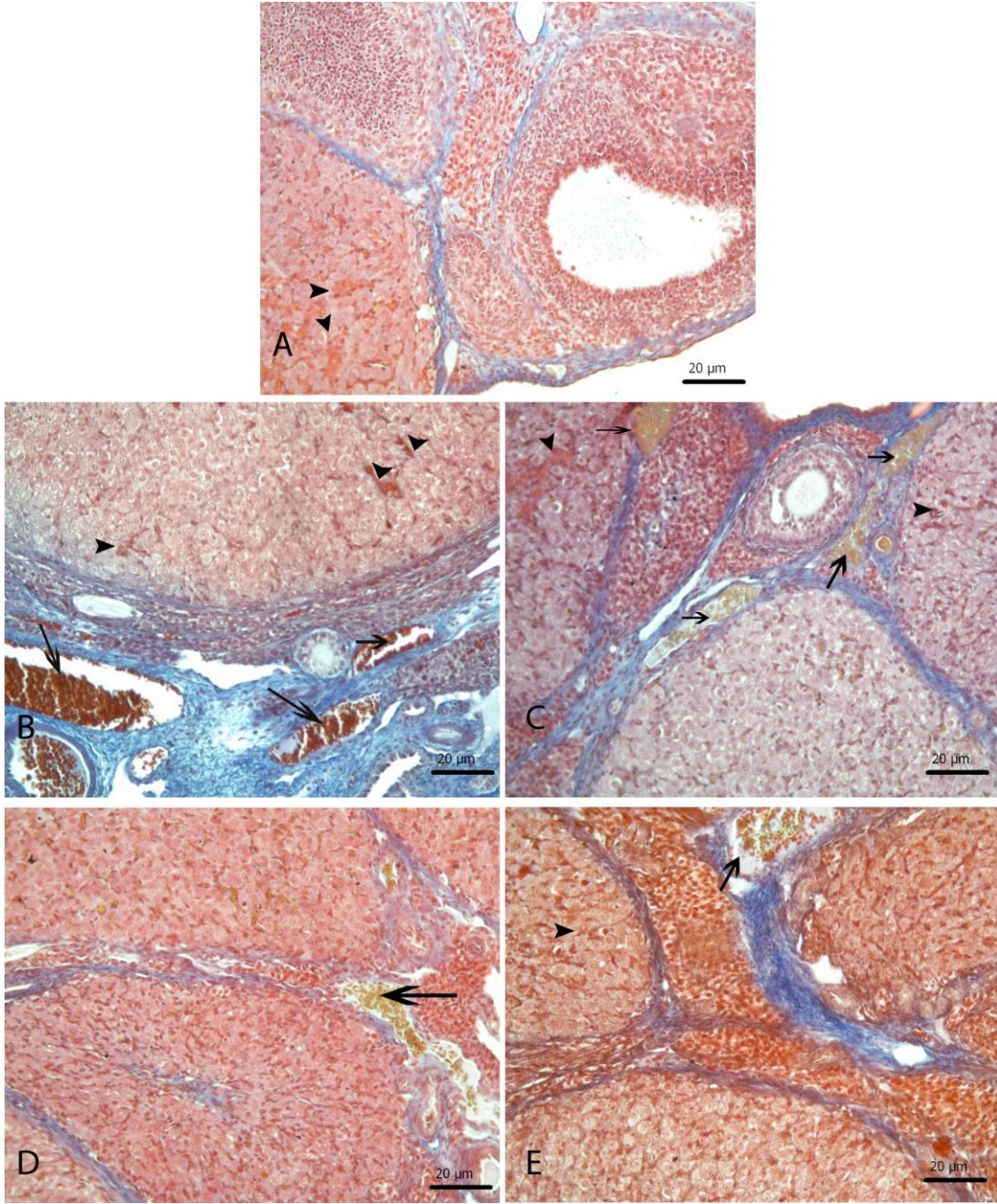
Şekil 36: Yumurtalık stroma hacim oranının 15IR, 15IR0,5 ve 15IR20 deney gruplarının karşılaştırılması



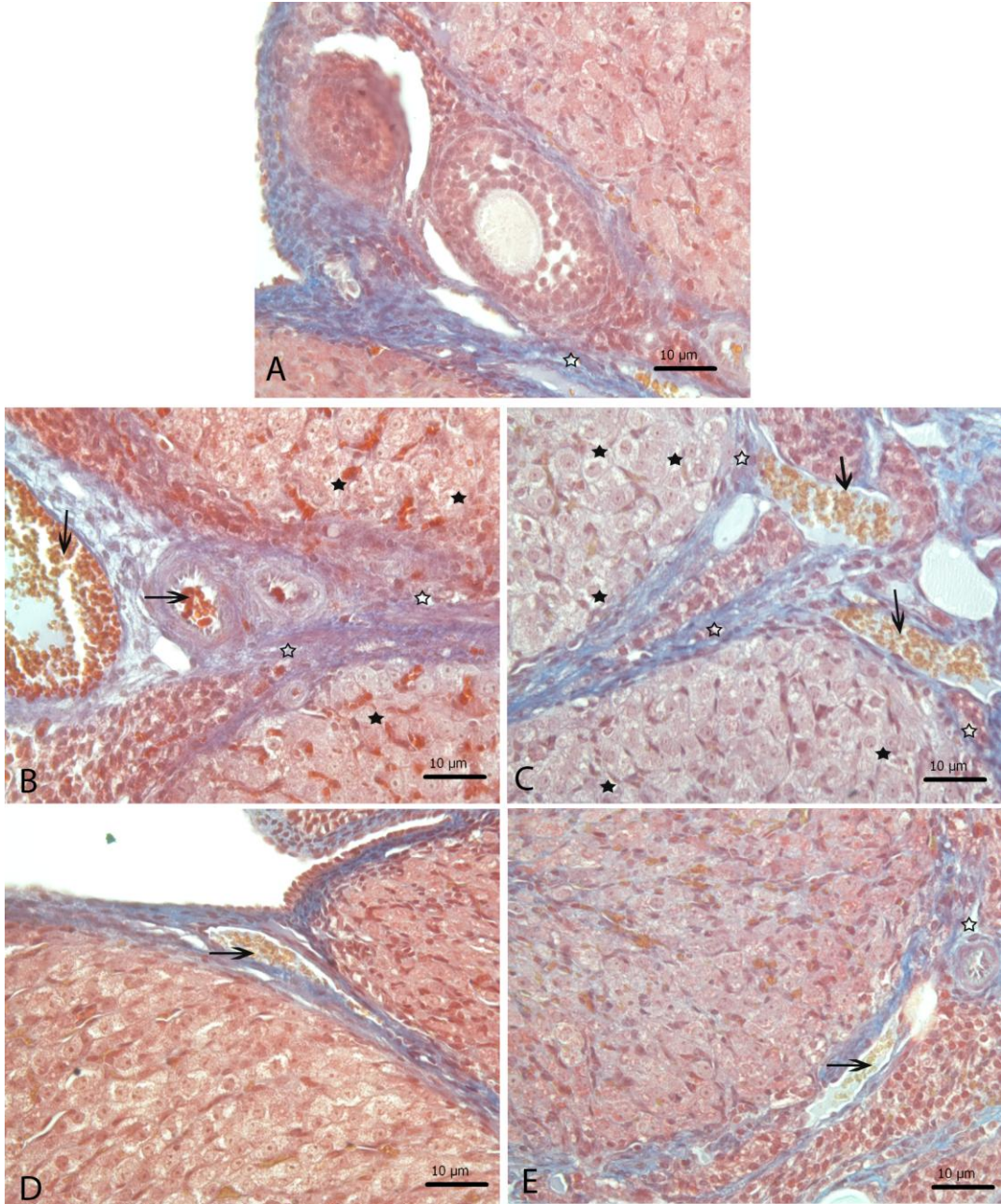
Resim 1: Kontrol ve deney gruplarının küçük büyütmedeki karşılaştırmalı genel görünümü. A: kontrol grubu, B: 15 dakika iskemi grubu, C: 15 dakika iskemi reperfüzyon grubu, D: 15 dakika iskemi reperfüzyon 0,5 grubu, E: 15 dakika iskemi reperfüzyon 20 grubu. Ok başı kanamayı (►), dolu ok (→) konjesyonu göstermektedir. HE, bar=100 µm..



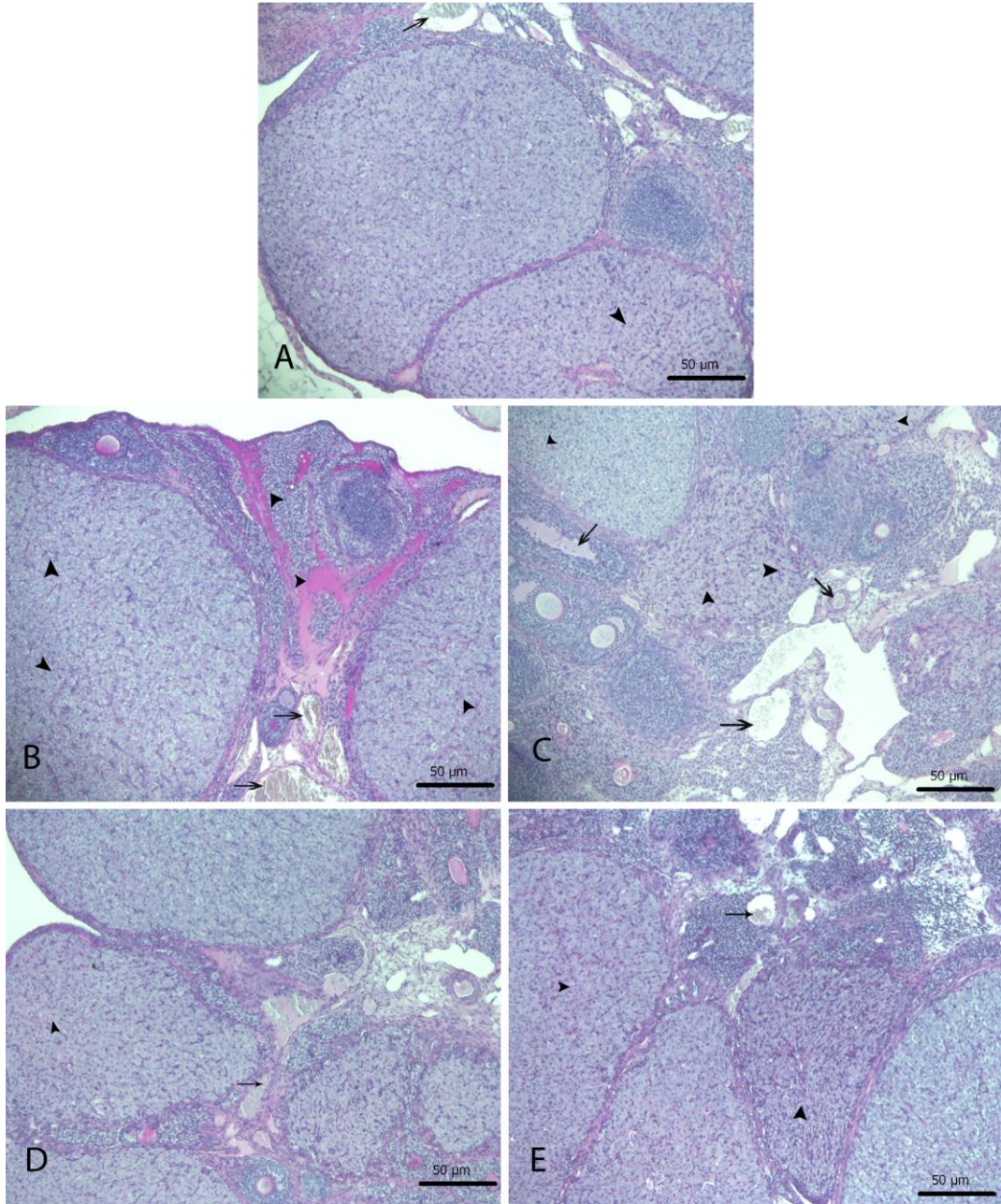
Resim 2: Kontrol ve deney gruplarının büyük büyütmedeki karşılaştırmalı görünümü. A: kontrol grubu, B: 15 dakika iskemi grubu, C: 15 dakika iskemi reperfüzyon grubu, D: 15 dakika iskemi reperfüzyon 0,5 grubu, E: 15 dakika iskemi reperfüzyon 20 grubu. Ok başı kanamayı (▶), dolu ok (→) konjesyonu göstermektedir. HE, bar=10 µm.



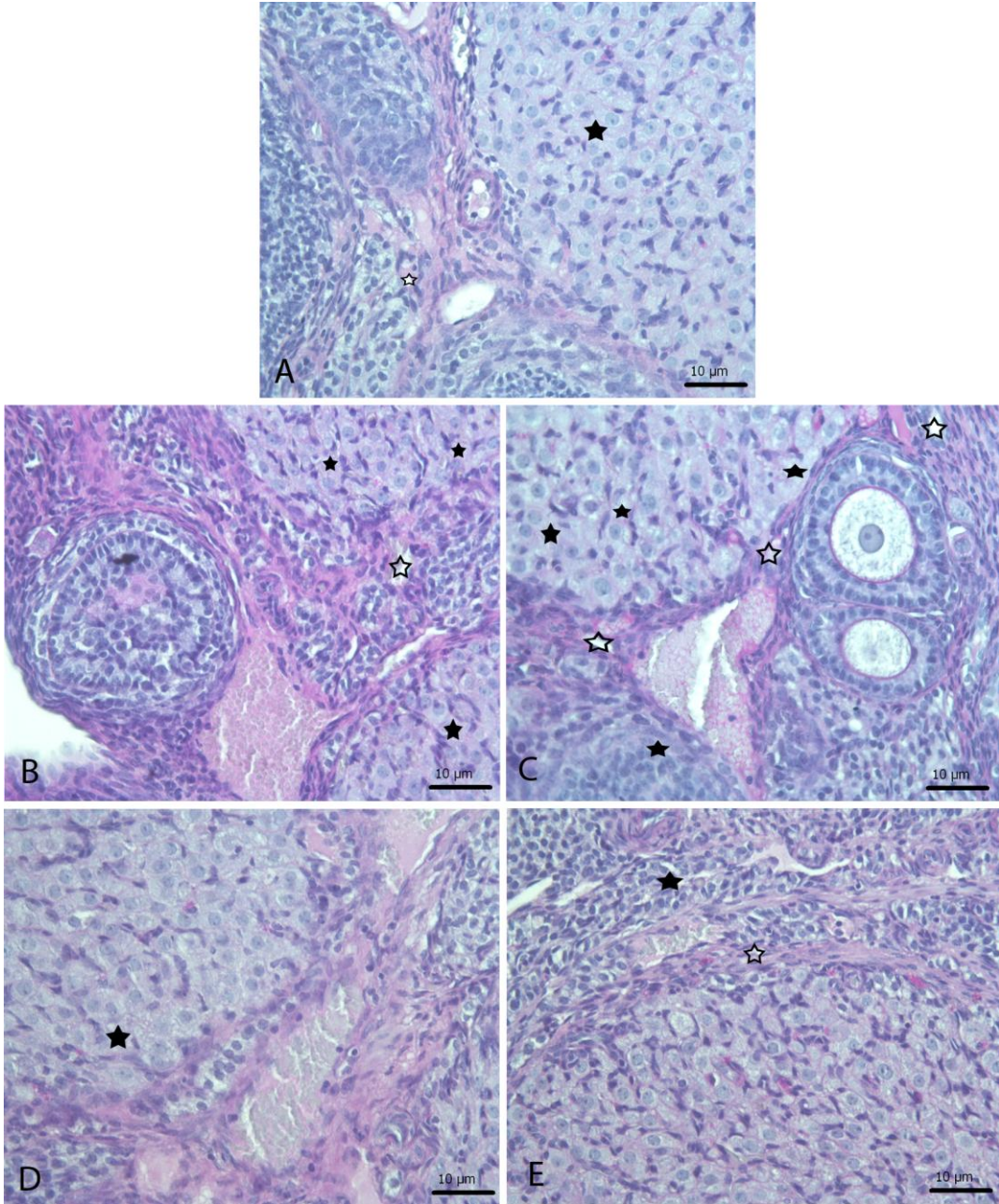
Resim 3: Kontrol ve deney grupları sol overlerinin orta büyütmde TCM ile boyanmış görünümü. A: kontrol grubu, B: 15 dakika iskemi grubu, C: 15 dakika iskemi reperfüzyon grubu, D: 15 dakika iskemi reperfüzyon 0,5 grubu, E: 15 dakika iskemi reperfüzyon 20 grubu. Ok başı kanamayı (►), dolu ok (→) konjesyonu göstermektedir. TCM, bar=20 µm.



Resim 4: Kontrol ve deney grupları sol overlerinin büyük büyütmede TCM ile boyanmış görünümü. A: kontrol grubu, B: 15 dakika iskemi grubu, C: 15 dakika iskemi reperfüzyon grubu, D: 15 dakika iskemi reperfüzyon 0,5 grubu, E: 15 dakika iskemi reperfüzyon 20 grubu. İçi boş yıldız İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre tedavi gruplarında kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma yönünde düzelme görülmektedir. (☆) ödemi, içi dolu yıldız (★) hücreler arası ayrışmayı, dolu ok (→) konjesyonu göstermektedir. TCM, bar=10 µm.



Resim 5: Kontrol ve deney gruplarının orta büyütmadaki karşılaştırmalı görünümü. A: kontrol grubu, B: 15 dakika iskemi grubu, C: 15 dakika iskemi reperfüzyon grubu, D: 15 dakika iskemi reperfüzyon 0,5 grubu, E: 15 dakika iskemi reperfüzyon 20 grubu. Ok başı kanamayı (▶), dolu ok (→) konjesyonu göstermektedir. PAS, bar=50 μm.



Resim 6: Kontrol ve deney gruplarının büyük büyütmedeki karşılaştırmalı görünümü. A: kontrol grubu, B: 15 dakika iskemi grubu, C: 15 dakika iskemi reperfüzyon grubu, D: 15 dakika iskemi reperfüzyon 0,5 grubu, E: 15 dakika iskemi reperfüzyon 20 grubu. İçi boş yıldız (☆) ödemi, içi dolu yıldız (★) hücreler arası ayrışmayı göstermektedir. PAS, bar=10 µm.

İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında histopatolojik bulgulardan kanama ve konjesyon artışının belirgin olduğu Resim 1’de gösterilmiştir. İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre tedavi gruplarında kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma yönünde düzelme görülmektedir.

İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında histopatolojik bulgulardan kanama ve konjesyon artışının belirgin olduğu Resim 2’de gösterilmiştir. İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre tedavi gruplarında kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma yönünde düzelme görülmektedir.

Resim 3’de iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında stromadaki kanama ve konjesyon artışını görmekteyiz. İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre tedavi gruplarında kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma yönünde düzelme görülmektedir.

Resim 4’de iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında stromadaki ödem, konjesyon ve hücreler arası ayrışmanın artışını görmekteyiz.

İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında histopatolojik bulgulardan kanama ve konjesyon artışının belirgin olduğu Resim 5’de gösterilmiştir. İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre tedavi gruplarında kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma yönünde düzelme görülmektedir.

İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında histopatolojik bulgulardan ödem ve hücreler arası ayrışmanın yoğun olduğu Resim 6’da gösterilmiştir. İskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre tedavi gruplarında kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma yönünde düzelme görülmektedir.

5. TARTIŞMA

İskemi, organ veya dokulara kan sağlayan damarların bir pıhtı veya mekanik etkenlerle tıkanması sonucunda dokunun oksijenden yoksun kalması ve beslenememesi olarak tanımlanır (4, 5, 93). İskemi sırasında hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda dokuda hasar ve hücre ölümü gözlenir. İskemik dönemde hücrede metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Oksidatif fosforilasyon azaldığından ATP sentezi azalır. Hücrede enerji depolarının boşalması ile Na-K ATPaz pompası inhibe olur. Bu inhibisyon sonucunda Na ve Ca iyon konsantrasyonları hücre içinde artar. Hücre içinde Ca iyonunun aşırı artışı hücre ölümüne yol açan mekanizmaları tetikler. Na-K pompasının bozulması hücre içi su-elektrolit dengesi ve zar geçirgenliğinin bozulmasına yol açar. Bu olaylar sonucunda hücreler, iskemiye yol açan nedenlerin şiddetine, süresine ve iskemiye önlemeye çalışan mekanizmaların etkinliğine bağlı olarak hücre ölümü veya programlı hücre ölümü şeklinde gerçekleşir. Oksijensiz kalan iskemik dokuda histopatolojik olarak kanama, konjesyon ve ödem görülür (2, 4, 5, 96, 101, 102, 111).

İskemi sonrası dokunun iskemiye önlemek amacı ile kan akımını yeniden sağlamasına reperfüzyon denir (93). Bir dokunun belirli bir süre iskemiye maruz kaldıktan sonra tekrar kanlanması ve ortaya çıkan mekanizmalarla birlikte iltihabi sürecin tetiklenmesi sonucu paradoksal olarak iskemiden daha fazla bir doku hasarı meydana gelir. Buna reperfüzyon hasarı denir (3, 103). Reperfüzyon sırasında dokulara aşırı miktarda giren oksijene bağlı olarak ROS hücre içinde artar. Serbest oksijen radikalleri (ROS) artışı özellikle endotelde hasara ve ölüme yol açar. Endotel hücre ölümü sonucu ortaya çıkan sitokinler ve kemotaktik faktörler bölgeye iltihabi hücrelerin göçüne neden olur. Ölen hücrelerden açığa çıkan sitotoksik enzimler reperfüzyona bağlı hasarı artırır. Gerek iltihabi süreç gerek ROS'ların yol açtığı endotel hücre ölüm sonucu reperfüzyonda görülen doku hasarı iskemiye göre beş kat daha fazladır. Dolayısı ile iskemide görülen histopatolojik değişiklikler daha da artmış olarak reperfüzyonda görülür. Reperfüzyon hasarının doku değişikliklerine iltihabi süreç eklenir ve iltihabi hücreler dokuya göç eder (2, 4, 103, 104, 132, 133).

Statinlerin verildikten sonraki kısa dönemdeki etkisi indirekt yolla eNOS artışını sağlamasıdır. eNOS artışı da hücrelerde membran stabilizasyonuna yol açar. Uzun dönemdeki etkisi ise iNOS seviyelerinde azalma ile iltihabi süreci önlemesidir. Çalışmamızdaki statinlerin kullanılmasındaki amaç ilaç verildikten sonraki kısa dönemde eNOS artışına yol açarak hücre membran stabilizasyonunu sağlamak ve reperfüzyon hasarını azaltmaktır. Yumurtalıkta görülen iskemi hasarında diğer organlardan farklı olarak ödemin görülmemesi yumurtalık dokusunun iskemiye daha dirençli olduğuna bağlanabilir (9, 134, 135).

Bu çalışma ile iskemi ve iskemi reperfüzyonun yumurtalıklarda meydana getirdiği hasarlara, HMG-CoA Redüktaz inhibitörü olan rosuvastatinin tedavi edici etkisinin anlaşılmasına katkı sağlanmaya çalışıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların değerlendirilmesi ve yorumu aşağıda yer almaktadır.

5.1.Histopatoloji:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli organ IR modelleri oluşturularak IR hasar mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır. Bu modellerde dokuda olan değişiklikler kanama, konjesyon, ödem ve hücreler arası ayrışma histopatolojik bulgular olarak ortaya konmuştur (13, 126). Çalışmamızda kontrol grubuna göre iskemide kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışmanın arttığını tespit ettik. Bizim bulgularımız literatür ile paralellik göstermektedir (102, 112). Histopatolojik bulgulardan kanama iskemi sonucu endotel hücrelerinin ölümü sonucu damar içi sıvının dokuya geçmesi ile ortaya çıkmaktadır (96, 136, 137). İskemiye dokunun akut cevabı reoksijenizasyonu sağlamak amacıyla vazodilatasyonu tetiklemektedir. Vazodilatasyon dokunun parakrin cevabı sonucu ortaya çıkmakta ve dokudaki mikroskopik görünümü ise konjesyon olmaktadır (96, 126, 138). Konjesyon artışı nedeninin ise vazodilatasyon olduğu düşünülmektedir. Vazodilatasyona yol açan patofizyolojik mekanizma iskemi sonucu ATP'nin parçalanması sonucu oluşan adozinin kuvvetli vazodilatatör etkisinden kaynaklanmaktadır (96, 126, 138, 139). Hücreler arası ayrışma iskemi sonrası kanama ve konjesyona bağlı olarak sıvının hücreler arası mesafeye geçmesi ile oluşmaktadır (140). IR hasarında ise bu olaya iltihabi sürecin katılmasıyla ve ROS artışı ile hücreler arası ayrışma artmaktadır. Gerek iltihabi süreç gerek ROS artışı sonucu hücreler arası bağların hasarlanmasına yol açarak bu süreçte katkıda bulunmaktadır (5, 141). Hücreler arası ayrışmanın diğer bir nedeni programlı hücre ölümü sonucu ortaya çıkan hücrel apoptotik cisimciklerin yol açtığı görünümdür

(142). Çalışmamızda iskemi grubunda ödem gözlenmemiştir. Yumurtalık IR modelindeki histopatolojik bulgusu Ozat ve arkadaşlarının elde ettiği bu bulgu uyumludur (102).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre iskemi reperfüzyonda ödem, kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışmanın arttığını tespit ettik. Bu bulgular daha önce yapılan yumurtalık IR modeli çalışmaları ile benzerdir (13, 125). İskemi grubundan farklı olarak ödemdeki artışın nedeni ise iskemi reperfüzyonda meydana gelen endotel hasarına bağlı endotel geçirgenliğinde artış ve bunun da sonucunda hücreler arası boşluğa sıvı sızmasıdır (5, 143).

Çalışmamızda iskemi ile IR gruplarını kıyasladığımızda ödem ve ayrışma histopatolojik bulgularının IR grubunda artmış olduğunu görmekteyiz. IR hasarının iskemiye göre paradoksal olarak daha şiddetli olduğu ve IR'nin süresine bağlı olarak bu hasarın şiddetinin arttığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Arıkan DC ve arkadaşlarının yumurtalıklarda yaptığı çalışmada sabit iskemi (3 saat) ve farklı reperfüzyon süreleri (12 ve 24 saat) uygulandığında arttırılan reperfüzyon süresine bağlı olarak ödem ve kanamanın şiddetinin arttığı histopatolojik olarak gösterilmiştir (3, 103, 144).

Çalışmamızda iskemi grubu ile tedavi gruplarımız olan 15IR0,5 (düşük doz) ve 15IR20 (yüksek doz)'yi karşılaştırdığımızda her iki tedavi grubunda da kanama, konjesyon, hücreler arası ayrışmanın azaldığını tespit ettik. Benzer olarak iskemi reperfüzyon ile tedavi gruplarımız olan düşük doz ve yüksek dozu histopatolojik olarak kıyasladığımızda ödem, kanama, konjesyon, hücreler arası ayrışma her iki tedavi grubunda da azalmış olarak görüldü. İskemi reperfüzyon hasarında rosuvastatinin tedavi edici etkisinin, ilacın antiinflamatuvar ve membran stabilizasyonu etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Statinlerin vasküler endotel üzerine olan bu olumlu etkileri, serbest oksijen radikallerinin üretilmesini engellemesine bağlıdır. Statinler endotel hücrelerinde ROS oluşumunu lipid peroksidasyonunu önleyerek azaltmaktadır. Statinlerin membran stabilizasyonunun sağlanmasında rol oynadığını speküle edebiliriz (120, 123, 135, 145).

Tedavi grupları kendi aralarında histopatolojik olarak kıyaslandığında kanama, konjesyon, hücreler arası ödem ve ayrışma açısından anlamlı bir fark yoktur. Fakat I ve IR gruplarına göre düşük ve yüksek doz tedavi gruplarında histopatolojik olarak stromadaki kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma bulgularının düzeldiği görülmektedir.

5.2.Histomorfometri:

Yumurtalık stroma hacim oranı açısından kontrol grubu ile iskemi grubunu kıyasladığımızda, stroma hacim oranının kontrole göre arttığı görülmektedir. Stromadaki hacim artışının sebebinin iskemi grubunda konjesyon ve kanamanın artmış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. İskemi sonrası gelişen ödem, kanama, konjesyon bulguları özellikle stromada etkili olmaktadır. Buna bağlı olarak da stroma hacim oranı artması beklenmektedir. Bizim morfometrik bulgularımızda bu genel mekanizma ile paralellik göstermiştir.

İskemi hacim artışına yol açan nedenler iskemi reperfüzyon yaralanmasında da etkili olduğu için yumurtalık stroma hacim oranı artışı IR grubunda da görülmüştür.

İskemi reperfüzyonda olayların şiddeti iskemiye göre daha fazladır (3, 103). Dolayısı ile IR grubunda stroma hacim oranı iskemi grubuna göre daha fazla artmıştır. Yumurtalık stroma hacim oranının histomorfometrik olarak değerlendirilmesi histopatolojik skorlama bulgularımızla paralel ve bu bulgularımızı desteklemektedir.

Düşük doz ile yüksek doz tedavi grupları ile IR grubu stroma hacim oranı açısından kıyaslandığında, her iki tedavi grubunda da yumurtalık stroma hacim oranının IR'ye göre doz artışına paralel olarak azaldığı ölçülmüştür. Her iki tedavi grubunda da IR sürecinde stromadaki histolojik bulgulardan kanama ve konjesyon düzelmiştir. Bu iki gruptaki stroma hacim oranı azalışının da buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Rosuvastatin IR sürecinde stromadaki histolojik bulgulardan kanama ve konjesyonu düzeltmiştir. Her iki tedavi grubunda stromadaki hacim oranı azalışının da buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda düşük ve yüksek doz tedavi gruplarının histomorfometrik ölçümlerini değerlendirdiğimizde rosuvastatinin tedavi edici etkisiyle ilacın dozu arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Statinlerin tedavi edici etkisi ile doz arasındaki ilişki literatürlerde de gösterilmemiştir. Bu konuda kısıtlı sayıda çalışma vardır.

SONUÇ:

Araştırmamızda deneysel yumurtalık iskemi reperfüzyon sonrasında histopatolojik bulgulardan ödem, kanama, konjesyon, hücreler arası ayrışma değerlendirildi ve histomorfometrik parametrelerden toplam hacim, parankima hacim oranı, stroma hacim oranı ölçüldü.

Elde ettiğimiz bulgularda kontrole göre iskemi grubunda kanama, konjesyon ve ayrışma skorlarının ve stroma hacim oranının arttığı gözlemlendi. İskemi reperfüzyon grubunda ise iskemi bulgularına ek olarak ödem skorunda da artış saptandı. Düşük ve yüksek doz tedavi gruplarında histopatolojik olarak kanama, konjesyon ve hücreler arası ayrışma bulgularının iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarına göre düzeldiği görüldü. Histomorfometrik olarak IR grubuna göre tedavi gruplarının stroma hacim oranının azaldığı ölçüldü.

Sonuç olarak IR süreci yumurtalığın stromasında belirgin histopatolojik değişikliklere yol açmaktadır. Statin grubu ilaçlardan olan rosuvastatin IR sürecinde stromadaki histolojik bulgulardan kanama ve konjesyonu düzeltmiştir. Aynı gruptaki stromadaki hacim azalışının da buna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Apoptotik index, eNOS, iNOS, Hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 alfa (HIF1 α) gibi parametrelere bakılmasının iskemi reperfüzyon hasarının fizyopatolojik gelişimini ve şiddetini açıklamada daha etkin olacağını düşünmekteyim. Gelecekteki çalışmalarda bu parametrelere bakılmasının gerek yumurtalık IR hasarını gerek diğer organlarda oluşan iskemi reperfüzyon hasarlarını açıklamada faydalı olacağı kanısındayım. Ayrıca rosuvastatinin doz etkinliğinin saptanması için doz miktarı, doz aralığı ve ilaç verilme süresi gibi değişkenleri içeren yeni deney gruplarının eklenmesinin de uygun olacağını düşünmekteyim.

KAYNAKLAR

1. Stokes KY, Granger DN.: Hypercholesterolemia: its impact on ischemia-reperfusion injury. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 3(6): 1061-70, 2005. Review
2. Kukan M.: Emerging roles of proteasomes in ischemia-reperfusion injury of organs. *J Physiol Pharmacol.*, 55(1): 3-15, 2004. Review.
3. Zimmerman BJ, Granger DN.: Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.*, 72(1):65-83, 1992. Review.
4. Şener G, Yeğen BÇ.: İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim*, 22(3), 2009. Review.
5. Dorweiler B, Pruefer D, Andrasi TB, Maksan SM, Schmiedt W, Neufang A, Vahl CF.: Ischemia-Reperfusion Injury Pathophysiology and Clinical Implications. *Eur J Trauma Emerg Surg.*, 33(6):600-612, 2007. Review.
6. Berek JS., 2002, Novak's Gynecology, 13th edition, Lippincott Williams & Wilkins,
7. Cass DL.: Ovarian Torsion. *Semin Pediatr Surg.*, 14(2):86-92, 2005.
8. Graif M, Shalev J, Engelberg S, Mashiach S, Itzchak Y.: Torsion of the ovary: sonographic features. *Am J Roentgenol.*, 143(6):1331-1334, 1984.
9. Taskin O, Birincioglu 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.*, 13(10):2823-2827, 1998.
10. Hasiakos D, Papakonstantinou K, Kontoravdis A, Gogas L, Aravantinos L, Vitoratos N: Adnexal torsion during pregnancy: Report of four cases and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.*, 34(4pt2): 683-687, 2008. Review.
11. Gökmen G., 2003, Sistemik Anatomi, İzmir Güven Yayınevi.
12. Halici Z, Karaca M, Keles ON, Borekci B, Odabasoglu F, Suleyman H, Cadirci E, Bayir Y, Unal B.: Protective effects of amlodipine on ischemia-reperfusion injury of rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil Steril.*, 90(6): 2408-2415, 2008.

13. Sahin FK, Cosar E, Koken G, Toy H, Basarali K, Buyukbas S.: Protective effect of aprotinin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *J Obstet Gynaecol Res.*, 34(5): 794-800, 2008.
14. Karaca M, Odabasoglu F, Kumtepe Y, Albayrak A, Cadirci E, Keles ON.: Protective effects of erythropoietin on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 144(2): 157-162, 2009.
15. Somuncu S, Çakmak M, Dikmen G, Akman H, Kaya M.: Ischemia-reperfusion injury of rabbit ovary and protective effect of trapidil: an experimental study. *Pediatr Surg Int.*, 24:315-318, 2008
16. Eşrefoğlu M., 2004, Genel ve Özel Histoloji, Pelikan Yayıncılık.
17. Liu CF, Liu C, Yao HH.: Building pathways for ovary organogenesis in the mouse embryo. *Curr Top Dev Biol.*, 90:263-290, 2010. Review.
18. Eroschenko VP., 2001, di Fiore Histoloji Atlası, (Çev.: Demir R), Palme Yayıncılık.
19. Snell RS., 1995, Clinical Anatomy for Medical Students, 5th edition, Little Brown.
20. Mader SS., 2004, Understanding Human Anatomy and Physiology 5th edition, The McGraw-Hill.
21. Junguiera LC, Carneiro J, Kelley RO., 1995, Basic Histology, 8th edition, Appleton & Lange.
22. Waugh A, Grant A., 2001, Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness, 9th edition, Churchill Livingstone.
23. Standring S., 2005, Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, 39th edition, Elsevier Churchill Livingstone.
24. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI., 1995, Histology A Text And Atlas, 3rth edition, Williams and Wilkins.
25. Scanlon VC, Sanders T., 2007, Essentials of Anatomy and Physiology, 5th edition, F. A. Davis.
26. Saksouk FA, Johnson SC.: Recognition of the ovaries and ovarian origin of pelvic masses with CT. *Radiographics.*, 1:133-146, 2004.

27. Sadler TW., 2006, Langman's Medical Embryology, 10th edition, Lippincott Williams and Wilkins.
28. Moore KL, Persaud TWN., 1993, The Developing Human Clinically Oriented Embryology, 5th edition, Harcourt Brace International Edition Saunders.
29. Baker TG, Scrimgeour JB.: Development of the gonad in normal and anencephalic human fetuses. *J Reprod Fertil.*, 60(1):193-199, 1980.
30. Byskov TG.: Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev.*, 66(1):71-117, 1986. Review.
31. Motta PM, Makabe S, Nottola SA.: The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. *Hum Reprod Update.*, 3(3):281-295, 1997. Review.
32. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH., 2009, Larsen's Human Embryology, Churchill Livingstone, 4th edition.
33. Picton HM.: Activation of follicle development: the primordial follicle. *Theriogenology*, 55(6):1193-210, 2001. Review.
34. Marion GB, Gier HT.: Ovarian and uterine embryogenesis and morphology of the non-pregnant female mammal. *J Anim Sci.*, 1:24-47, 1971.
35. Rabinovici J, Jaffe RB.: Development and regulation of growth and differentiated function in human and subhuman primate fetal gonads. *Endocr Rev.*, 11(4):532-57, 1990. Review.
36. Edmonds K., 2007, Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology, 7th edition, Blackwell Publishing.
37. Oktem O, Oktay K.: The ovary. *New York Academy of Sciences*, 1127: 1-9, 2008. Review.
38. De Pol A, Vaccina F, Forabosco A, Cavazzuti E, Marzona L.: Apoptosis of germ cells during human prenatal oogenesis. *Hum Reprod.*, 12(10):2235-41, 1997.
39. Jameson JL, Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ.: Battle of the sexes: new insights into genetic pathways of gonadal development. *Trans Am Clin Climatol Assoc.*, 114:(51-63), 2003.

40. Lee SM, Hutson JM.: Effect of androgens on the cranial suspensory ligament and ovarian position. *Anat Rec.*, 255(3):306-315, 1999.
41. Ozbey H, Ratschek M, Schimpl G, Höllwarth ME.: Ovary in hernia sac: prolapsed or a descended gonad? *J Pediatr Surg.*, 34(6):977-980, 1999.
42. Sulak O, Malas MA, Esen K, Cetin E, Tagil SM.: Size and location of the fetal h
Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC.: Ovarian surface epithelium:
biology, endocrinology, and pathology. *Endocrine Reviews*, 22(2): 255-288., 2001.
43. Adham IM, Steding G, Thamm T, Büllsbach EE, Schwabe C, Paprotta I, Engel W.:
The overexpression of the insl3 in female mice causes descent of the ovaries. *Mol
Endocrinol.*, 16(2):244-252, 2002.
44. Dietrich JE, Hertweck SP, Bond S.: Undescended ovaries: a clinical review. *J Pediatr
Adolesc Gynecol.*, 20(2):57-60, 2007. Review.
45. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC.: Ovarian surface epithelium:
biology, endocrinology, and pathology. *Endocrine Reviews*, 22(2): 255-288., 2001.
46. Liu JP, Li H.: Telomerase in the ovary. *Reproduction*, 140(2):215-222, 2010. Review.
47. Nishida T, Nishida N.: Reinstatement of "germinal epithelium" of the ovary. *Reprod
Biol Endocrinol.*, 4:42, 2006.
48. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB.: Origin of germ cells and
formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reproductive Biology and
Endocrinology*, 2:20, 2004.
49. Espey LL.: Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable
to an inflammatory reaction. *Biology of Reproduction*, 50(2): 233- 238, 1994.
50. Cormack DH., 2001, *Essential Histology*, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins.
51. Guyton AC, Hall JE., 2006, *Textbook of Medical Physiology*, 11th edition, Elsevier
Saunders.
52. Vicdan K, Işık AZ., 1999, *İn Vitro Fertilizasyon ve Mikromanipulasyon
Uygulamalarında Laboratuvar*, 1. Baskı, Çağdaş Medikal Yayın Dağıtım.

53. Krysko DV, Diez-Fraile A, Criel G, Svistunov AA, Vandenabeele P, D'Herde K.: Life and death of female gametes during oogenesis and folliculogenesis. *Apoptosis*, 13(9):1065-1087, 2008. Review.
54. Moore KL, Persaud TVN., 2008, *Before We Are Born*, 7th edition, Saunders Elsevier.
55. Heikinheimo O, Gibbons WE.: The molecular mechanisms of oocyte maturation and early embryonic development are unveiling new insights into reproductive medicine. *Mol Hum Reprod.*, 4(8):745-756, 1998. Review.
56. Channing CP, Liu CQ, Jones GS, Jones H.: Decline of follicular oocyte maturation inhibitor coincident with maturation and achievement of fertilizability of oocytes recovered at midcycle of gonadotropin-treated women. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 80(13): 4184-4188, 1983.
57. Lodish H., 2003, *Molecular Cell Biology*, 5th edition, W. H. Freeman.
58. Brunet S, Maro B.: Cytoskeleton and cell cycle control during meiotic maturation of the mouse oocyte: integrating time and space. *Reproduction*, 130(6):801-811, 2005 (Review).
59. Marteil G, Richard-Parpaillon L, Kubiak JZ.: Role of oocyte quality in meiotic maturation and embryonic development. *Reprod. Biol.*, 9(3):203-224, 2009.
60. Kierszenbaum AL., 2006, *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*, (Çev.: Demir R), Palme Yayıncılık.
61. Gardner DK., 2008, *İn Vitro Fertilizasyon Pratik Yaklaşım*, (Çev: Serdaroğlu H.), Hayat Tıp Kitapçılık.
62. Delilbaşı L., 2008, *İn vitro Fertilizasyon (IVF) Laboratuvar Yöntemleri*, Güneş Tıp Kitabevleri.
63. Saunders WB., 1994, *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28th edition, Saunders.
64. Ogura A, Yanagimachi R.: Round spermatid nuclei injected into hamster oocytes from pronuclei and participate in syngamy. *Biol Reprod.*, 48(2):219-225, 1993.
65. Cecconi S, Ciccarelli C, Barberi M, Macchiarelli G, Canipari R.: Granulosa cell-oocyte interactions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 115(1):19-22, 2004.

66. Gosden RG, Brown N, Grant K.: Ultrastructural and histochemical investigations of Call-Exner bodies in rabbit Graafian follicles. *J Reprod Fertil.*, 85(2):519-526, 1989.
67. Hirshfield AN., Theca cells may be present at the outset of follicular growth. *Biol Reprod.*, 44(6):1157-1162, 1991.
68. Johnson KE., 1991, *Histology and Cell Biology*, 2nd edition, Williams and Wilkins.
69. Magoffin DA., Ovarian theca cell. *Int J Biochem Cell Biol.*, 37(7):1344-1349, 2005. Review.
70. de Smedt V, Szöllösi D, Kloc M.: The balbiani body: asymmetry in the mammalian oocyte. *Genesis*, 26(3):208-212, 2000. Review.
71. Yıldırım M., 2000, *Klinik İnfertilite*, 2. Baskı, Eryılmaz Ofset.
72. Hassa H., 2003, *İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları*, Osmangazi Üniversitesi Yayınları.
73. Hardy K, Wright CS, Franks S, Winston RM.: In vitro maturation of oocytes. *Br Med Bull.*, 56(3):588-602, 2000. Review.
74. Ganong WF., 2001, *Review of Medical Physiology*, 20th edition, McGraw-Hill.
75. Hawkins SM, Matzuk MM.: The menstrual cycle: basic biology. *Ann N Y Acad Sci.*, 1135:10-8, 2008. Review.
76. Uzun M, Zachow R.: Developmental exposure to environmental endocrine disruptors: consequences within the ovary and on female reproductive function. *Reprod Toxicol.*, 23(3):337-352, 2007. Review.
77. Shier D, Butler J, Lewis R., 2001, *Human Anatomy and Physiology*, 9th edition, The McGraw-Hill.
78. Laven JS, Fauser BC.: What role of estrogens in ovarian stimulation. *Maturitas*, 54(4):356-362, 2006. Review.
79. Despopoulos A, Silbernagl S., 2003, *Color Atlas of Physiology*, 3th edition, Thieme.
80. Hillier SG.: Paracrine support of ovarian stimulation. *Molecular Human Reproduction*, 15(12): 843- 850, 2009.
81. Palermo R.: Differential actions of fsh and lh during folliculogenesis. *Reproductive BioMedicine*, 15(3): 326- 337, 2007. Review.

82. Hoyer PB.: Damage to ovarian development and function. *Cell Tissue Research*, 322(1): 99- 106, 2004. Review.
83. Kahraman S, Karlıkaya G., 2009, *Ovülasyon İndüksiyonu*, Serono Yayınları.
84. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K.: The role of gonadotropins in the follicular phase. *Ann NY Acad Sci.*, 1205:5-11, 2010. Review.
85. Widmaier EP, Raff H, Strang KT., 2004, *Vander et al's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 9th edition, McGraw-Hill.
86. 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*, 18(2):19-24, 2009.
87. Dudek RW., 2000, *High-Yield Histology*, 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins.
88. Birch KM, Reilly T.: Manual handling performance: the effects of menstrual cycle phase. *Ergonomics*, 42(10):1317-1332, 1999.
89. Pakurar AS, Bigbee JW., 2004, *Digital Histology: An Interactive CD Atlas with Review Text*, Wiley-Liss.
90. Hillier SG.: Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol.*, 179(1-2):39-46, 2001.
91. Speroff L, Fritz MA., 2005, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7th edition, Lippincott Williams and Wilkins.
92. Knight PG, Glister C.: TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction.*, 132(2):191-206, 2006. Review.
93. www.ctf.edu.tr/farma/tfd/gaziantepbirincioglu.pdf
94. Katori M, Berne RM.: Release of adenosine from anoxic hearts: Relationship to coronary flow. *Circ Res.*, 19(2):420-425, 1966.
95. Mubagwa K, Flameng W.: Adenosine, adenosine receptors and myocardial protection: an updated overview. *Cardiovasc Res.*, 52(1):25-39, 2001. Review.
96. Guido M, Isabella J., 2004, *Ovid: Cells, Tissues and Disease: Principles of General Pathology*, 2nd edition, Oxford University Press.

97. Yavaş D, Zengin M, Kaklıkaya İ, Uzun Z, Ören A, Elşin C, Değer O, Özcan F.: Serbest Oksijen Radikal Temizleyici Olarak Aprotin'in Rolü (DeneySEL Çalışma). GKD Cer. Derg., 2:208-215, 1994.
98. Pignataro G, Scorziello A, Di Renzo G, Annunziato L.: Post-ischemic brain damage: effects of ischemic preconditioning and postconditioning and identification of potential candidates for stroke therapy. FEBS J., 276(1): 46-57, 2009. Review.
99. Krnjevic K.: Early effects of hypoxia on brain cell function. Croat Med J., 40(3): 375-380, 1999. Review.
100. Asano G, Takashi E, Ishiwata T, Onda M, Yokoyama M, Naito Z, Ashraf M, Sugisaki Y.: Pathogenesis and protection of ischemia and reperfusion injury in myocardium. J Nippon Med Sch., 70(5): 384-392, 2003. Review.
101. Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M.: Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. Brain Res Bull., 48(3): 233-238, 1999. Review.
102. Ozat M, Gungor T, Barun S, Demirogullari B, Sokmensuer LK, Gulbahar O, Gursoy D, Muftuoglu S.: The effects of iloprost, a prostacyclin analogue, in experimental ischaemia/reperfusion injury in rat ovaries. Exp Toxicol Pathol., 61(5):519-27, 2009.
103. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB.: Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. Acta Cir Bras., 20(4): 336-343, 2005. Review.
104. Çağlı K, Özeke Ö, Aras D, Çağlı K.: Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarı. Türk J Cardiol., 10:131-140, 2007.
105. Piper HM, Meuter K, Schafer C.: Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. Ann Thorac Surg., 75(2): 644-648, 2003. Review.
106. Akkoç H.: İskemik Önkoşullama Mekanizmaları. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 27(2):165-176, 2007.
107. Hausenloy DJ, Yellon DM.: New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. Cardiovasc Res., 61(3):448-460, 2004. Review
108. Das M, Das D.: Molecular mechanism of preconditioning. IUBMB Life, 60(4):199-203, 2008. Review.

109. Rixsen NP, Smiths P, Rongen GA.: Ischaemic preconditioning: from molecular characterisation to clinical application-part I. *Neth J Med.*, 62(10):353-363, 2004. Review.
110. Davies KJ.: Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage, removal, repair and replacement systems. *IUBMB Life*, 50(4-5): 279-289, 2000. Review.
111. Williams DL, Ozment-Skelton T, Li C.: Modulation of the phosphoinositide 3-kinase signaling pathway alters host response to sepsis, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Shock*, 25(5): 432-439, 2006. Review.
112. Çelik H, Özercan İ, Çıkım G, Moğulkoç R, Özçelik O, Atılğan R.: Overde İskemi Reperfüzyon Hasarı ve Melatoninin Etkisi (Ratlarda Deneysel Çalışma). *T Klin Jineköl Obst.*, 12:73-77, 2002.
113. Kilic E, Kilic U, Matter CM, Lüscher TF, Bassetti CL, Hermann DM.: Aggravation of focal cerebral ischemia by tissue plasminogen activator is reversed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor but does not depend on endothelial NO synthase. *Stroke*, 36(2): 332-336, 2004.
114. Kilic U, Bassetti CL, Kilic E, Xing H, Wang Z, Hermann DM.: Post-ischemic delivery of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor rosuvastatin protects against focal cerebral ischemia in mice via inhibition of extracellular-regulated kinase-1/-2. *Neuroscience*, 134(3): 901-906, 2005.
115. Ozyurt H, Ozyurt B, Koca K, Ozgocmen S.: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects rat skeletal muscle against ischemia-reperfusion-induced oxidative stress. *Vascul Pharmacol.*, 47(2-3): 108-112, 2007.
116. Tsovolas K, Iliodromitis EK, Andreadou I, Zoga A, Demopoulou M, Iliodromitis KE, Manolaki T, Markantonis SL, Kremastinos DT.: Acute administration of vitamin C abrogates protection from ischemic preconditioning in rabbits. *Pharmacol Res.*, 57(4): 283-289, 2008.
117. Stalker TJ, Lefler AM, Scalia R.: A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol.*, 133(3):406-412, 2001.

118. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK.: Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 95(15):8880-8885, 1998.
119. Die J, Wang K, Fan L, Jiang Y, Shi Z.: Rosuvastatin preconditioning provides neuroprotection against spinal cord ischemia in rats through modulating nitric oxide synthase expressions. *Brain Res.*, 1346:251-261, 2010.
120. Takemoto M, Liao JK.: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 21(11):1712-1719, 2001.
121. Schulz R.: Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol.*, 45(8):1287-1291, 2005.
122. Hausenloy DJ, Yellon DM.: Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev.*, 12:217-234, 2007. Review.
123. Naito Y, Katada K, Takagi T, Tsuboi H, Kuroda M, Handa O, Kokura S, Yoshida N, Ichikawa H, Yoshikawa T.: Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with the preservation of endothelial nitric oxide synthase protein. *World J Gastroenterol.*, 12(13):2024-2030, 2006.
124. Dirks AJ, Jones KM.: Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol.*, 291(6):C1208-1212, 2006. Review.
125. Coskun A, Coban YK, Ciralik H.: Critical ischemic time for the rat ovary: experimental study evaluating early histopathologic changes. *J Obstet Gynaecol Res.*, 35(2):330-334, 2009.
126. Hascalik S, Celik O, Turkoz Y, Mizrak B.: Clip Turcica: a new apparatus for experimental ovarian ischemia and reperfusion model in rats. *Fertil Steril.*, 84(1):219-220, 2005.
127. Bancroft JD, Gamble M., 1996, *Theory and Practise of Histological Techniques*, 4th edition, Churchill Livingstone.
128. Demir R., 2001, *Histolojik Boyama Teknikleri Başvuru Kitabı*, Palme Yayıncılık.

129. Cumbul A. Deneysel vazektominin farklı süreler sonrasında erişkin sıçan testisinde oluşturduğu morfolojik değişikliklerin stereolojik yöntemlerle incelenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Doktora tezi, Eskişehir, 2008.
130. Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, Kaplan S.: Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi, temel tıp bilimleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 22 (S):7-14, 2002.
131. Canan S, Şahin B, Ünal B, Bilgiç S, Kaplan S.: Parçacıkların toplam sayısının hesaplanması için bir metot: Parçalama. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 22 (1):30-46, 2002.
132. Eltzschig HK, Collard CD.: Vascular ischemia and reperfusion injury. *Br Med Bull.*, 70(1):71-86, 2004. Review.
133. Sciamanna MA, Lee CP.: Ischemia/reperfusion-induced injury of forebrain mitochondria and protection by ascorbate. *Arch Biochem Biophys.*, 305(2):215-224, 1993.
134. Ye Y, Perez-Polo JR, Birnbaum Y.: Protecting against ischemia-reperfusion injury: antiplatelet drugs, statins, and their potential interactions. *Ann N Y Acad Sci.*, 1207:76-82, 2010. Review.
135. İrat AM, Ceylan Işık A.: HMG-KoA Redüktaz İnhibitörlerinin Pleiotropik Etkileri. *Ankara Ecz Fak Derg.*, 35(3):197-209, 2006.
136. Štrbian D. The role of mast cells in ischemic and hemorrhagic brain injury. Helsinki University Central Hospital, Uzmanlık tezi, Helsinki, 2008.
137. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V.: Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.*, 6(3):258-68, 2007. Review.
138. Catherine M. Otto., 2007, *The practice of clinical echocardiography*,; 3th edition, Saunders Elsevier.
139. Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN.: Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med.*, 3:47-57, 2010. Review.

140. Hidalgo MA, Shah KA, Fuller BJ, Green CJ.: Cold ischemia-induced damage to vascular endothelium results in permeability alterations in transplanted lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 112(4):1027-1035, 1996.
141. Song H, Cha MJ, Song BW, Kim IK, Chang W, Lim S, Choi EJ, Ham O, Lee SY, Chung N, Jang Y, Hwang KC.: Reactive oxygen species inhibit adhesion of mesenchymal stem cells implanted into ischemic myocardium via interference of focal adhesion complex. *Stem Cells.*, 28(3):555-563, 2010.
142. Brancolini C, Lazarevic D, Rodriguez J, Schneider C.: Dismantling cell-cell contacts during apoptosis is coupled to a caspase-dependent proteolytic cleavage of beta-catenin. *J Cell Biol.*, 139(3):759-771, 1997.
143. Gourdin MJ, Bree B, De Kock M.: The impact of ischaemia-reperfusion on the blood vessel. *Eur J Anaesthesiol.*, 26(7):537-547, 2009. Review.
144. Arikan DC, Bakan V, Kurutas EB, Sayar H, Coskun A.: Protective effect of tadalafil on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *J Pediatr Surg*, 45(11):2203-2209, 2010.
145. Cadirci E, Oral A, Odabasoglu F, Kilic C, Coskun K, Halici Z, Suleyman H, Nuri Keles O, Unal B.: Atorvastatin reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathological evaluation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 381(5):455-466, 2010.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşen	Soyadı	Sürmen
Doğ.Yeri	Trabzon	Doğ.Tar.	26.04.1978
Uyruğu	T.C.	TCKim No	21206694336
Email	aysensur@superonline.com	Tel	05323205376

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2002
Lise	Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Asistan Doktor	Yeditepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	2006-Halen
2.	Pratisyen Hekim	Kadıköy Bostancı Sağlık Ocağı	2004-2006
3.	Pratisyen Hekim	Tuzla Aydınli Sağlık Ocağı	2004-2004
4.	Pratisyen Hekim	Gaziosmanpaşa Nevzat Ayaz Semt Polikliniği	2003-2004
5.	Pratisyen Hekim	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi (Acil ve Yoğun Bakım Ünitesi)	2002-2003

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	çok iyi	İyi	İyi	78	
Almanca	Zayıf	Zayıf	zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	İyi
Excel	İyi
Powerpoint	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri :

Yayın:

- 26-29 Ağustos 2007 tarihinde Anadolu Üniversitesi Eskişehir’de düzenlenen Uluslararası Katılımlı 18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi katılımı ve “Bir Ön Çalışma Olarak; Akut Retinal İskemi Modelinde Memantinin Retina Ganglion Hücreleri Üzerine, Nöroprotektif Etkinliğinin Nicel Değerlendirilmesi” başlıklı poster bildiri.

Kurslar ve Sertifikalar:

- 25 Şubat 2006 tarihinde TTB Sürekli Tıp Eğitimi Kredilendirme Kurulu tarafından kredilendirilen ve yapılan “İşyeri Hekimliği Temel Eğitimi Sertifika Kursu”
- 17-18 Kasım 2006 tarihinde, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı Stem Hücre Transplantasyon Ünitesi tarafından İstanbul’da yapılan “Hematopoetik Stem Hücre Transplantasyon Kursu”
- 2 Aralık 2006 tarihinde, Yeditepe Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri bölümü tarafından İstanbul’da düzenlenen “Uygulamalı Araştırma Planlama ve İstatistik Değerlendirme Eğitimi-I Kursu”
- 23 Aralık 2006 tarihinde, Yeditepe Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri bölümü tarafından İstanbul’da düzenlenen “Veri Tabanı Hazırlama ve İstatistik Değerlendirme Eğitimi-II Kursu”

- 13 Ocak 2007 tarihinde, Yeditepe Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri bölümü tarafından İstanbul'da düzenlenen "Yaşamsal İstatistikler-İstatistik Değerlendirme Eğitimi-III Kursu"
- 10-11-12 Ocak 2007 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu ile Deney Hayvanları Araştırma ve Üretim Laboratuvarı tarafından düzenlenen "Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu"
- 22-23 Mart 2007 tarihlerinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından düzenlenen "Uygulamalı Temel Hücre Teknikleri Kursu"
- 26-27 Nisan 2007 tarihlerinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından düzenlenen "Transmisyon Elektron Mikroskobu Kursu"
- 14-27 Mayıs 2007 tarihlerinde, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından Antalya'da düzenlenen "I. Uygulamalı Moleküler Teknikler ve Gamet Biyolojisi Kursu"
- 25-29 Haziran 2007 tarihinde, TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü tarafından düzenlenen "Yardımcı Üreme Teknikleri ve Transgenik Hayvan Üretiminde Kullanılan Yöntemler Kursu"
- 01.11.2008-01.05.2009 döneminde Özel Acıbadem Hastanesi bünyesinde kurulu ÜYTE Eğitim Merkezinde düzenlenen "Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri Eğitim Sertifikası"
- 14-20 Ekim 2010 tarihinde, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından düzenlenen ve İstanbul ilinde gerçekleştirilen "Aile Hekimliğinin 1.Aşama Uyum Eğitim Sertifikası"

Toplantılar:

- 20 Nisan 2007 tarihinde İstanbul Üniversitesi'nde düzenlenen "Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalları Eşgüdüm Toplantısı"
- 5 Haziran 2009 tarihinde Yeditepe Üniversitesi'nde düzenlenen "1. Tıbbi Biyoloji Seminer Programı"
- 10-11 Haziran 2009 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen "Cook Sempozyumu"

Kongreler:

- 26-29 Ağustos 2007 tarihinde Anadolu Üniversitesi Eskişehir'de düzenlenen Uluslararası Katılımlı 18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi katılımı ve "Bir Ön Çalışma Olarak; Akut Retinal İskemi Modelinde Memantin Retina Ganglion Hücreleri Üzerine, Nöroprotektif Etkinliğinin Nicel Değerlendirilmesi" başlıklı poster bildiri.
- 13-17 Nisan 2010 tarihlerinde Yeditepe Üniversitesi İstanbul'da düzenlenen 9. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi.
- 17-20 Mayıs 2010 tarihinde Celal Bayar Üniversitesi Çeşme'de düzenlenen X. Uluslararası Katılımlı Histoloji ve Embriyoloji Kongresi.