

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

RAT FALLOP TÜPÜNE UYGULANAN
MÜDAHALELERİN
OVER MORFOLOJİSİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM BAKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZLER MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Remzi ATILGAN

141763

141763

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ

ELAZIĞ - 2004

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU
DEKAN



Bu tez, uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ
Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Ekrem Sapmaz

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Şimşek

Yrd. Doç. Dr. Bilgin Gürateş

Yrd. Doç. Dr. Hüsnü Gelik

Yrd. Doç. Dr. Selahattin Kumru

Annem, Babam ve Aileme'e.....



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlamamda katkılarını esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Yard.Doç.Dr. Ekrem Sapmaz'a;
Deney sonuçlarının patolojik incelemesinde yardımcı olan Sayın Yard.Doç.Dr. Nusret Akpolat'a;
Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme;
Deneylerimde, katkılarını ve büyük yardımlarını gördüğüm bütün asistan arkadaşlarıma;
Fizyoloji A.D. öğretim üyeleri Sayın Doç.Dr.Bayram Yılmaz, Sayın Doç.Dr.Ahmet Ayar ve tüm FÜTDAM personellerine;
Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım klinik öğretim üyeleri, başta bölüm başkanımız Sayın Yard.Doç.Dr. Ekrem Sapmaz olmak üzere, Yard.Doç.Dr.Mehmet Şimşek, Yard.Doç.Dr. Bilgin Gürateş, Yard.Doç.Dr. Dr.Hüsnü Çelik ve Yard.Doç.Dr.Selahattin Kumru'ya;
Rotasyonlarım sırasında klinik ve deontolojik görgümü artırmamda yol gösterici olan Genel Cerrahi, Üroloji, Patoloji ve Anestezyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.A. GENEL BİLGİLER	8
3.A.1. Tubal Operasyonların Menstruasyon Üzerine Olan Etkileri	8
3.A.2. Tubal Operasyonların Over Kanlanması Üzerine Olan Etkileri	11
3.A.3. Tubal Operasyonların Follikül Sayısı Üzerine Olan Etkileri	13
3.A.4. Tubal Operasyonların Over Histolojisi Üzerine Olan Etkileri	16
3.A.5. Tuba Uterina	20
3.A.5.1. Tuba Uterinanın Anatomik Yapısı	20
3.A.5.2. Tuba Uterinanın Histolojik Yapısı	24
3.A.6. Ratlarda Over, Tuba Ve Uterus Anatomisi	27
3.A.7. İnsanlarda Over Morfolojisi	29
3.A.7.1. Overin Anatomik Yapısı	29
3.A.7.2. Overin Histolojik Yapısı	30
3.A.7.3. Folliküler Gelişme	32
3.A.7.4. Ovulasyon	35
3.A.8. Ratlarda Östrus Siklusu	36
4. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4.1. Ratlarda Vajinal Smear Değerlendirilmesi	42
4.2. Ratlarda Salpenjektomi ve Ovariektominin Yapılışı	44
4.3. Parametreler	45
5. BULGULAR	46
6. TARTIŞMA	61
7. KAYNAKLAR	68
8. ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1: Ratlarda Diöstrus Fazının Mikroskopik Görünümü	43
Resim 2: Ratlarda Proöstrus Fazının Mikroskopik Görünümü	43
Resim 3: Ratlarda Östrus Fazının Mikroskopik Görünümü	44
Resim 4: 4.5 Aylık Bir Ratta Folliküler Gelişimin Safhaları	46
Resim 5: 9.5 Aylık Bir Ratta Folliküler Gelişimin Safhaları	47
Resim 6: Total Salpenjektomi Sonrası 1. ayda Over Histolojisi	48
Resim 7: Total Salpenjektomi Sonrası 6. Ayda Over Histolojisi	49
Resim 8: Total Salpenjektomi Sonrası 6. Ayda Ortaya Çıkan Follikül Kistinin Makroskopik Görünümü	50
Resim 9: Total Salpenjektomi Sonrası 6. Ayda Ortaya Çıkan Follikül Kistinin Mikroskopik Görünümü	51
Resim 10: Pomeroy Usulü Tüp Ligasyonu Yapılıp 6. Ayda İncelenen Overdeki Histolojik Görünüm	53
Resim 11a: Pomeroy Usulü Tüp Ligasyonu Yapılıp 6. Ayda İncelenen Overdeki Follikül Kistinin Makroskopik Görünümü	54
Resim 11b: Pomeroy Usulü Tüp Ligasyonu Yapılıp 6. Ayda İncelenen Overdeki Follikül Kistinin Mikroskopik Görünümü	54
Resim 12: Parsiyel Salpenjektomi Yapılıp 1 Ay Sonra İncelenen Overdeki Histolojik Görünüm	55
Resim 13a: Parsiyel Salpenjektomi Yapılıp 1 Ay Sonra İncelenen Overdeki Follikül Kistinin Makroskopik Görünümü	56
Resim 13b: Parsiyel Salpenjektomi Yapılıp 1 Ay Sonra İncelenen Overdeki Follikül Kistinin Mikroskopik Görünümü	56
Resim 14: Parsiyel Salpenjektomi Yapılıp 6 Ay Sonra İncelenen Overdeki Histolojik Görünüm	57
Resim 15a: Parsiyel Salpenjektomi Yapılıp 6 Ay Sonra İncelenen Overdeki Follikül Kistinin Makroskopik Görünümü	57
Resim 15b: Parsiyel Salpenjektomi Yapılıp 6 Ay Sonra İncelenen Overdeki Follikül Kistinin Mikroskopik Görünümü	58
Resim 16: Bipolar Koter İle Tüp Ligasyonu Yapılıp 1 Ay Sonra İncelenen Overdeki Histolojik Görünüm	58

Resim 17: Bipolar Koter İle Tüp Ligasyonu Yapılıp 6 Ay Sonra İncelenen Overdeki Histolojik Görünüm	59
Resim 18: Unipolar Koter İle Tüp Ligasyonu Yapılıp 1 Ay Sonra İncelenen Overdeki Histolojik Görünüm	59
Resim 19: Unipolar Koter İle Tüp Ligasyonu Yapılıp 6 Ay Sonra İncelenen Overdeki Histolojik Görünüm	60



KISALTMALAR LİSTESİ:

- **CL**.....: Korpus Luteum.
- **CO₂**.....: Karbondioksit.
- **cGMP**.....: Siklik guanozinmonofosfat
- **LH**.....: Lüteinize edici hormon.
- **FSH**.....: Folikül stimüle edici hormon
- **GnRH**.....: Gonadotropin salgılatan hormon.
- **HCG**.....: İnsan koryonik gonadotropin
- **cAMP**.....: Siklik adenozin monofosfat.
- **CEA**.....: Karsino embriyonik antijen.
- **İP**.....: İntraperitoneal.
- **VEGF**.....: Vasküler endotelyal growth faktör
- **HİF**.....: Hipoksi- induced faktör.
- **PG**.....: Prostaglandin.
- **HE**.....: Hematoksilen-eozin

1. ÖZET

AMAÇ: Rat fallop tüpüne uygulanan cerrahi müdahalelerin over histopatolojisi üzerine olan etkilerinin incelenmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Seksen adet düzenli siklusa sahip, oniki - ondört haftalık, Wistar albino cinsi rat rastgele, onaltı gruba ayrıldı ve her grup beş rattan oluşturuldu. Ratların sağ taraftaki fallop tüplerine, total, subtotal, parsiyel, koterizasyon ile tüp ligasyonu yapıldı. Kontrol grubundaki ratların sadece batını açılıp kapatıldı. Cerrahi işlemlerden bir ve altı ay sonra sağ ooferektomi yapıldı.

Işık mikroskopisi altında over folikül rezervi saptandı. Corpus luteum içi anjiogenesisiz varlığındaki gerileme ve ovaryan stromada fibrozis varlığı incelendi. Ordinal veriler için Mann Whitney U testi, nominal veriler için X^2 testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Over histolojisi için incelenen parametreler arasında Spearman bağıntı analizi yapıldı (r,p,n).

BULGULAR: Operasyondan sonra 6. ayda yaşlanmaya bağlı olarak over folikül rezerv elemanlarında azalma tespit edildi. Total salpenjektomi yapılan 6. aydaki grupta 4 ratta makroskopik folikül kisti (%80) tespit edildi. Mikroskopik incelemede folikül kisti sayısı arttıkça over folikül rezervi ve corpus luteum elemanları azalmakta, fibrozis ise artmakta idi.

Total, parsiyel, subtotal, segmental salpenjektomi ve pomeroy ligasyonu gruplarında 6. ayda belirgin fibrozis tespit edildi. Bipolar ve unipolar koter yapılan grupların hiçbirinde fibrozis tespit edilmedi.

SONUÇ: Total, parsiyel, segmental salpenjektomi ve pomeroy tüp ligasyonu, erken ve geç dönemde over histopatolojisi üzerine olumsuz etki yapabilir. Unipolar ve bipolar koter uygulanan gruplarda, hiçbir vakada fibrozis olmaması unipolar ve bipolar koter kullanımının uzun dönemde hiçbir yan etkisinin kalmadığını gösterebilir. Tp ligasyonu yapılacak vakalarda unipolar veya bipolar koter kullanımı nerilebilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Ovaryan morfoloji, salpenjektomi, rat.



2. ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of the study is to evaluate the effect of fallopian surgery on ovarian morphology.

MATERIAL AND METHODS: 12-14 weeks 80 Wistar albino rats divided into 16 groups randomly. Each group contain 5 rats. Total, subtotal, partial, segmental salpingectomy, pomeroiy tubal ligation, unipolar and bipolar coagulation done on the right oviduct of the rat. Only laparotomy done to control group. Right oophorectomy done 1 and 6 month after surgical procedures.

Ovarian follicular reserve determined by light microscopy.

Ovarian stromal fibrosis and delay of angiogenesis in the corpus luteum evaluated. Mann Whitney U test used for ordinal data, X^2 test used for nominal datas. $P < 0.05$ accepted as statistically meaningful. Spearman relation analysis applied for parameters of over histology. (r,p,n).

RESULTS: Ovarian follicular reserve decreased 6 months after the operation due to aging. Macroscopic follicular cyst observed (%80) at 6th months of total salpingectomy. Fibrosis increased and both ovarian follicular reserve and corpus luteum members decreased by microscopical increasing of follicular cyests. Marked fibrosis observed at 6 month after total, partial, subtotal and segmental salpingectomy. No fibrosis obtained at bipolar and unipolar coagulation goup.

CONCLUSION: Total, partial segmental salpingectomy, pomeroiy tubal ligation has negative effects at both early and late terms on ovarian histopathology. At unipolar and bipolar coagulation group no fibrosis obtained thus long term usage of unipolar and bipolar coagulation may

have no side effect. So we may prefer unipolar and bipolar coagulation for tubal ligation cases.

KEY WORDS: Ovarian morphology, salpingectomy, rat.



3. GİRİŞ

Lungren, 1880 yılında sezaryan doğumu takiben ilk defa tubal sterilizasyon prosedürünü uygulamıştır. O zamandan beri, sterilizasyon işlemi için fallop tüpü üzerine 100'den fazla farklı cerrahi yöntem uygulanmıştır. Bunlar basit ligasyon, parsiyel tubal rezeksiyon, kornual rezeksiyon, bilateral salpenjektomi, uterus veya broad ligament içerisine tubal stumpun implantasyonu, abdominal veya vajinal fimbriektomi ve son zamanlarda laparoskopik prosedürleri içeren koagulasyon, band yöntemi, kliplleme, lazer vaporizasyon ve kriyocerrahi ile dondurma yöntemleridir. Ayrıca histeroskopik yolla, kornu uteriye çivilerin yerleştirilmesiyle uygulanan farklı metodlar da tarif edilmiştir (1,2).

Onbirmilyon Amerikalı kadın, gebeliğin önlenmesinde, tubal sterilizasyona güvenmektedir. Kullanılan tekniklere, zamanlamalara ve cerrahi tekniklerdeki değişmelere rağmen, yıllık olarak yaklaşık 700.000 kadına tubal sterilizasyon yapılmaktadır. 1970'lerden önce tubal sterilizasyon, laparatominin kullanımı ile parsiyel salpenjektomi şeklinde ve genellikle doğumdan sonra yapılıyordu. Sonradan loğusalık dışındaki sterilizasyonda, laparoskopik yaklaşımla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kadınların büyük çoğunluğu, oral kontraseptifler gibi sterilizasyon metodlarını bırakıp, tubal ligasyonu tercih etmişler ve bu yöntemin daha etkili ve güvenilir olduğuna inanmışlardır. Günümüzde dünyada ve Birleşik Devletler'de, 30 yaşın üzerindeki kadınlar arasında tubal sterilizasyon en popüler kontrasepsiyon metodudur ve tüm kontraseptif yöntemlerin %10-%40'ını oluşturur (3-5).

Laparoskopik tubal sterilizasyon, %0.4 gibi bir başarısızlık oranı ile birlikte, son yıllarda en yaygın olarak kullanılan cerrahi sterilizasyon prosedürlerinden birisidir. Daha az teknik zorluk ve kısa post operatif hospitalizasyon süresi nedeniyle, yaygın olarak kullanılmaktadır. Laparoskopik tekniklerin gelişmesiyle birlikte, kolayca ve güvenli bir şekilde yapılmaktadır. Ancak, monopolar koterizasyon, tubanın 3-4 cm lik kısmında doku hasarı yaparken, mezosalpingeal dokunun 2-4 cm lik kısmında da hasara neden olur (6-10). Poma P.A. ve ark. pomeroys usulü veya koterizasyon ile sterilizasyon yapıldığında, tüpün distal parçasında anormal mobilitenin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Ayrıca, sterilizasyon prosedürlerinin hidrosalpinks gelişimi ile ilişkisi olduğunu, bu geç kistik formasyonun gebelikte, fizyolojik venöz konjesyon nedeniyle ağırlık artışına neden olarak, spontan tubal torsiyona sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir (11).

Salpenjektomi prosedürleri, hem laparotomi hemde laparoskopi ile yapılabilir. Cerrahi metodun seçimi, hastanın içinde bulunduğu duruma bağlıdır; gelecekte fertilité arzusu, lokalizasyon, boyut ve ektopik gebeliğin durumu ve cerrahın deneyimleri önemli faktörlerdir. Çocuk sayısını tamamlamış olmak, aynı tüpte ikinci kez ektopik gebelik olması, kontrol edilemeyen kanama, ciddi tuba hasarı, salpenjektomi endikasyonlarını oluşturur. Yaygın pelvik adhezyonlar, hematoperitoneum, dört cm çaptan daha büyük ektopik gebelik, hemodinamik instabilite, laparoskopik cerrahiye kontrendikasyon oluşturur (12).

Laparoskopik salpenjektomi, ligatürler ile, bipolar veya monopolar diatermi forsepsi ile mezosalpinksin koagulasyonu ve makaslar ile kesilmesi şeklinde yapılabilir. CO2, argon lazer ile termokoagulasyon, veya endoskopik staplerlerin kullanımı ile yapılır. Lazer ve endoskopik stapling tedavisi pahalıdır ve monopolar diatermi, bipolar diatermiden komşu dokuya verebilecek hasar açısından daha büyük bir riske sahiptir (13-15).

Salpenjektomi bölgesinden olan kanama müdahale esnasında problem oluşturabilir. Diaterminin kullanımı, tubaya olacak bu hasarı önleyebilir ve dilüe vazopressin solüsyonu (5 IU vazopressin 100ml normal salin içerisinde) salpenjektomi yapılmadan önce mezosalpinksin içerisine enjekte edilerek vazokonstrüksiyon sağlanabilir. Nadir olmakla birlikte, bazen vazopressin kullanımına bağlı ciddi kardiyo vasküler yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu durum, vazopressin kullanımının rutin olarak uygulanamayacağını göstermektedir (15,16).

Tubal ligasyon yöntemlerinin hem riskleri hem de faydaları vardır. Mevcut olan çalışmalar, bu prosedürün kısa ve uzun dönem risklerini tartışmışlardır (5).

3.A. GENEL BİLGİLER

3.A.1.Tubal Operasyonların Menstruasyon Üzerine Olan Etkileri

Duran B ve ark. tubal ligasyon sonrası ratların endometriyumlarındaki değişiklikleri gözlemişlerdir. Ligasyon grubunda, on ratın endometriyumlarının stromasında polimorfonükleer ve eozinofil lökosit infiltrasyonunun ortaya çıktığını izlemişlerdir. Ek olarak, ratların dördünde epitel ve glandların lümenlerinde inflamatuvar reaksiyon olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber, kontrol grubundaki ratların beş tanesinde polimorfonükleer ve eozinofil lökosit infiltrasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Tubal ligasyon grubunda, endometriyal inflamatuvar infiltrasyonu, kontrol grubundan daha anlamlı ve belirgin bulmuşlardır (5).

Menstruel siklus gününde kısalma ve siklus düzenliliğinde artma, yaşla birlikte kadınlarda beklenen bir değişiktir. Birçok çalışma göstermektedir ki, menapoza kadar zamanla siklus kısaltmakta ve siklus süresindeki düzensizlikler artmaktadır (17, 18).

Kadın sterilizasyonunda, laparoskopik sterilizasyon, kontrasepsiyonun en yaygın olarak kullanılan yöntemlerinden biri olmuştur. Sterilizasyon süresince uzun dönem değişiklikler; menstruel değişiklikler ve hormonal bozukluklar, özellikle de luteal faz defekti ile ilişkili birkaç çalışma yapılmıştır ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (19-23).

Menstruel değişiklikler içinde menstruel ağrıda, kanama miktarında ve intrmenstruel lekelenmede artma sayılabilir (9,24). Termokoagulasyon metodu uygulanan hastaların %22'sinde sikluslar

uzamıştır. Bununla birlikte en uzun siklusların, unipolar koagulasyon yapılan kadınlarda olduğu görülmüştür. Termokoagulasyon metodu uygulananlarda düzensiz menstruasyon tanımlama sıklığı daha yüksektir (17).

Tüm tubal oklüzyon metodları, utero-ovaryan kan akımını bozup, doku zedelenmesi miktarından bağımsız olarak, over fonksiyonlarını değiştirebilmektedirler. Bipolar elektrokoagulasyon ile sterilizasyon yapılan kadınlarda şiddetli dismenorede anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir, unipolar koterizasyonu takiben dismenorede bir artış olabileceği gösterilmiştir (24,25).

Sumiala ve ark. sterilizasyondan önce ve sonra, menstruel siklusların ortalama uzunluğu veya menstruel kanama miktarının artmasında, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır (4,19,26). Çalışmaya alınan hastaların operasyondan önce menstruel siklusta günlerin ortalama sayısı 26.5 ± 2.4 , operasyondan oniki ay sonra 27.0 ± 5.6 ve 26.7 ± 3.03 olarak bulunmuştur. Operasyondan önce menstruel kanama süresi 5.7 ± 1.4 gün, operasyondan oniki ay sonra 5.4 ± 1.0 ve 5.4 ± 1.1 gün olarak bulunmuştur (19).

Shain ve ark. bipolar koterizasyon ve pomeroiy ligasyon ile sterilize edilen kadınları, fallop yüzükler ile bağlanarak sterilize edilen gruplar ile karşılaştırmışlar ve menstruel değişiklikleri daha yüksek oranda bulmuşlardır (27). Donnez ve ark. tubal ligasyon ve elektrokoagulasyon yapılan gruplarda, Hulka Clemens klip ile sterilize edilen gruplardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük mid-luteal progesteron seviyelerini rapor etmişlerdir (21). Endometriyal retardasyon, tubal

ligasyon veya elektrokoagulasyon uygulanan kadınlardan daha sık olarak gözlenmiştir. Bununla beraber, eğer klipler, damarlar korunarak tatbik edilmez ise, etkilerin benzer olacağı vurgulanmıştır (4,19). Hakverdi ve ark. sterilizasyondan önce ve sonra, endometrial biyopsileri ve mid-luteal endokrin profilleri luteal faz yetmezliğinde anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (20).

Rulin M. ve ark. yaptıkları bir çalışmada, menstruel düzensizliklerde anlamlı bir artış bulamamışlardır ancak, nonsiklik pelvik ağrıda orta derecede bir artış tespit etmişlerdir (28).

Tubal sterilizasyondan sonra, menstruel fonksiyondaki değişikliklerin ovaryan kan desteğinde azalma ve fallop tüpünün vasküler yaralanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (24, 29). Bilateral tubal ligasyon sonrası dismenoresi olan kadınlarda, retrograd menstruel akıntının proksimal fallop tüp segmentlerinde dilatasyona neden olup olmadığını saptamak amacıyla, menstruasyon süresince laparaskopi yapılması gerekmektedir (26).

Endokoagulasyon teknikleri, sadece fallop tüp lümenine uygulandığı için, utero-ovaryan damar ayrımı yaparak, anormal uterin kanama ve menoraji insidansında azalmaya sebep olacağı Riedel H.H. tarafından vurgulanmıştır (30).

Costello C. ve ark. tubal sterilizasyon işlemlerinin, beklenmedik bir gebelik olasılığını ortadan kaldırdığı için ve kontraseptif yöntemlerinin arzu edilmeyen yan etkilerinden kurtularak, seksüel fonksiyonlar üzerinde pozitif etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (31).

3.A.2.Tubal Operasyonların Over Kanlanması Üzerine Olan Etkileri

İnsan overlerine olan kan desteği, ovaryan ve uterin arterlerden sağlanır. Venler, arteryel yolları takip ederler. Mediyal ovaryan arter, orijin aldığı mediyal tubal artere çok yakın olarak seyreder. Dikkatsizce yapılacak cerrahi müdahale, bu bölgede ovaryan arteryel kan desteğinin bozulması sonucu, ovaryan doku hasarına ve normal steroid üretimi ile follüküler gelişmede aksaklıklara neden olabilecektir (4,32,33).

Utero-tubal ve tubo-ovaryan vasküler ve perivasküler komünikasyonların mevcut olabileceği düşünülmüştür. Bu kompleks vasküler düzenlenme, 1991 ve 1993 yıllarında Verco tarafından gözden geçirilmiştir. Biyoaktif substansların (ovaryan steroidler, prostaglandinler, erken gebelik faktörleri) hedef dokulardaki (endometriyal mikro damarlar) konsantrasyonları, periferik kandaki konsantrasyonlarından daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Ovaryan ven ve arterlerin varlığı, uterin lokal regülasyonunda değişikliğe karşı koyar; tubal ve ovaryan fonksiyon, sirkülasyondaki periferik kandan daha fazla düzeyde ovaryan hormonlara maruz kaldığı için, daha fazla değişkenlik gösterir. Tubal oklüzyon, sadece tubal segmentte bozulmaya neden olmakla kalmayıp, tubadaki mevcut olan vasküler komünikasyonlarda da bozulmaya sebep olabileceği Diamond ve Pauerstein tarafından gösterilmiştir. Tubadaki oklüzyon, uterin kavite ve tubal lümen arasında transluminal kan akımını (genellikle ektramural istmustan) engeller (32-36).

Sterilizasyon ile, utero-ovaryan arteriyel halkanın klempenmesi, ortaya çıkan lokalize hipertansiyon sonucu, doku hasarına sebep olur. Çap ile basınç arasında dördüncü dereceden ters orantı olduğu için [$R=8ln/ \Pi r^4$, $Q=\Delta P/R$] arteriyel çaptaki küçük değişimler yüksek derecede basınç değişimlerini ortaya çıkartır. Tubal sterilizasyon işlemi ile, venöz veya lenfatik pleksusların tıkanması da başka bir bileşik faktör olabilir. Uterin arterin distalindeki venöz drenaj, iliak venöz sisteme dökülür. Bu drenaj sistemi, ovaryan arter boyunca seyreden venöz pleksustaki kapasiteden daha büyük bir kapasiteye sahiptir, tubal sterilizasyon işlemi ile bu kapasite daha da azaltılacaktır. Böylece, venöz hipertansiyon arteriyel kan akımını yükselterek intrakapiller basıncı artırmak yoluyla, muhtemelen doku nekrozuna kadar ilerleyecektir. Arteriyel loopun oklüzyonu, ovaryan bölgede sürekli artmış bir basınç oluşturarak, morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile sonuçlanacağı Rioux J. tarafından bildirilmiştir (37,38).

Geber S. ve ark. 20 kadına, laparotomi ile pomeroiy tekniğini kullanarak sterilizasyon yapmışlar, operasyon öncesi ve operasyon sonrasında yapılan ovaryan arter doppler ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Tiras MB. ve ark. da benzer bir çalışmada, preoperatif ve postoperatif ovaryan arter doppler ölçümlerinde, rezistans indeksindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Kesin bir sonuca varılamamakla birlikte, laparoskopik tubal sterilizasyon, vasküler rezistansta hafif lokal artmaya sebep olabilir. Postoperatif periyotta, ovaryan arter kan akım oranlarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (39,40). Uterin arterin ovaryan dalı

ile birleşen ve sterilizasyonda sıklıkla tıkanan uterin arterin tubal dalına rağmen, overe olan kan desteği, ovaryan arter tarafından sağlanacağı ve bu arterin de direkt olarak aortadan çıktığı, operasyon bölgesinden uzak olduğu için etkilenmeyeceği vurgulanmıştır (4).

Chan C.C.W. ve ark. unilateral salpenjektomiden üç ay sonra hastalarda, 3 boyutlu power doppler USG kullanarak ovaryan stromal kan akımını değerlendirmişlerdir. Ovaryan fonksiyonun diğer iki belirteci olarak antral follikül sayısı ve ovaryan hacmi aynı seansta ölçmüşlerdir. Bütün bu belirteçleri, operasyon yapılan ve yapılmayan tarafla karşılaştırdıklarında, anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bununla beraber, sadece laparoskopik salpinjektomi analiz edildiğinde, antral follikül sayısında ve ovaryan kan akımında anlamlı bir azalmanın olduğunu görmüşlerdir. Benzer bulgular Sumiala tarafından da ifade edilmiştir. Aynı çalışmacılar açık cerrahi ile, fallop tüpünün mezenterik sınırına klemp yerleştirmenin daha rahat olduğunu ve böylece, mezosalpinksteki damar zedelenmelerinin önlenmesinin kolaylaşacağını vurgulamışlardır. Tersine laparoskopik salpenjektomide, bipolar koter kullanıldığında yayılan ısıdan dolayı, eksizyon bölgesinin daha derin kısımların etkilenerek, mezosalpinks hasarının hassas bir şekilde sınırlandırılmayacağını vurgulamışlardır (19,32).

3.A.3.Tubal Operasyonların Follikül Sayısı Üzerine Olan Etkileri

Over ve fimbriya arasındaki anastomotik kan damarlarının kesilmesini takiben rat overlerinde anlamlı olarak az follikül saptanmıştır. Bilateral salpenjektomiden sonra hastalarda pre-ovulatuvar

oositlerin sayısında anlamlı bir azalma görülmüştür Likewise, unilateral fimbriektomiden sonra ipsilateral overlerde daha az sayıda korpus luteum (CL) görmüş ve kontralateral intakt overdeki sayı ile karşılaştırma yapmışlardır. Lass ve ark. artifisyonel reproduktif teknolojide, ektopik gebelik nedeniyle unilateral salpenjektomi yapılan 29 hasta ve tubal cerrahi yapılmayan 73 hasta arasında ovaryan cevabı karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, tubal cerrahi yapılan grup ile kontrol grubu arasında folikül ve oosit sayısı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (41-43).

Riedel ve ark. sterilizasyondan sonra, tavşan overlerinin morfolojisini çalışmışlardır (44). Post sterilizasyondan oniki hafta sonra, ovaryan çapın artmasıyla birlikte, her over için tersiyer foliküllerin sayısında anlamlı azalma bulunmuştur. Ancak kullanılan sterilizasyon metodları (endokoagulasyon, unipolar koter, bipolar koter, CO2 ile uterin horn rezeksiyonu) arasında anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir (44). Mc Comb ve ark. histolojik bulguları da dikkate alarak, tavşanlarda over ve fimbria arasındaki anastomotik kan damarlarının cerrahi olarak kesilmesinden sonra, ovulasyon sayısında anlamlı bir azalmanın ortaya çıktığını saptamışlardır (5,41). Buna karşılık, Halme J ve ark. ise, fallop tüpünün çıkarılmasının, daha sonraki ovulatuvar fonksiyonu etkilemediğini bildirmiştir (45).

Kuscu E. ve ark. sterilizasyonun over üzerine olan geç etkilerini, ovaryan fonksiyonun bir belirleyicisi olarak incelemişler, her rat başına sağlıklı tersiyer foliküllerin ortalama sayısı, kullanılan sterilizasyon metoduna bakılmaksızın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı

olarak düşük bulmuşlardır. Bu azalmayı ise iki mekanizma ile açıklamışlardır. Bu mekanizmalar, tropik hormonlara overlerin azalmış cevabı ve azalmış ovaryan rezervdir. İlk olası mekanizma, parakrin, endokrin faktörlerin veya sinir stimuluslarının hasar görmesi ile, uterustan overe olan feed-back sinyallerin zarar görmesi sonucu olabilir. Bu sinyaller, foliküllerin ovulasyona olan duyarlılıklarının düzeyini ve sonrasında ovulasyonun meydana gelmesi mekanizmasını kurabilir. Sterilizasyondan sonra, bu sinyallerin kesilmesi, ovaryan cevabın azalmasıyla birlikte tersiyer foliküllerin sayısında azalma ile sonuçlanır. İkinci mekanizma, sterilizasyonla ovaryan perfüzyonun parsiyel olarak kesilmesi, ovaryan rezervde azalma ile sonuçlanabilir (7,36,43).

Tubanın kanlanması en büyük desteği, ovaryan arterin bazı seviyelerinden köken alan mediyal tubal arter sağlar (32,42,43). Tubal sterilizasyonda, overlere olan kan akımında bir azalmanın ortaya çıktığı ve bu değişikliğin de muhtemelen ovulasyonun inhibisyonuna sebep olduğu öne sürülmüştür (4,32,46).

Laboratuvar hayvanlarında, total veya parsiyel olarak uterin hornun ortadan kaldırılması, overler üzerine özellikle CL ve östrus siklus değişiklikleri olmak üzere, yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Uterin hornun ortadan kaldırılması, overlerde stromal hiperplazi, foliküler atrezi ve korpus luteumun fizyolojik regresyonunun gecikmesiyle sonuçlanır. Ortaya çıkan bu değişikliklerin ovaryan kan desteğinde ve östrojenik uyarıdaki değişiklikler sonucu oluşabileceği düşünülmüştür . Anderson ve ark. "luteolitik faktörler" in uterusta bulunduğunu öne sürmüştür. Bu faktörler, luteal hücrelerin

mitokondriyelerinde aktivite gösterebilirler ve kemirgenlerin CL regresyon zamanlarını kısaltırlar. Histerektomiden önce ve sonra foliküler rezervi, korpus albicans ve foliküler kistlerin ortalama sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan bu durumun ise, arteriyel kan akımında azalma ve rölatif hipoksemi sonucu oluşabileceği açıklanmıştır (4,33).

Tubal sterilizasyon iki yolla over kanseri sıklığını azaltabilir. 1- Ovulasyonun inhibisyonu ile , overin epitelial kanserlerinin oluşumunu azaltır. 2- Overe karsinojen ajanların ulaşmasını engeller (46-50).

3.A.4.Tubal Operasyonların Over Histolojisi Üzerine Olan Etkileri

Kuscu E. ve ark. ratlarda, sterilizasyon ve ovaryan histoloji arasında bir korelasyonun olduğunu göstermişlerdir. Tubal ligasyon yapılan grupta tersiyer foliküllerin ortalama sayılarını, ligasyon yapılmayan gruptan daha düşük bulmuşlardır. Bu azalma, farklı yöntemler kullanılarak yapılan ligasyon grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Duran B. ve ark. tubal ligasyon ve ovaryan histoloji arasında, herhangi bir korelasyonun bulunmadığını göstermişlerdir. Her rat başına düşen tersiyer folikül ve CL'un ortalama sayısı, tubal ligasyon yapılan grup ile kontrol grubu arasında benzer sonuçlar göstermiştir (5,7).

Souza ve ark. histerektomiden 20 ay sonra, tunika albugineada kalınlaşma ve stromal hiperplazi gözlemişlerdir. Tunika albugineanın kalınlaşmasının, kollajen stimülasyonuna bağlı konjesyon ve intersellüler ödem sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.

Histerektomiden sonra %87 oranında stromal hücre dansitesinde artma görülmüştür. Ovaryan stroma, kollajen, kontraktıl ve interstisyel hücreler içerir. Sadece interstisyel hücreler lüteinizan hormona, human koryonik gonadotropin stimülasyonuna ve androjen sekresyonuna cevap verir ve ovaryan östrojen sentezi için substrat sağlar. Hiperplazi, kollajen sellüler neoformasyonundan veya kompensatuvar fenomenden dolayı oluşabilir (33,51).

Tubal sterilizasyon yapılan kadınlarda, menstruel bozukluklar ve ovaryan yetmezlik semptomları, birçok yazar tarafından bildirilmiştir. Bunun sebebi, overlerin kan desteğinin bozulması sonucuna bağlanabilir (20,24, 29).

Histerektomide, ovaryan kan desteğinin uterin kaynağı komple kesilir, buna bağılı olarak, histerektomize kadınların ovaryan morfolojilerine bakıldığı zaman, bu kan desteğinin kesilmesinin, histolojiksel değişiklikler olarak bize yansıdığını görürüz. Yapılan çalışmalar sonucu bir kısım yazarlar histerektomi sonrası overlerde herhangi bir değişiklik tespit edemezken, bazı yazarlar önemli sayılabilecek değişiklikler ortaya koymuşlardır. Grogan, 391 histerektomili hastanın %5.2'sine ovaryan patoloji nedeniyle yaptığı operasyonlar sonucunda, ekstirpe edilen overlerin yarısında kistik dejenerasyon olduğunu gözlemiştir. Dördelmann ve ark.'da benzer sonuçlar bulmuşlardır (52). Glaevecke, hastaların bir çoğunda atrofi bulgularına rastlamıştır (4,52). Arvay, histerektomize ratlarda küçük kistik dejenerasyonlar not etmiştir. Lindig, histerektomiden dört, altı ve sekiz hafta sonra tavşanlarda ovaryan genişleme ve kistik dejenerasyon ortaya çıktığını bulmuş, ancak beş ay

sonra bunların normale döndüğünü görmüştür. Tenney, histerektomiden sonraki ilk iki haftada, tavşanlarda stimüle folikül büyümesini, foliküler dejenerasyonu ve overlerin prematür atrofisinin ortaya çıktığını yayınlamıştır. Victoria ve ark. tubal sterilizasyon yapılan kadınlar ile hormonal veya non hormonal kontrasepsiyon metodlarını kullanan kadınları karşılaştırmışlardır. Sonuçta, tubal ligasyon yapılan grupta, fonksiyonel ovaryan kist oluşumunun arttığını göstermişlerdir (52,53).

Ratlarda, histerektomiden sonraki ilk üç aydan sonra, folikül sayısında artma ve daha geniş dejenerasyonla birlikte, bazende overlerin tamamında fibrozis izlemişlerdir. Takakusu, rat overlerinde histerektomiden sonraki ilk sekiz ile on gün büyüme ve beraberinde CL sayısında artma ile birlikte, folikül sayısında azalma tespit etmiştir. Winter, ratlarda histerektomiden sonra dördüncü ayda, foliküler atrofi, interstisyel fibrozis, CL sayısında artma ve venöz konjesyondan dolayı, overlerde genişleme tespit etmiştir (52). Böylece, birçok hayvansal deneyler, ovaryan morfoloji üzerine histerektominin etkilerini ortaya çıkarmıştır. Riedel HH, farklı tubal sterilizasyon metodlarından sonra, benzer değişikliklerin olup olmadığını araştırmışlardır. Sonuç olarak,tubal ligasyondan sonra tavşan overlerinde, ortalama ovaryan çapta ve her over başına düşen tersiyer follikül sayısında anlamlı bir azalma olduğunu, sterilizasyonun onikinci haftasının sonunda tespit etmiştir Farklı sterilizasyon grupları arasında, anlamlı bir farklılık saptamamıştır. Foliküllerde kistik dejenerasyon ve fibrozis belirtilerinin varlığına rastlamamıştır (5,52). Zhao ve ark. maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada da, bilateral total salpenjektomiden sonra, folikül

rüptürü ve luteal fonksiyonlarda herhangi bir bozukluk tespit edememişlerdir (54).

Souza ve ark. kadınlarda, abdominal histerektomiden bir yıl sonra, yaptığı ovaryan biyopsilerde, stromal hücre sayısı, tunika albugineanın kalınlaşması ve foliküler rezervde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (33).

Aygen E.M. ve ark yapmış oldukları çalışmada, tubal ligasyon yapılan grup ile kontrol grubu arasında ovaryan ağırlığın değişmediğini göstermişlerdir. Gruplar arasında sekonder ve tersiyer follikül sayısı arasında anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir. Ratlarda ovaryan ağırlığın değişmemesini ise, herhangi bir morfolojik değişikliğin olmamasına bağlamışlardır (55).

Cooper G.S. ve ark. ooferektomi yapılmaksızın, sadece histerektomide bile, ovaryan fonksiyonların etkilenecek, menapozun hızlandığını bildirmişlerdir (56).

Sonuçta, destrüktif sterilizasyon teknikleri, overlere olan kan akımında azalmaya sebep olabilir. Bu da, overlerde morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasını açıklayabilir (4,29,32,52).

3.A.5.Tuba Uterina

Fallop tüpü ilk kez 1561 yılında Fallopius tarafından anatomik olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda fallop tüpünün aktivasyonunun gamet transportu, spermatozoonun matürasyonu, fertilizasyon ve erken embriyolojik gelişimde rol oynadığı anlaşılmıştır. Farklı tubal segmentler, tüm bu olayların düzenli olarak sürdürülebilmesi için, spesifik bir mikroçevre sunar (57- 61).

3.A.5.1. Tuba Uterinanın Anatomik Yapısı

Fallop tüpü, mülleriyan duktustan oluşur. 8-14 cm arasında değişen uzunluğa sahip olup periton tarafından örtülmüştür. Her bir fallop tüpü, interstisyel kısım, istmus, ampulla ve infundibulum kısımlarından oluşur. İntersitisyel kısım uterusun müsküler duvarı içerisindedir. Tuba uterinanın dış çapı proksimalde 4-5 mm, distalde 10-15 mm dir (62, 63).

1- İntersitisyel Parça:

Tubanın uterus kası içerisinde seyreden kısmıdır ve tubanın en dar yeridir. Bu kısımda herhangi bir sfinkter yapısı tespit edilmemiştir (61-64).

2- İstmik Parça:

Uterus ile tubanın ampuller parçası arasında kalan tuba kısmına verilen isimdir. Oldukça müsküler bir yapıya sahiptir. Burada çok fazla sayıda adrenerjik reseptör bulunduğundan, bu kısım bir sfinkter özelliğine sahiptir (57, 63)

3- İstmo-ampuller Parça:

Burada yapısal olarak belirgin bir değişim vardır. Tuba lümeni genişler, hem mukoza, hem de kas yapısında önemli değişimler ve farklılaşmalar olur. Burası tubanın damar ve sinirden en zengin yeridir ve bir damar sinir kavşağıdır (63).

4- Ampulla:

Fallop tüpünün 2/3 distali, ampulla ve istmik bölgeden daha geniş görülür, istmustan daha geniş bir lümen ve daha ince bir kas tabakasına sahiptir. Tubanın istmik parçasından itibaren infundibulum bölgesine kadar devam eden en uzun ve en geniş parçasıdır. Fekondasyon bu kısımda gerçekleşmektedir. Ampulla, fallop tüpünün gerçek sekretuar bölümüdür (57,61- 64).

5- İnfundibulum:

Tubanın en son parçasıdır, 1-2 cm uzunluğundadır. Üzerinde 10-12 adet fimbriya vardır. Bu fimbriyalardan biri diğerlerine göre daha uzundur ve overin üst kutbunda sonlanır. Bu fimriyaya, Richard fimbriyası denir. Bu fimbriyalar kendi aralarında tekrar daha küçük fimbriyalara ayrılmaktadır. İnfundibulum kısmı, çok sayıda sekretuar hücreler içerir, ostium tuba yoluyla, peritona açılır (57, 62-64)

- Damarları:

Tubanın beslenmesi, a. uterinadan ve a. ovarikadan gelen dallar ile sağlanmaktadır. Tubanın iç, orta ve dış olmak üzere üç arteri vardır. İç arter, a. uterinanın terminal arteri olan retrograt arterden çıkar ve tubanın istmik parçasını besler. Orta arter ise, a. uterinadan ayrılan lateral daldan çıkmaktadır. Dış arter ise, a. ovarikadan gelmektedir. A. uterinadan gelen bir dal, diğer dallardan daha kalındır (Sampson arteri)

ve cerrahi müdahale esnasında buna dikkat etmek gereklidir. Bu üç arter birleşerek, tuba mezosu içinde bir yay oluştururlar. Oluşan bu yaydan 30 kadar arteriyol çıkmaktadır. Bu arteriyoller de kendi aralarında anastomoz yaparak, uterus, tuba ve over arasında tam bir arter ağı ve damar yumağı oluştururlar. Ayrıca bu arteriyollerin terminal kısımları tuba mukozasında sonlanmaktadır (57, 63- 67).

Tubanın venaları, tıpkı arterlerinde olduğu gibi, bir sistem dahilinde v. uterina ve v. ovarikaya dökülmektedir (57,60, 63, 65, 67).

- Lenfatikleri:

Tubanın lenfatikleri, mukoza altında, kas içerisinde ve seroza altında olmak üzere üç tabaka oluşturur. Tubal lenfatikler, ovaryan damarların lateralinden geçer. Ampulla ve infundibulumda daha yoğun olan bu lenfatik ağın, ovumun yakalanması, fecondasyonu ve migrasyonu gibi bazı olaylarda, tubanın fonksiyonunu etkilediği sanılmaktadır. Tuba lenfatikleri lomber, paraaortik ve uterus çevresindeki paraservikal lenf nodlarına, ayrıca presakral ve kommon iliak lenf nodlarına dökülmektedir (60, 63).

- Sinirleri:

Tubanın, sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır. Sempatik sinirler T10-12'den çıkarak, alt mezenterik gangliyonda sonlanmaktadır. Postgangliyonik lifler, hipogastrik gangliyondan geçerek çölyak gangliyonda sonlanmaktadır.

Parasempatik lifler, S 2-4'ten çıkmaktadır. Buradan çıkan lifler, pelvisin parasempatik gangliyonu ile birleşir. Tubanın dış kısmı, ovaryal pleksustaki vagal lifler ile innerve olmaktadır (60, 63, 65).

Tubanın vasküler inervasyonunda, adrenerjik vazomotor kontrol göze çarpmaktadır. Tuba, serviko-vajinal junction yakınında lokalize olan gangliyondan ve inferior mezenterik gangliyondan çıkan adrenerjik lifler alır. Adrenerjik sonlanmalar ampullar-istmik junctionda en yüksek konsantrasyondadır; bunların sayısı, uterusu doğru gidildikçe azalır ve ampullada az sayıda adrenerjik sinir bulunur. Noradrenerjik ajanların etkisi, oviduktal damarlar üzerinde sınırlıdır. Diğer yandan LH ve hCG'nin, ovaryan vasküler rezistansta bir azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (66).

Nörotransmitterler veya asetil kolin ve histamin gibi otakoidler, endotelial reseptörler üzerinde aktivite göstererek, nitrik oksit salınımına ve cGMP üzerinden oviduktal arterlerde relaksasyona sebep olurlar (68, 69).

Gebelik boyunca uterin arterlerde alfa-adrenerjik sensitivitede bir artış olduğu ve bununda uterin kan akımında anlamlı bir artmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Reprodüktif yaşam boyunca kadınların fallop tüplerinin kan desteğinde temel olarak ovaryan arter rol alır, post menapozal kadınlarda ise, uterin arterin baskın rol oynadığı tespit edilmiştir (66).

3.A.5.2. Tuba Uterinanın Histolojik Yapısı

Tuba uterina mukoza, muskularis ve seroza tabakalarından oluşur (60,65,70).

- Mukoza Tabakası:

Tuba lümeni, intramural kısımdan, fimbriyalara kadar baştan sona mukoza ile kaplıdır. Mukoza altında, endometriyumda olduğu gibi lamina propriya vardır. Bu kısımda damar yapıları, spindle ve angular hücreler bulunmaktadır. Lamina propriya, lümeneye doğru çıkıntılar yapmaktadır. Mukozada bu çıkıntılara uyum sağlayarak, lümen içinde mukoza pilileri meydana gelmektedir. Bu mukoza pilileri infundibulumdan başlayarak uterusu doğru uzanır. Bu pililer, sayesinde, tuba lümeninde mukoza yüzeyi artırılmıştır. Mukozanın şekli ve yapısı, ovumun yakalanması, ovum ve zigotun nakli için her segmentin fizyolojik fonksiyonu ile yakından ilgilidir. Pililer ve mukozanın yapısında meydana gelen bir değişiklik ovumun yakalanması ve nakli görevini ortadan kaldırır. Wasques GI ve ark. tubal ligasyondan sonra, proksimal parçanın ucunda dilatasyonun ortaya çıktığını ve bu bölgede poliplerin oluştuğunu bildirmiştir (60, 63).

Tubal epitelyum uzunluğu boyunca menstruel siklusta, siklik değişiklikler gösterir. Siklusta, hücre yoğunluğu ve selüler popülasyonun oranı gibi mitotik aktivite anlamlı değişiklikler gösterir. Overyan seks steroidlerin siklusu, mitotik aktivitedeki bu siklik değişiklikleri regüle edebilir. Aktive epitel (gastrointestinal traktus ve endometriyum gibi) lokal regülatuvar substansların benzer fonksiyonların idaresinde merkezi bir rol oynamaktadır (71, 72).

Tuba epiteli, tek katlı prizmatiktir. Aktif bir şekilde multiple substanslar sekrete eder, aktive siliar epitel ve aktif müsküler kontraksiyonlar gösterir. Tubal epitelyal yüzey, iki farklı hücre popülasyonu içerir: non siliar sekretuvar hücreler ve siliyalı hücreler (57,58,60,63,70,71). Sekretuvar hücreler, menstruel siklusu takiben hipertrofi ve atrofiye uğrarlar. Siliyalı hücreler, erken fetal hayatta gözükmeye başlarlar ve menapoza kadar kalırlar. Gebeliğin ikinci yarısında, termde ve loğusalığın başlangıcında, ampulla ve fimbriyalarda sayıları artar fakat istmusta azalır. Emzirme döneminde sayıları azalır ve boyları kısılır (57,60,63). Siliyar hareket, normal ovum transportu için önemli bir faktördür. Siliyar diskinezi infertilite ile sonuçlanabilir. Kartagener sendromlu bazı kadınlarda siliyar aktivitede anormalliğin ortaya çıkması, infertilite sebebi olarak karşımıza çıkabilir (2,14). Siliyalı hücreler, siliogenezisin erken dönemlerinde, apikal stoplazmalarında sekretuvar granül benzeri veziküller içerir (74). Ovulasyon yaklaşıkça, östrojen miktarının artmasına bağlı olarak sekretuvar hücreler, siliyalı hücrelerin önünde gözükmeye başlar. Salgı granülleri folliküler fazda hücre içine dolmakta ve ovülasyondan sonra tuba lümenine boşalmaktadır. Salgı meydana geldikten sonra hücre boyutunda bir azalma meydana gelir (60,63).

Diğer memeli türlerinde olduğu gibi insan fallop tüpünde de, elektiriksel bir fonksiyon mevcuttur. Bu elektiriksel aktivitenin uterusu doğru yayılması, tubanın lokalizasyonu ve menstruel siklusun gününe göre değişim gösterir. Bu elektiriksel aktivite, ovumun transportu ile ilgilidir (75).

Fallop tüpü duvarında, mast hücreleri fonksiyon gösterirler. Menstruel siklus fazında mast hücre degranülasyonunun derecesi ve miktarı, yaş ve fallop tüpünün anatomik kısımlarına göre değişiklik gösterir. Tubanın ampulla ve istmusunda, kapiller çap ile mast hücre reaksiyonlarının değişimleri birbirleriyle korelasyon gösterir. Mast hücrelerinin bu fonksiyonları fallop tüpünün mikrosirküler kan akımında rol oynar. H1-reseptörlerinin aktivasyonu yolu ile oviduktal arterlerin relaksasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (66,72).

- Tubanın Kas Tabakası:

Fallop tüpünde, düz kas hücrelerinin irregüler olarak seyreden dalların birleşmesi ile myosalpinks oluşur. Myosalpinkste bu dallar, longitudinal, oblik ve sirküler seyreder (76-78). Tubo-uterin junctionun ektramural parçasında myosalpinksin yapısı, uterustan köken alan sirküler dizilimli fiberler görülür. İçte ve dışta longitudinal, ortada sirküler seyreder. Tüpün batın içerisindeki serbest kısımlarında ise içte sirküler, dışta longitudinal bir yerleşim gösterir. Öte yandan, salpinks için oblik lifler tipiktir. En alt tabakalarda bu yapı daha sıklıkla göze çarpar. Tubal segment boyunca fiberlerin, mukoza duvarına doğru yaklaştıkça, pleksiform bir yapı oluşturarak düzenlendikleri dikkati çeker. Ampulla ve preampullada yüzey fiberleri ayrıca sirküler bir yapı oluşturur ancak daha gevşek bir yapıya sahiptir. Tuba kasiyla serozası arasında, bağ dokusu ve vasküler yataktan ibaret bir subseroza tabakası mevcuttur. Tubanın üzerini kaplayan ince periton tabakası ise seroza tabakasını oluşturur (63,77).

- Tuba Kasılmaları:

Fertilizasyondan sonra embriyo, tubanın distal ucundan uterusu doğru yol almaya başlar. Tuba düz kasının kontraktilitesi, beta adrenerjik sinirler, seks steroidleri, nitrik oksit ve prostaglandinleri içeren bir çok faktör tarafından regüle edilir (79, 80).

Siliya ve tubal muskuler aktivite, ovulasyonda tubal fonksiyonda önemli bir rol oynar. Tuba kası kontraksiyon yapabilme özelliğine sahiptir. Ovülasyon esnasında bu kontraksiyonlara sıkça rastlanır. Östrojenler, tubanın mikrovasküler yapısı ve lenfatik sisteminde vazodilatasyon oluşturur, aynı zamanda, tubal müsküler kontraksiyonları artırır.

Progesteron ve tuba düz kasında üretilen prostasiklin, cAMP ve fosfodiesteraz inhibitörleri ise bu kontraksiyonların hem sayısını hemde şiddetini azaltır. Tuba epitelinde, ampulladan uterusu doğru gittikçe azalan siliyalı hücreler mevcuttur. Bu siliyer hareketin yönü, infundibulumdan uterusu doğrudur. Progesteron siliyer aktiviteyi artırır, kalsiyum iyonlarında siliyer hareketlerin başlamasında önemli bir rol oynamaktadır (60,63,66,79).

Tubanın sirküler ve longitudinal kasları birlikte kasıldığında ostiyum abdominalede negatif bir basınç oluşur. Bu negatif basınç, Douglassa düşen ovumun tuba içine alınmasında önemli bir rol oynamaktadır (57, 63).

3.A.6. Ratlarda Over, Tuba ve Uterus Anatomisi

Rat ovaryumu 0.5 x 0.3 cm boyutlarında olup, böbreklerin arka ucuna yakın olarak bulunur. Bursa ovarika içine tamamen yerleşmiştir.

Rat fallop tüpü 3 cm uzunluktadır ve ovaryumun etrafındaki mezosalpinks içerisinde kıvrımlar yapar. Tuba uterina, kornu uteriye bir papilla ile açılır.

Rat oviduktu, yaklaşık olarak on adet kıvrımdan oluşur ve ovaryan bir bursa vasıtasıyla over ile birleşir. Oviduktun son parçası uterusun içerisinde intramural olarak ilerleyerek, kollikulus tubarius ile sonlanır. Ovaryan hormonların plazma seviyelerindeki dalgalanmalarla ilişkili olarak, östrus siklusu süresince rat ovidukt mukozası, strüktürel değişikliklere uğrar. Mukozal kalınlığın seviyesi, ovidukta varyasyonlar gösterir ve ampullar bölgede, istmustan daha kalındır. Seks hormonlarına karşı kontraktilite aktivitesindeki değişiklikler, ovidukt kas yapısına özel bir durum gösterir. Musküler tabakanın kalınlığı, ampulladan istmusa doğru gidildikçe artmaktadır. Oviduktal duvarın majör parçasını düz kas lifleri, mukozanın siliyalı ve sekretuvar hücreleri oluşturur ve bu yapılar, oosit veya embriyonun uterusu doğru hareketinde rol oynarlar (80-82).

L fman C ve ark. ratlarda fallopian tüpü ışık mikroskobu ile invivo ortamda incelemiştir. Ovulatuvar değişikliklere paralel olarak, oviduktun ampuller parçasında, luminal sıvının birikimi nedeniyle progressif olarak şişmeye başladığı görülmüştür. Ovidukta ovülasyondan önce, dokuz-on frekansta regüler kontraksiyonların olduğu gözlenmiştir. Fazik kontraksiyonların (13-16 frekans/dakika) ampuller parçanın her iki ucunda dalgalı bir patern gösterdiği izlenmiştir. Ampullanın uterin ucunda, ovaryan uçla karşılaştırıldığında, daha sık kontraksiyonların olduğu ve bu kontraksiyonların ampullanın santral parçasına doğru

yöneldiği gösterilmiştir. Ratlarda, ovülasyondan sonraki oviduktal kontraksiyonların frekansı, ovülasyondan önceki kontraksiyonlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (80).

İnsanlarda olduğu gibi ratlarda da, uterin arter ve ovaryan arterin dalları arasında çok sayıdaki anastomozların katkısıyla tubaya kan desteğinin sağlandığı görülmüştür. Ancak ratlarda, oviduktal kan desteğinin, dominant olarak uterin arter tarafından sağlandığı gösterilmiştir (66, 83).

Rat uterusu, 4-6 cm uzunlukta olup, düz iki kornuya sahiptir. İki ayrı servikal kanal vardır. Kornu uteriler eksternal olarak distalde birleştikleri halde, içte iki kanalis servisis görülür. Plasenta, homokoryaldir. Serviks uteri 0.3-0.5 cm uzunluğundadır. Forniks vajina oldukça yüzeyledir (81).

3.A.7. İnsanlarda Over Morfolojisi

3.A.7.1.Overin Anatomik Yapısı

Ovaryumlar, erkekteki testislerin karşılığı olan iri badem büyüklüğünde bir çift organdır. Küçük pelvisin yan duvarında bulunan fossa ovarika' ya yerleşmişlerdir. Fossa ovarika, a. İliaka eksterna ile a. İliaka interna arasında bulunur. Tuba uterinanın arka ve aşağı kısmında bulunan ovaryumlar, lig. latum uteri içinde bulunur ve uzun eksenleri de hemen hemen vertikal yöndedir. Her bir ovaryum yaklaşık 4 cm. uzunluğunda, 2 cm. eninde ve 0.8 cm. kalınlığındadır. Ağırlığı da 5-8 gr. kadardır (67,77)

Ovaryumun arteri, abdominal aortadan çıkan a. ovarikadır. A. ovarika, lig. suspensoryum ovarii içinde pelvise iner. Ovaryumun venleri,

arterleri takip ederek hilum ovarii den çıkar. Bu venler, plexus pampiniformis denilen venöz ağı oluştururlar. Bu ağı oluşturan venler, yukarı çıktıkça birbirleriyle birleşirler ve sonunda v. ovarikayı oluştururlar. V. ovarika, a. ovarika ile birlikte seyreder. Sol taraftaki v. renalis, sağ taraftaki ise, v. kava inferiora açılır. Lenfatikleri, kan damarları ile birlikte uzanır ve preaortik ve lateral aortik lenf nodlarına açılırlar. Sinirleri, inferior hipogastrik ve plexus ovarikustan gelir. Parasempatikleri n. vagustan, sempatikleri ise, n. splanchnicus minor ve bir kısım torakal medulla spinalis segmentlerinden gelir (67, 77, 84).

3.A.7.2. Overin Histolojik Yapısı

Ovaryumun yüzey epiteli, çok özel bir yapıdadır. Modifiye mezotelyal hücrelerden oluşmuş bir psödostratifiye tabakaya sahiptir. Hücreler yüzeyde çok çeşitli formlarda bulunurlar. Aynı overin farklı bölgelerinde küboidalden kolumnara ve çeşitli tiplerde hücreler görülebilir. Yüzey hücreleri, stromadan ayrı bir bazal membran aracılığıyla ayrılır (77, 85). Epitelin periton boşluğuna bakan tarafının mikrovilluslar içerdiği görülür. Alt yüzü, bazal lamina ve altındaki sıkı bağ dokusundan oluşmuş tunika albuginea üzerine oturur (86, 87). Histokimyasal çalışmalar, yüzey epitel hücrelerinde, asit ve nötral mukopolisakkaridler ve glikojen içerdiğini göstermiştir. Ekstraovaryan mezotelyal hücrelerden farklı olarak, yüzey epitel hücreleri, overin 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesine sahiptir. Yüzey epitel hücreleri sitokeratin, vimentin, TGF-alfa için immünoreaktivite gösterir ve östrojen, progesteron, endodermal büyüme faktörleri için reseptörler

içerir. Ovaryan yüzey epitelinden köken alan çeşitli ovaryan tümörler için sıklıkla CA125, CA19-9 içerir ancak CEA içermez (88).

Ovaryum, yapılan kesitlerde iki kısımdan oluştuğu görülür:

1- Korteks: Overin, hilusa kadar olan kalın dış kısmıdır. Ovaryum folikülleri ve korpus luteum yapıları bu kısımda bulunur (74).

2- Medulla: Kan damarları, lenf damarları ve sinirsel yapıların bulunduğu iç kısımdır (74).

Stroma, medulla ve korteks arasında kesin bir ayırıcı sınır olmamakla birlikte, benzer şekilde devam eder. Korteksin stroması, kollajen lifleri, retikulum lif ağı ve iğ şeklindeki ince uzun stromal hücrelerden oluşur.

Kollajen lifler özellikle süperfisiyal kortekste yoğundur ve tunika albugineayı oluşturur. Elastik lifler ise sadece damar duvarlarında bulunur. Medulla stroması, elastin liflerden yoğun, düz kas hücrelerinin bulunduğu fibroelastik gevşek bağ dokusundan oluşmuştur (87).

İğ şeklindeki stromal hücrelerin yanında, stromal korteks ve periovaryan bölgelerde desidual hücreler, lipitten zengin intersitisyel hücreler ve medullada, enzimden zengin stromal hücreler bulunur. Enzim içeren hücreler, oksidatif enzimleri içerirler. İntersitisyel hücreler, büyük epiteloid hücrelerdir. Belirgin nükleoluslara sahip, ortada yuvarlak çekirdeği olan poligonal şekilli hücrelerdir. Bu hücreler, medullada bulunurlar. Stromal dokuda, HCG ve LH reseptörleri mevcuttur. Gonadotropinler ve HCG etkisiyle, androstenodion, dihidroepiandrosteron ve az miktarda testosteron salgılanır (86-90).

Yeni doğmuş bir kız çocuğunda yaklaşık olarak 400.000 adet primordiyal folikül bulunur. Bunların sayısı, menapozun sonuna kadar

atrezi ve folikülogenez şeklinde ilerleyerek azalır. 400.000 primordiyal follikülün yaklaşık olarak 400 tanesi ovulasyona uğrar, geriye kalan %99.9'u atreziye uğrar. Tunika albuginea altında bulunan primordiyal foliküller, mayoz bölünmenin profazında diploten safhasında bulunan bir primer oosit ve çevresinde bazal lamina üzerine oturmuş tek sıra yassı granüloza hücrelerinden oluşur. Reprodüktif dönem boyunca, foliküler gelişme devam eder (85, 87-90).

Hilum (rete ovarii), overin mezovaryuma bağlandığı kısımdır. Sınırlar, kan damarları ve steroidogenezis ve tümör formasyonunda potansiyel aktiviteye sahip olan hilus hücrelerini içerir. Bu hücreler, testisin testosteron üreten Leydig hücrelerine oldukça benzerler (91).

3.A.7.3.Foliküler Gelişme

Foliküler gelişme, puberteden önce başlamakta ve bu safha, gonadotropin stimülasyonundan bağımsız olmaktadır (92). Ovulatuvar siklusun 10-14 gün süren folliküler fazı esnasında, primordiyal foliküller sırasıyla preantral, antral ve preovulatuvar foliküllere farklılaşır (93,94).

Primordiyal Follikül: Fetal hayatın dördüncü ayında overlerde ilk olarak primordiyal foliküller gözüktür (74). Bu folikül içinde mayozun profaz safhasının diploten evresinde duraklamış olan bir oosit ve bu oositi çevreleyen bir tabaka granüloza hücresi yer alır. Foliküler gelişim esnasında, granüloza hücreleri arasında gap junctionlar gelişmeye başlar. Primer oositler, 4. ayda 1. mayoz bölünmeye girerler. Ancak 7. ayda tüm primer oositler 1. mayoz bölünmenin profaz safhasının diploten evresinde dururlar ve postnatal dönemdeki puberteye kadar uzun bir

latent dönem başlar. Bu folikül içinde mayozun profaz safhasının diploten evresinde duraklamış olan bir oosit ve bu oositi çevreleyen bir tabaka granüloza hücresi yer alır. Bu primordiyal folikülün gelişim başlangıcını tetikleyen faktör kesin olarak bilinmemektedir. Bu gelişim evresi, gonadotropinlerden bağımsızdır (71, 74, 92, 95).

Preantral Follikül: FSH, granüloza hücrelerinde aromataz aktiviteyi artırır, teka hücrelerinde GnRH stimülasyonu ve LH etkisi altında c-AMP ile kolesterolden sentez olunan androstenodion ve testosteron varlığında bu etki ile önce foliküler çevre, sonra periferde östrojen artımı olur. FSH, ayrıca başta kendi reseptörlerini artırırken, östrojen üretiminin artımı ile kendi reseptörlerini ve daha sonra LH reseptörlerini artırıcı etki yapar (96). Granüloza hücrelerinde çok tabakalı proliferasyon olurken, çevre stromada teka tabakası organize olmaya başlar. Bu gelişme, primordiyal folikül gelişimi safhasından farklı olarak gonadotropinlere bağımlıdır. Preantral folliküldeki granuloza hücreleri östrojen, androjen ve progesteron sentezleyebilme kapasitesine sahiptir. Primer folikülün daha iç kısmında oldukça vaskülarize küboidal sekretuar hücreler olan teka interna hücreleri bulunur. Bu hücreler LH stimülasyonuna oldukça duyarlıdırlar. Östrojen prokürsörlerinden androjenleri sentezlerler ve sekrete ederler. Teka eksterna ise dış kısımdaki konnektif doku hücre tabakasıdır. Düz kas hücreleri ve kollajen lif dalları içerirler (74, 92,93,95).

Antral (Sekonder) Follikül: FSH ve östrojenin birlikte sinerjik etkisiyle folliküler sıvı üretimi artmaya başlar ve granüloza intersellüler mesafesinde toplanır. FSH varlığında östrojen, foliküler sıvının

dominant içeriği haline gelir. Büyüme potansiyelindeki geniş antral foliküller ile preovulatuvar foliküller, antral sıvı konsantrasyonları incelenmesinde bu grupta östrojen, progesteron konsantrasyonları artmış iken, androjenler azalmıştır. Küçük foliküllerde ise, durum tersidir. Bir anlamda antral sıvı steroid hormon profil dağılımı ovulatuvar folikül seçiminde önemli bir basamaktır (95,96).

Preovulatuvar (Graaf) Folikül: Olgun foliküle doğru ilerledikçe, preovulatuvar folikülün östrojen üretimi giderek artar ve ovulasyondan 24-36 saat öncesine doğru pik yapar. LH, kendi reseptörleri üzerinden etki ederek granüloza hücrelerinin lüteinizasyonunu sağlar ve progesteron üretimini başlatır (74, 93, 95).

Dominant Follikülün Seçimi: Dominant follikülün seçimi, 28 gün süren normal bir siklusta 5-7. günlerde olmaktadır. Östrojen hakimiyeti olan foliküllerden biri ovulasyon için seçilir. Folikülogenezis ilerledikçe, östrojen üretimi de giderek artmaktadır.

Siklusun 5. günü civarında hafif bir FSH düşmesi, dominant folikül ile diğer foliküllerin arasındaki farkı açar. İçerisindeki yüksek östrojen seviyesi dominant folikülü daha az konsantrasyonda FSH'a hassas hale getirmiştir. Ayrıca dominant foliküldeki reseptör sayı üstünlüğü ve tekal damarlanmanın fazla oluşu daha az FSH etkisinden yararlanmasını sağlamaktadır. Seçilmiş folikül azalan FSH seviyelerine rağmen, intrafoliküler ortamda kompensatuvar östrojen artımı gözlenir. Bu artım ise, FSH- induced aromataz aktiviteyi canlı tutarak, dominant folikülün preovulatuvar foliküle ilerleyişini sağlar. Foliküler büyüme aşamalarında

lokal pozitif östrojen feed-back etkiden uzak ve androjenik ortam etkisindeki foliküller ise atreziye uğrayacaklardır (92, 96, 97).

3.A.7.4.Ovulasyon

LH yükselişi, oositin mayoz bölünmesinin tamamlanmasını, granüloza hücrelerinin lüteinizasyonunu, folikül rüptürü için gerekli olan prostaglandin ve proteolitik enzim sentezini başlatır. Lokal inhibitör aktivitesi olan oosit matürasyon inhibitör ve lüteinizasyon inhibitör faktörün etkilerini ovulasyon lehine bozar. Ovulasyon LH pikinden 10-12 saat, östradiol pikinden ise 24-36 saat sonra gerçekleşir (92,95).

Gonadotropine cevap olarak, teka ve granüloza hücreleri plazminojen aktivatörü salgılar. Bu aktivatör, folikül içi plazminojeni plazmine dönüştürür. Oluşan aktif plazmin, ovaryan intersitisyel kollajenazı, latent fazdan aktif faza sokmakta, aktif kollajenaz ise folikül duvarını proteolitik aktivite ile zayıflatmaktadır (92).

Preovulatuvar dönemde, foliküller sıvıda artan diğer iki madde, PGE ve PGF' dir. PG inhibisyonu, LH lüteinizasyon ve oosit matürasyon fonksiyonlarını etkilemeksizin folikül rüptürüne engel olur (95). PG'lerin folikül rüptürü üzerindeki etkisi, folikül duvarını sindirecek olan lizozomal enzimleri açığa çıkarmak yada over içinde bulunan düz kasların kontraksiyonuna neden olarak, oosit ve kümülüs ooforusun folikülden dışarı çıkmasını sağlamaktır. PG'ler vazoaaktif maddeler olup, perifoliküler vasküler yapıda permeabilityyi artırarak ve preovulatuvar folikülün apeksinde neden olduğu inflamatuvar reaksiyon sonucunda lizozomal proteolitik enzim salınımına neden olarak

ovulasyon mekanizmasında rol oynamaktır. Ayrıca ovulasyona hazırlanan folikülün mekanik olarak folikül rüptürünü hazırlayan bir diğer nedendir (92,96).

3.A.8. Ratlarda Östrus Siklusu

Sıçan, aktif seksüel hayatı yaklaşık olarak bir yıl olan poliöstrik bir hayvandır. İnsanlardaki gibi, sıçan kendiliğinden ovulatuvar fakat dört veya beş gün kadar olan bir östrus siklusuna sahiptir. Sıçanın östrus siklusu iki veya üç günlük bir diöstrus, her biri bir gün olan pro-östrus ve östrus evresinden oluşur. Siklus görülen sıçanlarda beşinci günde geç östrus ile erken diöstrus arasında bazı zamanlarda yalnızca altı saat kadar süreyle metoöstrus gözlenir (98).

Östrus genellikle gece 22'den 01'e kadar görülür. çoğunlukla 1-7 saat sürer. Seksüel siklus ise, 2-10 gün arasındadır. Bu değişiklikler, dişinin ırkına, yaşına ve dış faktörlere bağlıdır. Çiftleştirilecek erkekler ortalama 230gr, dişiler ise 190-220 gr. olmalıdır. Dişilerde 5-6 haftanın sonunda hymen kaybolur ve ilk östrus birkaç gün sonra görülür. İlk kızgınlık albino ratlarda ortalama 39, diğer ratlarda ise 52. günde tespit edilir (81). Bu evrelerin her biri özel davranış değişiklikleri, vajina ve uterus epitelyumunda periyodik histolojik değişikliklerle karakterizedir. Vajinal mukusun; hemato-eosin boyası ile boyanması ile keratinize hücreler, polinükleer hücreler, çekirdekli epitel hücreleri görülür. Bu elementler östrus süresince bol miktarda bulunur. Diöstrus süresince tersine, genç epitel hücreleri görülür (81).

FSH, foliküler gelişme ve maturasyon için gereklidir. Gerçekte FSH östrus siklusu boyunca pulsatil bir tarzda ve düşük seviyelerde salgılanır fakat, ovulasyon zamanı civarında belirgin bir artış vardır (99). LH'nın bazal deşarjı ile birlikte olan ön hipofizden FSH'nın salınımı ve bunu takiben dolaşım seviyelerindeki artış, olgun foliküllerin son büyüklüğe ulaşmalarına ve estradiolün pik yapmasına neden olur (100). Bu, hayvanı seksüel birleşmeyi kabul ettiği kızgınlığa getirir. Foliküler fazın ortalarında estradiol ve FSH birlikte granüloza hücrelerinden LH reseptörlerinin yapımını stimüle etmek için ortaya çıkar ve böylece LH, folikülü ovulasyon ve lüteinizasyonu başarması için yeterli hassasiyete getirir (101).

Erken diöstrusda graaf folikülünden plazmaya estradiol salınımı düşüktür, fakat geç diöstrus süresince kademeli olarak artar.

Sonuç olarak pro-östrus sabahı pik yapar. Folikül matürasyonuna eşlik eden estradiolün bu salınımı pro-östrusun öğlen sonrasında adenohipofizden ovulasyon öncesi LH salınımı için başlangıç stimulusu olduğu düşünülmektedir (102). LH'nın bu yüksek seviyeleri, estradiolün sonraki üretimini önler ve bazı zamanlarda progesteron sekresyonunu uyandır. Aslında bu sebepsel ilişki anti-estradiol serumun yeterliliği ile surge yeterli şekilde baskılamıştır. Bu baskılama yukarıda bahsedilen nedensel ilişkiyi ortaya koymaktadır (103). Bununla birlikte foliküllerin son maturasyonu esnasında az bir miktar progesteron üretimi gözlenir ki, bu da ovulasyonu kolaylaştırır. Östrus ve proöstrus arasında gece yarısından sonra meydana gelen ovulasyonu LH kendiliğinden stimüle eder. Yüksek oranda damarlanmış ovaryum folikülünden yükselerek dışı

doğru bir çıkıntı oluşur. Graff foliküllerinin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanan LH, adenil siklazı stimüle eder, siklik adenozin monofosfat yapar ve progesteron üretimini uyarır. Progesteron, folikül duvarının kollajen kafesi üzerinde yapılan bir kollajenaz enziminin aktivasyon veya sentezini indükler, yoğunluğunu artırır ve kırılma kuvvetini azaltır. Sonuç olarak duvarın kopması ve oositin salınımı olur (104).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, lokal etik komite tarafından onaylanmasını takiben Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyi Laboratuvarında yapıldı. Seksen adet düzenli sıklusa sahip, 190 – 220 gram ağırlığında, oniki - ondört haftalık, erişkin dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Biyolojik ritimlerinin düzenli olabilmesi için, otomatik olarak çalışan, oniki saat yapay ışık (08- 22), oniki saat karanlık fotoperiyodunda ve 21-23 C° sabit sıcaklıktaki odada beşerli kafeslerde tutuldu. Hayvanların beslenmesinde, standart pellet yemi ve şehir suyu kullanıldı (105). Yemler, özel çelik kaplarda; su, çelik paslanmaz bilyeli biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi' nden izin alındı. Deneyden 18 saat önce oral beslenme kesilerek, hayvanların sadece su içmelerine izin verildi.

Ratlardaki östrus dönemlerini belirlemek için Mallenby ve ark.'nın (106) kullandıkları vajinal smear yöntemi uygulandı. Vajinal smear alınmadan önce sıçanların vulva ve peri anal bölgeleri % 70'lik alkolle silinerek temizlendikten sonra steril ve disposable tahta çubuklarla vajinal duvardan tahriş etmeyecek şekilde smear alındı. Alınan sürüntü temiz bir lam üzerine yayılarak, üzerine % 70'lik etil alkol damlatılarak beş dakika bekletilerek tespit edildi. Havada kurutulan sürüntü preparatları % 1'lik metilen mavisi ile beş dakika boyandı. Vajinal sitoloji takibinde östrus fazında tespit edilen ratlara anestezi sağlamak amacıyla 400 mg/kg/IP dozunda kloral hidrat uygulandı. Steril cerrahi işlem için batın % 10'luk batikonla temizlendi. Seksen rat rastgele, prospektif olarak , onaltı gruba ayrıldı ve her grup

beş rattan oluşturuldu. Ratlar, sırt üstü pozisyonda operasyon masasına yatırılıp batın, orta hat insizyonla açıldı.

Grup 1 (n=5): Sadece batın açılıp kapatılan, 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 2 (n=5): Total salpenjektomi yapılıp, 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 3 (n=5): Subtotal salpenjektomi yapılıp, 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 4 (n=5): Parsiyel salpenjektomi yapılıp, 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 5 (n=5): Segmental salpenjektomi yapılıp 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 6 (n=5): Pomeroy usulü tüp ligasyonu yapılıp 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 7 (n=5): Bipolar koter ile tüp ligasyonu yapılıp, 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 8 (n=5): Unipolar koter ile tüp ligasyonu yapılıp, 1 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 9 (n=5): Sadece batın açılıp kapatılan ve 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 10 (n=5): Total salpenjektomi yapılıp, 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 11 (n=5): Subtotal salpenjektomi yapılıp, 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 12 (n=5): Parsiyel salpenjektomi yapılıp, 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 13 (n=5): Segmental salpenjektomi yapılıp, 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 14 (n=5): Pomeroy usulü tüp ligasyonu yapılıp, 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 15 (n=5): Bipolar koter ile tüp ligasyonu yapılıp, 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Grup 16(n=5): Unipolar koter ile tüp ligasyonu yapılıp, 6 ay sonra ooferektomi yapılan grup.

Operasyonlar, ratların tümünde sağ taraftaki fallop tüpüne yapıldı.

Pomeroy usulü tüp ligasyonunda, fallop tüpünün ortasından klemple tutularak 3/0 kromik katgüt ile tüp ligasyonu yapıldı.

Unipolar ve bipolar koter kullanılan gruplarda ise uterin horndan yaklaşık bir- bir buçuk cm uzakta unilateral fallop tüpü koterize edildi.

Operasyonlardan sonra, batın tabakaları ve cilt 3/0 ipekle kapatıldı ve deney sonuna kadar ayrı ayrı, beşerli olmak üzere kafeslerde tutuldu.

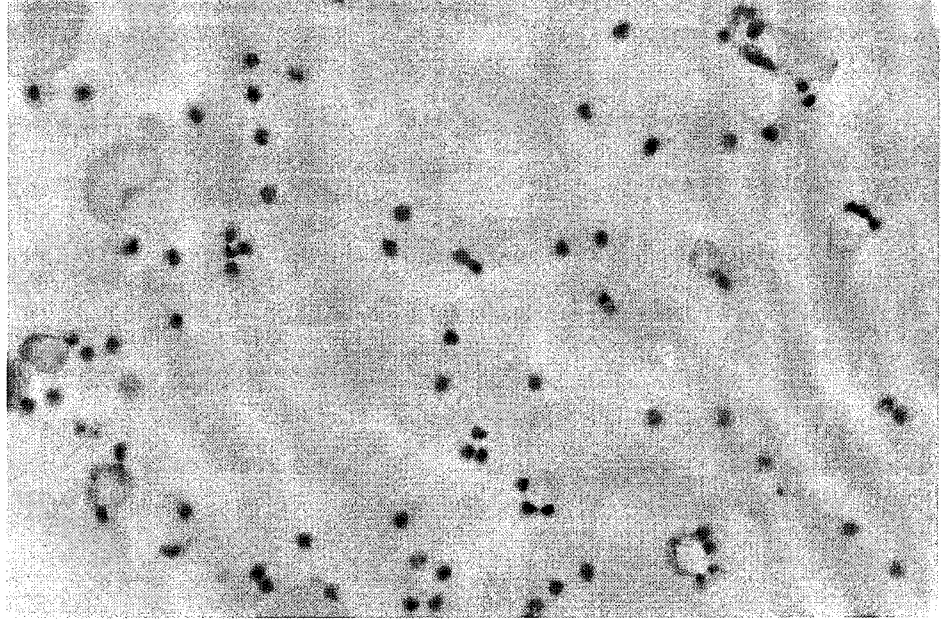
Operasyonlardan bir ay ve altı ay sonra overdeki histopatolojik değişiklikleri belirlemek için, her gruptaki östrus fazındaki ratlara göbek altı mediyen insizyon yapıldı. Sağ over histopatolojik inceleme için çıkartıldı. Over dokusu histolojik inceleme için %10'luk formaldehitle fikse edilerek, parafin bloklara gömüldü, her over dokusundan 4

mikrometre kalınlığında 5 adet seri kesit alınarak, değerlendirmede bu kesitlerin ortalaması alındı. Kesitler hematoksil-eozin ile boyandı. Işıık mikroskopisi altında incelenen preparatlarda primordiyal, primer, sekonder ve tersiyer foliküller sayıldı. Hepsi toplanarak over folikül rezervi saptandı (33). Atretik foliküller sayıldı. CL, Corpus albicans sayıldı. Toplam corpus hesaplandı. Corpus luteum içi anjiogenesiz varlığındaki gerileme ve ovaryan stromadaki fibrozis varlığı incelendi. CL içi anjiogenesizdeki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok=0p, var=1p, çok var=2p) oluşturuldu. Overdeki folikül kisti sayıldı. Overdeki folikül kisti için ayrıca nominal skala (makroskopik olarak yok=0p, var=1p) da oluşturuldu.

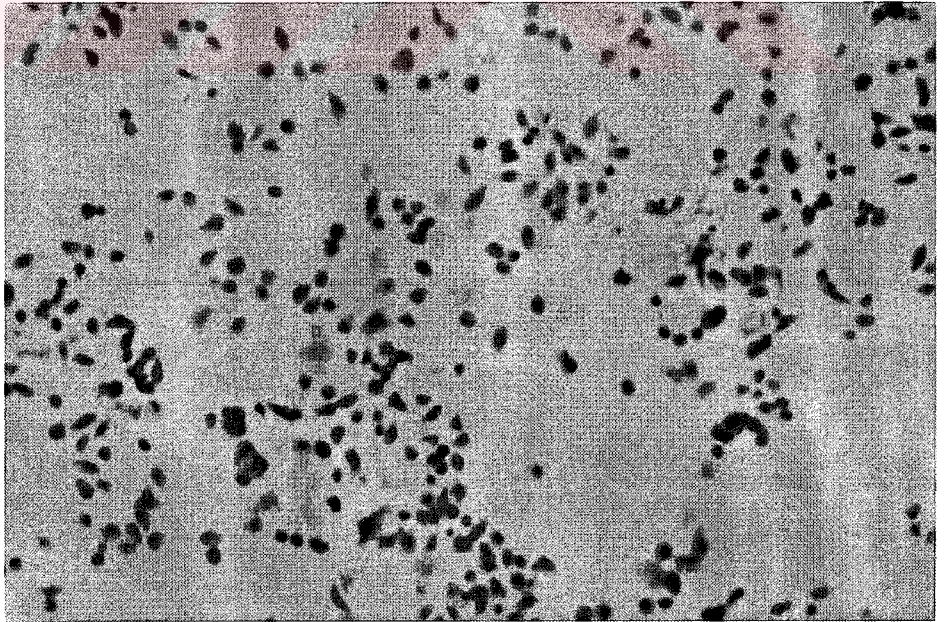
Verilerin istatistiksel analizi SPSS 9.0 proğramı kullanılarak yapıldı. Ordinal veriler için Mann Whitney U testi, nominal veriler için X^2 testleri kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.1.Ratlarda Vajinal Smear Değerlendirilmesi

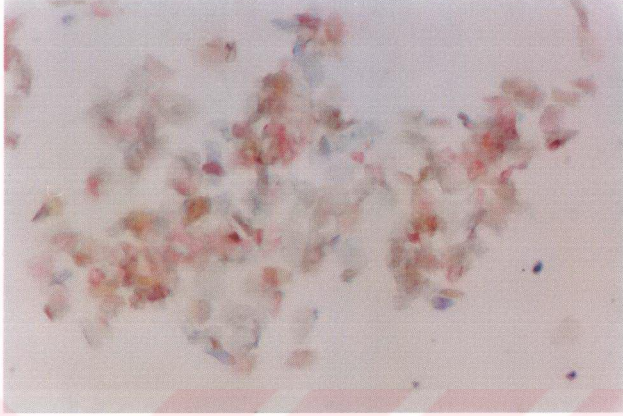
Deneyde kullanılan sıçanların östrus siklusu evrelerinin belirlenmesi için her gün sabah 08.30 – 10.00 saatleri arasında hayvanların vajinal smear örneklerindeki hücrelerin morfolojik özelliklerine bir ışık mikroskopunda 10X büyütmeli objektif ile bakıldı.



Resim 1: Diöstrus fazındaki Hematoksilen eozin (HE) ile boyanmış vajinal smearda bazı çekirdekli epitel hücreleri ve birkaç polimorf çekirdekli lökosit ile bazı keratinize süngerimsi epitel hücreleri görülüyor (HE, X40).



Resim 2: Pro-östrus fazındaki vajinal smearda baskın olarak çekirdekli epitel hücreleri görülüyor (HE, X40).



Resim 3: Östrus fazındaki vajinal smearda sadece keratinize olmuş (kornüfiye) süngerimsi hücreler görülüyor (HE, X40).

4.2.Ratlarda Salpenjektomi ve Ovariektominin Yapılışı

Segmental salpenjektomide, fallop tüpünün orta 1/5' lik kısmı çıkartıldı.

Total salpenjektomide, fallop tüpünün tümü çıkartıldı.

Subtotal salpenjektomide, fallop tüpünün uterin horndan sonraki dış 1/2 'lik kısmı çıkartıldı.

Parsiyel salpenjektomide, fallop tüpünün orta 1/3'lük kısmı çıkartıldı.

Ovariektomi operasyonunu gerçekleştirebilmek için, deney hayvanları 400mg/kg/IP dozunda kloral hidrat ile anestezi edildi. Sıçanlar dorso-ventral pozisyonda diseksiyon tahtasına yatırıldı. Sırtın orta kısmı ile kuyruk kaidesi arasında kalan abdominal bölge üzerindeki tüyler temizlendi ve etil alkol ile silindi. Temizlenen abdominal bölgenin merkez kısmında orta hatta makasla yaklaşık olarak iki santimetrelilik bir

deri insizyonu yapıldı. Makas ile insizyon yerinden deri altına girilerek bağ dokusu ayrılıp kas tabakasına ulaşıldı. Hemen son kaburganın posterior kısmında, spinal kasların alt tarafında, makasla kasa bir insizyon yapılarak periton boşluğuna ulaşıldı. Ovaryum, insizyon bölgesinden ucu künt bir pens yardımıyla kendisini çevreleyen yağ tabakası ile birlikte çıkartıldı.

İşlem bittikten sonra kas tabakası ve deri 3/0 atravmatik ipek iplikle dikildi ve betadine (Kansuk Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye) sürüldü. Bu işlem sağ overe yapıldı ve hayvanlar yaklaşık iyileşme süresi olan 20-28 gün boyunca bireysel kafeslerde tutuldu.

4.3.Parametreler

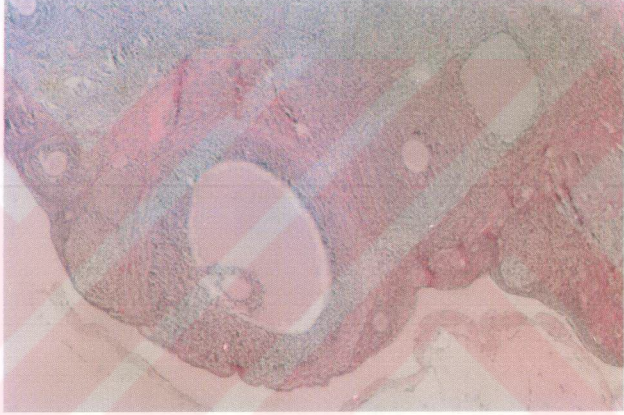
Klinik Parametreler: Rat yaşı (hafta), rat ağırlığı (gram),

Laboratuvar Parametreleri: Over dokusundan hazırlanan preparatlar, ışık mikroskopisi altında incelenerek primordial, primer, sekonder, tersiyer folikül sayıldı. Hepsi toplanarak over folikül rezervi saptandı (33). Overdeki folikül kisti, atretik foliküller, CL, corpus albicans sayıldı. Toplam corpus sayısı hesaplandı. CL içi anjiogenesis varlığındaki gerileme ve ovaryan stromada fibrozis varlığı incelendi. CL içi anjiogenesisdeki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok=0p, var=1p, Çok var=2p) oluşturuldu.

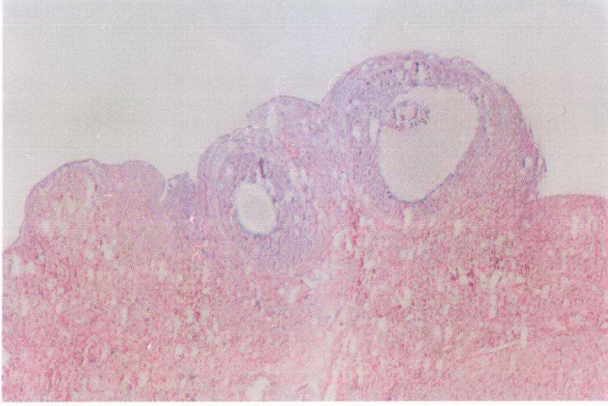
İstatistiksel Parametreler: Verilerin istatistiksel analizi SPSS 9.0 programı kullanılarak yapıldı. Ordinal veriler için Mann Whitney U testi, nominal veriler için X^2 testleri kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR:

G1ve G9'daki ratlarda normal over folikül gelişiminin tüm basamakları tespit edildi. Ancak G9'da yaşlanmaya bağlı olarak over follikül rezerv elemanlarında azalma tespit edildi.

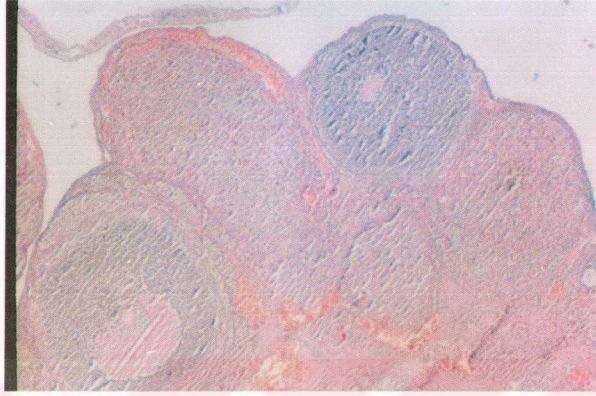


Resim 4. Foliküler gelişimin tüm safhalarının net olarak izlendiği (genç, 4.5 aylık) G1 ratlara ait preparat. CL içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, X40).



Resim 5. Foliküler gelişimin tüm safhalarının net olarak izlendiği (9.5 aylık) G9 ratlara ait preparat. Over Folikül rezerv elemanlarında G1'e göre azalma mevcut. CL içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, X100).

G1-G2 ile karşılaştırıldığında CL içi anjiogenezisdeki gerileme ve sekonder folikül sayısı G2'de anlamlı olarak düşük ($p<0.05$, Mann Whitney U test) bulundu. Atretik folikül sayısı ve fibrozis anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$, Mann Whitney U test).



Resim 6: G2'deki sekonder folikül sayısı ve CL içi anjiogenezisdeki gerilemede anlamlı azalma var. Atretik folikül ve fibrozisde anlamlı artma var (HE, X100).

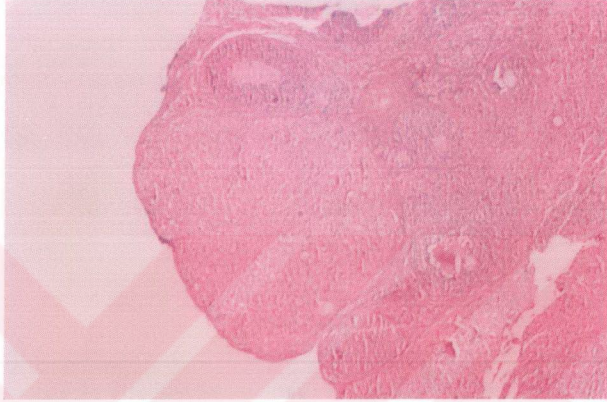
Over folikül rezervi elemanları G1'de yüksek (41 ± 9.8 e karşılık 40 ± 15) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$, Mann Whitney U test).

CL ve total corpus değeri G2'de hafif yüksek (5.6 ± 5.2 ye karşılık 5 ± 2) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$, Mann Whitney U test).

G1 ve G2'deki hiçbir vakada makroskopik veya mikroskopik folikül kistine rastlanmadı.

G9-G10 ile karşılaştırıldığında CL içi anjiogenezisdeki gerileme G10'da anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$, Mann Whitney U test), atretik folikül

sayısı ve ovaryan stromada fibrozis gelişimi anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$, Mann Whitney U test) bulundu.



Resim 7: G10'daki CL içi anjiogenezisdeki gerilemede anlamlı azalma. Atretik folikül ve fibrozisde anlamlı artma (HE, X40).

Over folikül rezervi elemanları G9'da yüksek (21 ± 4 e karşılık 20 ± 4) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$, Mann Whitney U test).

CL ve total corpus değeri G9'da hafif yüksek (6.2 ± 1.3 e karşılık 5 ± 1.2) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$, Mann Whitney U test).

G9'da sekonder folikül sayısı yüksek (1.8 ± 0.8 e karşılık 1.2 ± 0.8) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$, Mann Whitney U test).

G10'da 4 ratta makroskopik folikül kisti (%80) tespit edildi. G9'da ise hiçbir vakada makroskopik veya mikroskopik folikül kisti tespit edilmedi ($p<0.05$, X^2 test).

Mikroskopik incelemede folikül kisti sayısı arttıkça over folikül rezervi ve CL elemanları azalmakta idi. Fibrozis ise artmakta idi.

Total salpenjektomiye bağılı olarak ortaya çıkan Over folikül kistleri over folikül rezervi elemanlarında ve CL sayısında azalmaya neden olurken fibrozisi artırıcı etki yapmaktadır.



Resim 8: G10'daki folikül kistinin makroskopik görünümü.



Resim 9: G10'daki folikül kistinin mikroskopik görünümü. Over folikül rezervi elemanları grubun diğer üyelerine göre azalmış, CL yok ve fibrozis artmış (HE, X100).

G10'da artması beklenen CL elemanlarının az olma nedeni over kistlerinin atrofi yapıcı etkisi olabilir.

Total salpenjektomide tüm gruplara ait incelenen parametreler Tablo I'de gösterildi.

Tablo I: Total salpenjektomideki gruplara ait incelenen parametreler.

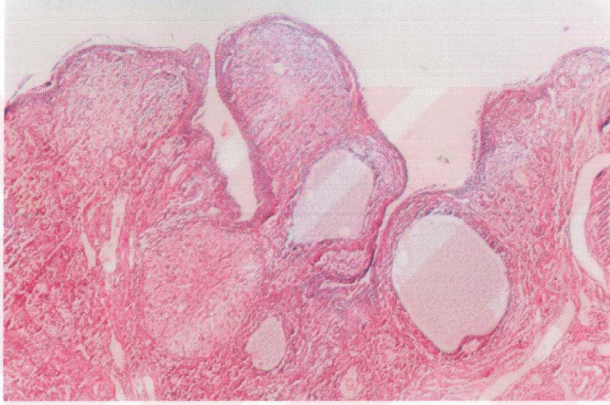
Değerler ortalama±SD ve n, % () olarak gösterildi.

Parametre	G1	G2	P	G9	G10	P
Primordial follikül (adet)	12±4	11±4	Ns	8±3.5	4±3	Ns
Primer follikül (adet)	20±9	29±12	Ns	9±2	12±4	Ns
Sekonder follikül (adet)	7.4±2	2.2±0.8	*	1.8±0.8	1.2±0.8	Ns
Tersiyer follikül (adet)	2±1.6	2.6±1.6	Ns	3±0.7	1.6±1.5	Ns
Over follikül rezervi (adet)	42±9	40±15	Ns	22±3	19±4	Ns
Corpus luteum (adet)	5±2	6.8±2	Ns	6.5±1.5	5±1.2	Ns
Corpus albicans (adet)	0.2±0.4	0±0	Ns	0±0	0±0	Ns
Toplam	5.2±2	6.8±2	Ns	6.5±1.5	5±1.2	Ns
Atretik follikül (adet)	0.2±0.4	1.6±1.5	*	0.2±0.4	1.8±0.8	*
C.L.Anjiogenezis (puan)	2±0	0.4±0.5	*	2±0	0.8±0.4	*
Stromal fibrozis (puan)	0±0	1±0	*	0±0	2±0	*
Makroskopik kist	0 (0)	0 (0)	Ns	0 (0)	4 (80)	+
Mikroskopik kist	0±0	0±0	Ns	0±0	1.8±1.4	Ns

*=p<0.05, Mann Whitney U test.

+ =p<0.05, Fisher's exact test.

G9-G14 ile karşılaştırıldığında, CL içi anjiogenezisteki gerilemedeki azalmaya ek olarak atretik folikül sayısı ve ovaryan stromada fibrozis gelişimi G14'te anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$, Mann Whitney U test), diğer değerler benzer bulundu ($p > 0.05$, Mann Whitney U test).

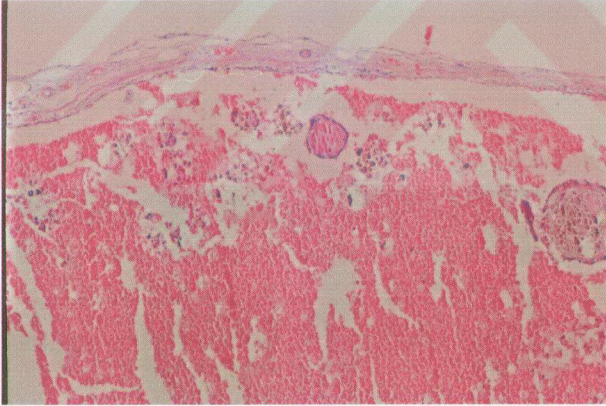


Resim 10: G14'de CL içi anjiogenezisteki gerilemede anlamlı azalma, atretik folikül sayısı ve ovaryan stromadaki fibroziste anlamlı artış gösterildi (HE, X40).

G14'te bir ratta makroskopik olarak içi sarı renkli sıvı dolu olan büyük bir over kisti tespit edildi. G14'teki kistik dejenerasyon oldukça büyük olup mikroskopik incelemede overin diğer elemanlarını tamamen atrofiye uğratmıştı.

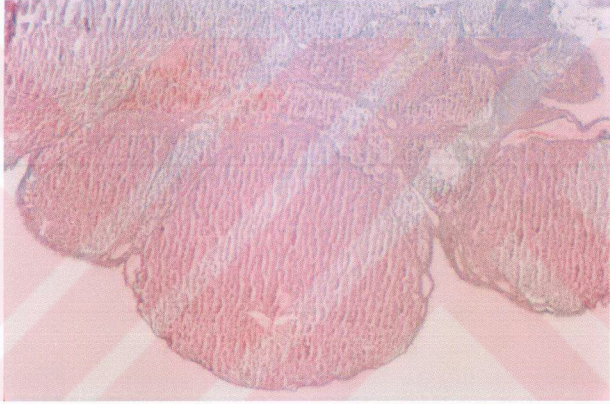


Resim 11a: G14'teki büyük kist. Makroskopik görünüm.



Resim 11b: G14'teki büyük kistik dejenerasyon. Mikroskopik. Over dokusunda atrofi var. Over folikül rezervi yok olmuş (HE, X40).

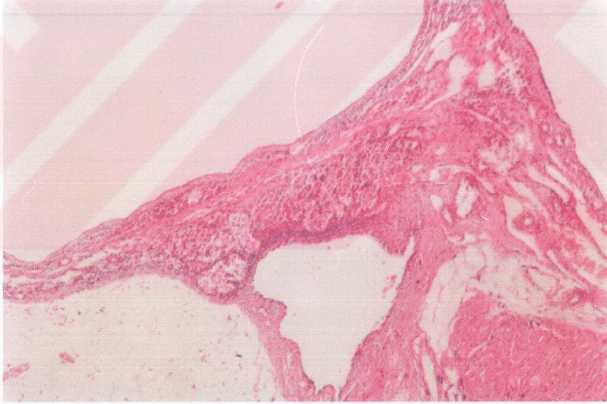
G1-G4 ile, G9-G12 ile karşılaştırıldığında CL içi anjiogenezisdeki gerileme G4 ve G12'de anlamlı olarak düşük ($p<0.05$, Mann Whitney U test), atretik folikül sayısı ve ovaryan stromada fibrozis gelişimi anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$, Mann Whitney U test) bulundu.



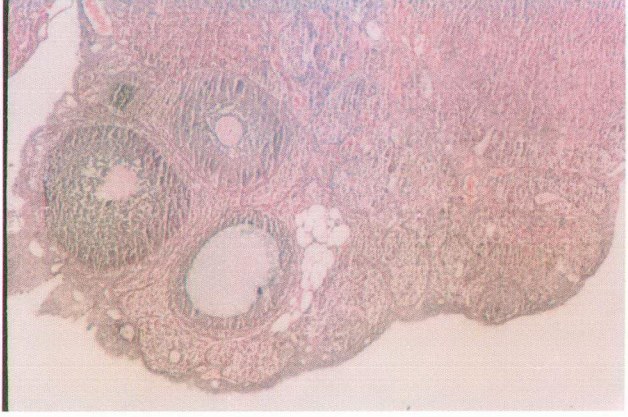
Resim 12: G4'deki sekonder folikül sayısı ve CL içi anjiogenezisdeki gerilemede anlamlı azalma var. Atretik folikül ve fibrozisde anlamlı artma var (HE, X40).



Resim 13a: G4'deki folikül kistinın makroskobik görünümü.



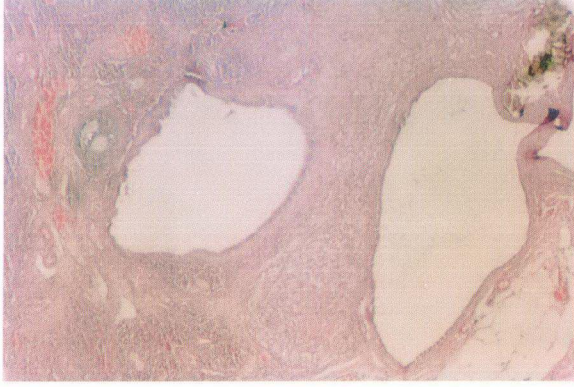
Resim 13b: G4'deki folikül kistinın mikroskobik görünümü. 6 adet folikül kisti var. Over folikül rezervi ve CL elemanları azalmış. Fibrozis artmış (HE, X40).



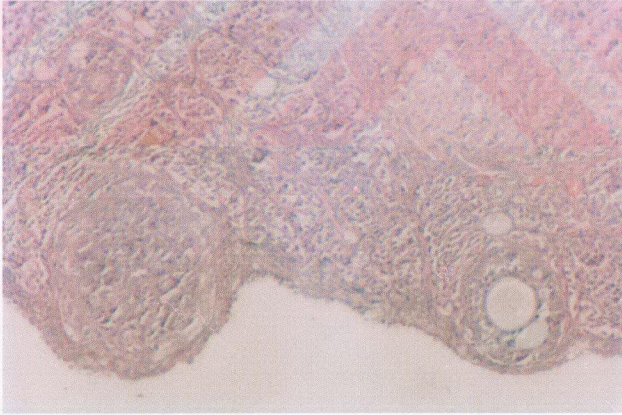
Resim 14: G12'deki CL içi anjiogenezisdeki gerilemede anlamlı azalma. Atretik folikül ve fibrozisde anlamlı artma (HE, X40).



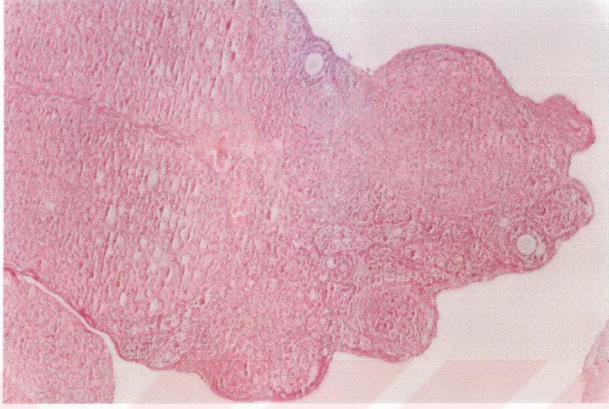
Resim 15a: G12'deki folikül kistinun makroskopik görünümü.



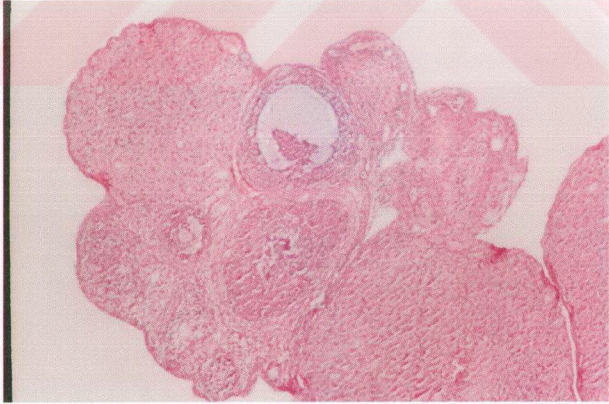
Resim 15b: G12'deki folikül kistin mikroskopik görünümü. 5 adet folikül kisti var. Over folikül rezervi elemanları azalmış, CL elemanları yok ve fibrozis artmış (HE, X40).



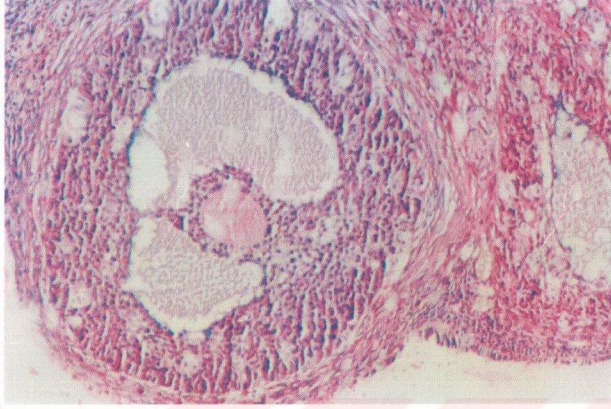
Resim 16: G7'de Foliküler gelişimin tüm safhalanının net olarak izleniyor. CL içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, X40).



Resim 17: G15'de Foliküler gelişimin tüm safhalarının netolarak izleniyor. Over Folikül rezerv elemanlarında G1'e göre azalma mevcut. CL içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, X40).



Resim 18: G8'de G7 ve G1'de olduğu gibi foliküler gelişimin tüm safhaları izleniyor. CL içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, X40).



Resim 19: G16'da G15 ve G9'daki gibi over folikül rezerv elemanlarında G1, G7 ve G8'e göre azalma mevcut. CL içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis izlenmiyor (HE, X40).

6. TARTIŞMA

Deneyimizde yaşları aynı rat grubu karşılaştırılarak, yaşa bağlı ortaya çıkabilecek hataların önlenilmesine çalışıldı (107).

Ratlarda laparotomi yoluyla yaptığımız sol total salpenjektomi 1. ve 6. aylarda CL içi anjiogenezisdeki gerilemeyi azaltmakta, atretik folikül ve ovaryan stromada fibrozis gelişimini artırmaktadır. 6. ayda overde makroskobik kist gelişimine (%80) neden olmaktadır. Bu kistler over folikül rezervi ve CL üzerine olumsuz, fibrozis ve atretik folikül gelişimi üzerine olumlu etki yapmaktadır. Total salpenjektomi gerek erken gerekse geç dönemde over histopatolojisi üzerine olumsuz etki yapabilir. Parsiyel ve segmental salpenjektomi vakalarımızda 6.ayda makroskobik ve mikroskopik folikül kistlerinde artış tespit edildi. G4'de ve pomeroy usulü yapılan tüp ligasyonunda makroskopik olarak tespit edilen over kistleri oldukça büyük, içi sarı renkli sıvı ile dolu idi. Mikroskobik incelemede over yapıları atrofiye olmuş , fibrozis ve atretik folikül sayısı ise artmış olarak bulundu. Overde kistik dejenerasyon gelişti. Bu da salpenjektomi sonrası gelişen overdeki folikül kistlerinin over rezervini olumsuz etkilediğine delil olabilir. Bulgularımız literatür ile uyumludur ile uyumludur (56,107).

Gerek unipolar gerekse bipolar koter ile tüp ligasyonu yapılan gruplarda kist gelişimi tespit edilmedi. Bu durum, utero-ovaryan anastomozdaki kan akımının çok az seviyede bozulmasına bağlanabilir.

Hipoksik koşullarda salınımı artan VEGF hem insan overinde hem de fallop tüpünde tespit edilmiştir. Fallop tüpünde vasküler permeabiliteyi artırır ve lümen sekresyonunu düzenler. Overdeki

vasküler permeabilitede artış, over kistlerindeki sıvı formasyonuna neden olur (109,110).G10'da tespit edilen folikül kistlerinden hipoksik ortamda salınan VEGF sorumlu olabilir. Total salpenjektomi vakalarımızda 6. ayda makroskobik ve mikroskopik folikül kistlerinde artış tespit edildi. G10'daki over kisti daha fazla olduğu için, CL sayısı G9'dan daha az olarak bulunmuştur. Çünkü over kisti varlığında CL sayısı azalmaktadır. Parsiyel salpenjektomide, gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla beraber G1'deki CL ortalama değerleri G4'e göre daha fazladır. Bu çelişkili durumun nedeni G4'deki makroskobik foliküler kiste sahip ratların overinde CL yapısının folikül kistleri nedeniyle hiç gelişmemiş olması olabilir. Anderson ve ark. "luteolitik faktörler" in uterusda bulunduğunu ve bu faktörlerin, luteal hücrelerin mitokondriyelerinde aktivite göstererek kemirgenlerin CL regresyon zamanlarını kısalttığını göstermişlerdir (33). Histerektomiden önce ve sonra foliküler rezerv, korpus albicans ve foliküler kistlerin ortalama sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıktığı, bu durumun ise arteriyel kan akımında azalma ve rölatif hipoksemi sonucu oluşabileceği açıklanmıştır (33,110). Gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla beraber G1'deki CL'un ortalama değerleri G4'e göre daha fazladır.

Bu çelişkili durumun nedeni G2'deki makroskobik foliküler kiste sahip ratların overinde CL yapısının folikül kistleri nedeniyle hiç gelişmemiş olması olabilir. Duran B. ve ark. tubal ligasyonda, her rat başına düşen tersiyer follikül ve CL ortalama sayısı bakımından, tubal ligasyon yapılan grup ile kontrol grubu arasında benzer sonuçlar olduğunu

göstermişlerdir (5). Bizim çalışmamızda, pomeroy usulü ligasyon yapılan Gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla beraber G6'daki CL ortalama değerleri G1 ve G9'a göre daha fazla bulundu. Bulgularımız uyumludur. Ayrıca istatistiksel olarak anlamsız olmakla beraber erken dönemde CL sayısında artma, Geç dönemde ise CL sayısında tamamen düzelme tespit edildi. Unipolar ve bipolar koterizasyon yapılan gruplar arasında CL sayısında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Sekonder folikül G1'e göre G8 ve G7'de anlamlı olarak az iken G15 ve G16'da, G9'a göre anlamlı olmamakla birlikte daha az bulundu.

Çalışmamızda genç ve yaşlı normal ratların (G1, G9) sekonder folikül değerlerindeki azalma diğer tüm over rezervi elemanlarına göre daha fazladır. En az etkilenen tersiyer foliküllerdir. G2-G3-G4-G5 ve G10-G11-G12-G13'teki sekonder follikül elemanlarında azalma salpenjektominin bu foliküller üzerine daha zararlı olduğunu, yaşlanma benzeri etki yaptığını düşündürür.

Total, parsiyel, subtotal, segmental, pomeroy, bipolar ve unipolar koter yapılan gruplarda, G10-G11-G12-G13-G14-G15-G16'da ve özellikle G2'de CL içinde anjiogenezise ait değişikliklerin gerilemediği tespit edildi. Normal rat overinde CL'da ortaya çıkan kapiller yapılar regrese olur. CL'daki bu yapıların ortaya çıkmasında en önemli rolü vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) oynar. VEGF'ün en önemli uyarılarından birisi hipoksidir (109-112). Biz yaptığımız bu operasyonlarla utero-ovaryan anastomozdaki kan akımını bozduğumuz için overde hipoksi ortaya çıkmakta (8,9) bu da muhtemelen VEGF

üzerinden CL'daki anjiogenezisin artmasına, regresyonundaki gerilemenin azalmasına neden olmaktadır. Çünkü operasyonlardan 1. ay sonraki incelemeye alınan overlerde, 6. ay sonundaki overlere göre anjiogenezisdeki gerileme düşüktür. Bu da akut dönemdeki hipoksiye bağlı olabilir.

Laparoskopik tubal sterilizasyondan sonraki postoperatif sürede, ovaryan arter kan akım oranlarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (40). Bu operasyon ile uterin arterin tubal dalı oklüzyona uğrar. Overe olan kan desteği, aortadan köken aldığı ve bu operasyonlarda hasar görmeyeceği için ovaryan arter tarafından sağlanacaktır (4).

Uzun dönemde gelişen anastomozlar sayesinde hipoksinin etkisi göreceli olarak azalabilir. Çünkü ovaryan arter ligasyonunun, ovulasyon üzerine olan etkisi saatler ilerledikçe artarken, uterin arter ligasyonunun etkisi, saatler ilerledikçe azalmaktadır (113). Bu da 6. aydaki anjiogenezisdeki gerilemenin 1. aya göre daha iyi olmasını açıklayabilir. Ancak biyokimyasal olarak VEGF'ün ovaryan dokuda veya kanda tespiti konuya daha net açıklık getirebilir. Bulgularımız bu açıdan literatür ile uyumludur.

Ovaryan fibrozis ve atretik folikül sayısı total, parsiyel, subtotal, segmental ve pomeyoyda G1 ve G9'da az iken, operasyonlardan sonraki 1. ve 6. aylarda incelemeye alınan overlerde anlamlı olarak yüksek bulundu. Over stroması kollajen, kontraktıl ve interstisyel hücreler içerir (51). Kan veya lenfatik sirkülasyon bozukluğunda kollajen neoformasyonu stimüle olur (33). Uterin ve tubal lenfatikler broad ligament içerisinde birbirlerine çok yakın seyredirler (12).

Salpenjektomi esnasında lenfatik sirkülasyonda hasar meydana gelebilir. Bu da kollajen formasyonunda artışa neden olabilir. Bipolar ve unipolar koter yapılan grupların hiçbirinde ovaryan fibrozis gelişimi tespit edilmedi. Biz unipolar veya bipolar koter kullanarak yaptığımız tüp ligasyonu esnasında utero-ovaryan anastomozdaki kan akımını çok az bozduğumuz için overde hafif hipoksi ortaya çıkmakta , bu da muhtemelen VEGF üzerinden CL' daki anjiogenezisin artmasına ve regresyonundaki gerilemenin azalmasına neden olmaktadır (112).

Yukarıda açıklandığı gibi, uzun dönemde gelişen anastomozlar sayesinde hipoksinin etkisinin göreceli olarak azalmasının bir sonucu olarak G15 ve G16'daki anjiogenezisdeki gerilemenin tamamen normale dönmesi açıklanabilecektir. HIF-1 alfa aynı zamanda VEGF salınımında artırır. VEGF, anjiogenezise, vasküler permeabilite de artışa, overlerde follikülogenezisin normal işleyişine, overde folikül kist gelişimine ve üç hafta içinde fibroblast growth faktör-2 üzerinden fibrozis gelişmesine yardımcı olur (109,110,114,115).

Fibrozisde artış, over folikül rezervindeki azalmayı telafi eden kompensatuvar bir mekanizma olabilir (33).

Total, subtotal, parsiyel ve segmental salpenjektomide, Gerek G1'de gerekse G9'da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte over folikül rezervi ortalama değerleri operasyonlardan sonraki 1. ve 6. aylardaki over folikül rezervlerine göre daha fazla idi.

Total, parsiyel ve segmental salpenjektomi vakalarımızda 6. ayda makroskobik ve mikroskopik folikül kistlerinde artış tespit ettik. G10'da makroskobik olarak tespit edilen over kistleri oldukça büyük, içi sarı

renkli sıvı ile dolu idi. Mikroskopik incelemede küçük folikül kistleri vardı. Over yapıları (over follikül rezervi, CL) atrofiye olmuş, fibrozis ve atretik folikül sayısı ise anlamlı olarak artmıştı. Mikroskopik kist sayısı arttıkça over folikül rezervi ve CL sayısında azalma, fibrozis ve atretik folikül sayısında ise artma tespit edildi. Bu da salpenjektomi sonrası gelişen overdeki folikül kistlerinin over rezervini olumsuz etkilediğine delil olabilir (109,110). Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Pomeroyda, ovaryan fibrozis ve atretik folikül sayısı G1 ve G9'da benzer iken, G6'da anlamlı olarak yüksek bulundu. Pomeroy tüp ligasyonu esnasında kan ve lenfatik sirkülasyonda hasar meydana gelebilir. Bu da kollajen formasyonunda artışa neden olabilir.

Akut veya kronik hipoksi durumunda gerek overlerde, gerekse diğer organlarda Hipoksi Induced Faktör-1 (HIF-1) aktive olur (29-31 116, 117, 118)

HIF-1 alfa ve hipoksik ortam foliküllerde regresyon ve apoptozise, sonuçta atretik foliküllerde artışa ve foliküler rezervde azalmaya neden olur (116) G6 ve G14'teki atretik foliküllerdeki ve fibrozisdeki artışın nedeni kronik hipoksinin apoptotik etkisine bağlı olabilir (118). Literatürdeki mevcut bulgular, bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak; total, parsiyel, segmental salpenjektomi ve pomeroy usulü tüp ligasyonu, gerek erken, gerekse geç dönemde over histopatolojisi üzerine olumsuz etki yapabilir. Unipolar ve bipolar koter ile tüp ligasyonu yapılan gruplarda, hiçbir vakada fibrozis olmaması unipolar koter veya bipolar koter kullanımının uzun dönemde hiçbir yan

etkisinin kalmadığını gösterebilir. Tüp ligasyonu yapılacak vakalarda unipolar veya bipolar koter kullanımı önerilebilir. Hidrosalpinks vakalarında, total salpenjektomi yerine proksimal tubal oklüzyonu takiben lineer salpingostomi önerilebilir. Ektopik gebelik vakalarında total veya parsiyel salpenjektomi yerine, segmental salpenjektomi, lineer eksizyonu takiben ektopik gebelik ürünü çıkartılarak fallop tüpü korunabilir.



7. KAYNAKLAR:

1. John D. Thompson, John A. Rock, Te Linde's. Operative Gynecology. Seventh edition. 1992, by J.B. Lippincott Company. 343-352. Philadelphia, ABD
2. Hart R, Magos M and A Development of a Novel Method of female sterilization: I. The development of a Novel Method of hysteroscopic sterilization. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques 2002;12(5):365-370.
3. Westhoff C. Tubal sterilization- safe and effective. New England Journal of Medicine 2000;343:1724-1726.
4. Carmona F, Cristobal P, Casamitjana R, Balasch J. Effect of tubal sterilization on ovarian follicular reserve and function. Am J Obstet Gynecol 2003;189:447-4452.
5. Duran B, Demirkoprulu, Guvenal T, Arıcı S, Tuncer E, Cetin M and Timuroglu T. Histopathological changes in ovary and endometrium after tubal ligation: a rat model. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;82(3):220-224.
6. Sumiala s, Pirhonen J, Tuominen J, Maenpaa J. Increased uterine and ovarian vascular resistance following Filshe clip sterilization: preliminary findings obtained with color Doppler ultrasonography. J Clin Ultrasound 1995;23:511.

7. Kuscu E, Duran HE. The effect of surgical sterilization on ovarian function: a rat model. *European J Obstet Gynecol &Reprod Biology*. 2002;10:204-207.
8. Sumiala S, Tuominen J, Muhtaniemi I, Maenpaa J. Salivary progesterone concentrations aftertubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1996;88:792-796.
9. Tiras MB, Noyan V, Ozdemir H, Guner H, Yildiz A, Yildirim M. The changes in ovarian hormone levels and ovarian artery blood flow rate after laparoscopic tubal sterilization. *European J. Obstet Gynecol.and Reprod Biology* 2001;99: 219-221.
10. Riedel HH, Kleinwordt-Cordts G, Semm K. Endocrine findings in rabbits after sterilization with electrocoagulation. *Journal of Reprod. Med.* 1983;28:665-670.
11. Poma PA, Barber A. Fallopian tube necrosis after postpartum sterilization. *J Natl Med Assoc.* 2001;93:149-150.
12. Sperof L, Glass RH, Kase NG. Ectopic pregnancy. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins 1999. sixth edition. Ch:32:1162-1163.
13. Donnez and M. Nisolle, Endoscopic management of ectopic pregnancy. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1994;8: 707-722.
14. CL Lee and YK Soong, Treatment of ectopic pregnancy by operative laparoscopy. *Gynaecol. Endosc.* 1992;1: 181-184.

15. Sowter MC and Frappel J. The role of laparoscopy in the management of ectopic pregnancy. *Reviews in Gynaecological Practice*. 2002;2: 73-82.
16. Ugar M, Yesilyurt H, Soysal S, Gokmen O. Prophylactic vasopressin during laparoscopic salpingotomy for ectopic pregnancy. *J.Am. Gynecol. Laparoscopists*.1996;3:365-368.
17. Wilcox SL, Martinez-Schnell B, Peterson HB, Ware JH, Hughes JM.,Menstruel function after tubal sterilization. *Am.J. Epidemiology* 1992;135:1368-1381.
18. Gentile GP, Kaufman SC, Helbig DW. Is there any evidence for a post-tubal sterilization syndrome? *Fertil Steril* 1998;69:179-186.
19. Sumiala S, Tuominen J, Irjala K, Klemi P, Maenpaa J. Luteal function declines after laparoscopic sterilization by Hulka or Filshie clips. *Contraception* 2000;62: 177-180.
20. Hakverdi AU, Taner CE, Erden AC, Satici Ö. Changes in ovarian function after tubal sterilization, *Adv Contraception* 1994; 10:51-56.
21. Donnez J, Wauters M, Thomas K. Luteal function after tubal sterilization. *Am. J. Obstet Gynecol* 1981;57:65-68.
22. Thranov I, Hertz JB, Kjer JJ. Hormonal and menstrual changes after laparoscopic sterilization by Falope-rings or Filshe-clips. *Fertil Steril* 1992;57:751-755.

23. Garza-Flores J, Vazquez-Estrada L, Reyes A. Assessment of luteal function after surgical tubal sterilization. *Adv Contracept* 1991; 7:371-377.
24. DeStefano F, Huezo CM, Peterson HB, Rubin GL, Layde PM, Ory HW. Menstrual Changes After Tubal Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 62(6):673-681.
25. Templeton AA, Cole S. Hysterectomy following sterilization. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:845-848.
26. Rulin MC, Davidson AR, Philliber SG, Graves WL, Cushman LF. Long-term effect of tubal sterilization on menstrual indices and pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1993; 82:118-121.
27. Shain RN, Miller WB, Mitchell GW, Holden AEC, Rosenthal M. Menstrual pattern change 1 years after sterilization: result of a controlled, prospective study. *Fertil Steril* 1989; 52:192-203.
28. Rulin MC, Davidson AR, Philliber SG, Graves WL, Cushman LF. Changes in menstrual symptoms among sterilized and comparison women: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1989;74:149-154.
29. Harlow BL, Missmer SA, Cramer DW, Barbieri RL. Does tubal sterilization influence the subsequent risk of menorrhagia or dysmenorrhea? *Fertil Steril* 2002;77(4):754-760.
30. Riedel HH, Ahrens H, Semm K. Late complications of sterilization according to method. *J. Reprod. Med.* 1981;26:353.

31. Costello C, Hillis SD, Marchbanks PA, Jemieson DJ, Peterson HB, The US Collaborative Review of Sterilization Working Group. The effect of interval tubal sterilization on sexual interest and pleasure. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):511-517.
32. Chan CCW, Ng EHY, Li CF, Ho PC. Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Human Reprod.* 2003;18(10):2175-2180.
33. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA, Ovarian Histology and Function After Total Abdominal Hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 1986; 68 (6): 847-849.
34. Verco C.J. Fallopian tube anatomy, microanatomy, microcirculation and counter current Exchange. *The Fallopian Tube. Clinical & Surgical Aspects.* 1993:3-15.
35. Krzymowski T, Kotwica J, Stefanzyk S. Steroid transfer from the ovarian vein to the ovarian artery in the sow. *J. Reprod. Fertil.* 1982;65: 451-456.
36. Verco CJ, Carati and B.J. Gannon. Human endometrial perfusion after tubal occlusion. *Human Reproduction* 1998; 23(2): 445-449.
37. Cattanach JF. Post-tubal sterilization problems correlated with ovarian steroidogenesis. *Contraception* 1988;38 (5):541-550.

38. Rioux J. Late complications of female sterilization. A review. *J. Reprod. Med.* 1977; 19:329.
39. Geber S, Captano JP. Doppler color flow analysis of uterine and ovarian arteries prior to and after surgery for tubal sterilization: a prospective study. *Hum Reprod* 1996;11:1195-1198.
40. Mülayim N, Palter SF, Selam B, Arici A. Expression and regulation of interleukin-8 in human fallopian tubal cells. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:651-656.
41. Mc Comb P. And Delbeke L. Decreasing the number of ovulations in the rabbit with surgical division of the bloodvessels between the fallopian tube and ovary. *J. Reprod. Med.* 1984;29: 827-829.
42. Dar P, Sachs GS, Strassburger D, Bukovsky I, Arieli S. Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Human Reprod.* 2000;15 (1): 142-144.
43. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C. Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an invitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil. Steril.*1998;70: 1035-1038.
44. Riedel HH, Willebrock-Lehmann E. Morphology of rabbit ovaries after sterilization by uterus horn coagulation or section. *Zentrabl. Gynakol;* 1989;11(9):581-586.

45. Halme J, Rong ZJ, Wing R, Raj MH, Raj S. The removal of fallopian tubes has no adverse effect on subsequent ovarian function in rabbits. *Fertil Steril.* 1982;38(5):621-624.
46. Miracle-McMahill HL, Calle EE, Kosinski AS, Rodriguez C, Wingo PA, Thun MJ, Heath CW. Tubal ligation and fatal ovarian cancer in a large prospective cohort study. *Am J Epidemiology* 1997;145:349-357.
47. Kreiger N, Sloan M, Cotterchio M, Parsons P. Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. *Int. Journal of Epidemiology* 1997;26:710-715.
48. Gren A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russel P, Quinn M, Ward B, The Survey of Women's Health Study Group. Tubal sterilization. Hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 1997;71:948-951.
49. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. *JAMA* 1993;270:2813-2818.
50. Ylikorkala O. Tubal ligation reduces the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:875-877.
51. Ross GT, Schreiber JR. The ovary, *Reproduction Endocrinology*. Philadelphia. Saunders 1979, 63-79.

52. Von H, Riedel E, Lehmann-Willenbrock. Morphology of rabbit ovaries after sterilization by uterus horn coagulation or section. Zentralblatt Fuer Gynaekologie. 1989;111: 581-586.

53. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. Obstet Gynecol 2003;102:252-258.

54. Zhao JR, Wing R, Hulka JF, Ovarian Function In Monkeys After Bilateral Salpingectomy. Int. J. Fertil., 1984;29(2): 118-121.

55. Aygen EM, Özdamar S, Serin S, Babug M. Ovarian morphology of rats after fallopian tube sterilization. Contraception 2002;66:211-214.

56. Cooper GS, Thorp JM. FSH levels in relation to hysterectomy and to unilateral oophorectomy. Obstet Gynecol. 1999;94:969-972.

57. Menezo Y, Guerin P. The mammalian oviduct: biochemistry and physiology. European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology 1997;73: 99-104.

58. Brenner R, Slayden O. The fallopian tube cycle. In: Adashi E, Rock J, Rosenwaks Z, eds. Reproductive endocrinology: surgery and Technology. Philadelphia: Lippincott-Raven,; 2001; 1: 325-339.

59. Barriere P, Thibault E, Jean M. Role de la trompe dans la fecondation. La Reveu Du Praticien 2002;52:16, 1757-1761.

60. Wheeler JE. Diseases of the fallopian tube. Kurman R. J.(editor). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 2002. Fifth edition. Springer. Ch:14, pp:617-621. Maryland

61 . Eroschenko VP. di Fiore's Atlas of Histology with functional correlations. Ninth edition. Lippincott Williams&Wilkins .2000. p:301. Philadelphia, ABD

62. Cunningham GF, Gant NF, Leveno KJ. GilstrapIII LC, Hauth JC, Wenstrom K.D. Williams Obstetrics.2001.21st edition.Ch:3; 46-48. Mc.Graw-Hill Companies. ABD.

63. Yıldırım Mülazım, Klinik İnfertilite.2. baskı, Haziran 2000. Bölüm 10, s:151-157. Ankara, Türkiye

64. Hoffman J. Anatomy and physiology of the fallopian tube . In: Hunt R,ed. Text and atlas of female infertility surgery. 1999: 23-30. St. Louis. Mosby,ABD

65. Beksac MS, Demir N, Koc A, Yüksel A. Obstetrik Maternal- Fetal Tıp ve Perinatoloji. 2001. Bölüm 1, s:2-9 NM Medikal & Nobel. İstanbul, Türkiye.

66. Garcia-Pascual A, Labadia A, Triguero D, Costa G. Local regulation of oviductal blood flow. Gen. Pharmac 1996; 27 (8):1303-1310.

67. Arıncı K, Elhan A. Kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar. Anatomi. 2001.1.cilt s:337-340. Güneş Kitabevi Ankara, Türkiye.

68. Garcia-Pascual A, Labadia A, Jimenez E, Costa G. Endothelium-dependent relaxation to acetylcholine in bovine oviductal arteries: mediation by nitric oxide and changes in apamin sensitive K conductance. Br. J. Pharmacol 1995;115:1221-1230.

69. Jonawic A, Grbovic L and Tulic I. Predominant role of nitric oxide in relaxation induced by acetylcholine in human uterine artery. Hum. Reprod 1994;9:387-393.

70. Kisinisci H., Göksin E., Durukan T., Üstay K., Ayhan A., Gürkan T., Önderoglu L.S., Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 1996. Bölüm 1 Konu 2 Sayfa 46-47

71. Palter SF, Mulayim N, Senturk L, Arici A, Interleukin-8 in the Human Fallopian Tube. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001, Vol.86, No.6 2660-2667

72. Glukhovets BI, Ukhov IuI, Lebedev SS. Cyclic changes in mast cell response and capillaries in the wall of the Fallopian tubes of women. Arkh Anat Gistol Embriol. 1980 Sep;79(9):55-8.

73. Halbert SA, Patton DL, Zarutskie PW, Soules MR. Function and structure of cilia in the fallopian tube an infertile woman with Kartagener's syndrome. Hum Reprod. 1997;12(1):55-58.

74. Hagiwara H, Shibasaki S, Ohwada N. Ciliogenesis in the human oviduct epithelium during the normal menstrual cycle. J Electron Microsc (Tokyo). 1992;41(5):321-329.

75. Talo A, Pulkkinen M O, Electrical activity in the human oviduct during the menstrual cycle. *Am J. Obstet Gynecol*,1982;142(2):135-147.

76. Vizza E, Muglia U, Macchiarelli G, Baschieri I, Pasetto N, Motta P.M. Three-dimensional architecture of the human myosalpinx isthmus. Scanning electron microscopy after NaOH digestion and ultrasonic microdissection. *Cell Tissue Res*. 1991;266(1): 219-221.

77. Muglia U, Vizza E, Correr S, Germana G, Motta P.M. The three-dimensional architecture of the myosalpinx in the rat (*Rattus norvegicus*) as revealed by scanning electron microscopy. *Histology and Histopathology*. 1996;11(4): 873-880.

78. Rosal Juan. Ackerman's, *Surgical Pathology*. 1996, Eight edition, V:2, P: 1448-1460.

79. Arbab F, Goldsby J, Matijevic-Aleksic N, Huang G, Ruan Ke-He, Huang J-C. Prostacyclin is an autocrine regulator in the contraction of oviductal smooth muscle. *Human Reprod*.2002;17(12):3053-3059.

80. Löfman C, Zackrisson U, Mikuni M, Block M, Janson P O, Brannström M. A method for longitudinal microscopic in vivo examinations of morphology, vascularity and motility in the ovary and the oviduct of the rat. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9:379-385.

81. Yavru N, Yavru S. *Deney Hayvanları*. Konya.1996. s: 186-205.

82. Sato E, Ando N, Takahashi Y, Miyamoto H, Toyoda Y. Structural changes in the oviductal wall during passage of unfertilized cumulus-oocyte complexes in mice. *The Anatomical Record* 1995;241:205-210.

83. Aygen ME, Özdamar S, Serin S, Babug M. Ovarian morphology of rats after fallopian tube sterilization. *Contraception* 2002;66:211-214.

84. John D. Thompson, John A. Rock, Te Linde's. *Operative Gynecology*. Seventh edition. 1992,p:525-527. by J.B. Lippincott Company. Philadelphia, ABD.

85. Clow OL, Hurst PR, Fleming JS. Changes in the Mouse ovarian surface epithelium with age and ovulation number. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002;191: 105-111.

86. Bloom W, Fawcett DW. Female Reproductive System In: *A textbook of Hystology* 11. edition. 1986. p: 851-899. WB Saunders Comp.Philadelphia, ABD.

87. Clement PB, *Anatomy and histology of the ovary*. Kurman R. J.(editor). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Fifth edition. 2002. Ch:15, p:649-665. Springer.

88. Padykula HA: *The Female Reproductive System*.In : Weiss L: *Cell and Tissue Biolog. A textbook of Histology* 6.edition. Urban and Schwarzenberg 1988:853-877.

89. Clement PB: *Histology of the ovary*. *Am J Surg. Pathol*. 1987;4:277-303.

90. Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO: The Female Reproductive System. In: Basic Histology 6. edition 1989:439-446.

91. Sperof L, Glass RH, Kase NG: The ovary-embryology and development. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. sixth edition. 1999. Ch:3, p: 107-122. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, ABD.

92. Iriani F, Hodgen GD: Mechanism of ovulation. Reprod Endocrinology 1992;21:19-39.

93. Couloumb CB: Neuroendocrinology and ovarian function. In scott JR, Diasia PJ, Hamman CB, Spellacy WN (eds): Danfort's Obstetrics and Gynecology.1990.p:57-73. J.B. Lippincott. Company, Philadelphia, ABD.

94. Daud AI, Bumpus FM, Husain A: Angiotensin II: Does it have a direct obligate role in ovulation? Science 1989;245:870-871.

95. Orhan M, Pabuçcu R: Ovulasyon fizyolojisinde yeni görüşler. T Klin Jinekoloj Obstet 1992;2:1-17.

96. Arbak S. Ovaryum gelişimi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2003;34(1):3-20.

97. Navot D, Margalioth F, Laufer N. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1987;48:57-61.

98. Long JA, Evans HM. The Estrous cycle of the Rat and its Associated Phenomena. 1922;6:1-148. Mem. Univ. California, ABD.
99. Lumpkin MD, DePaolo LV, and Negro Vilar A. Pulsatil Release of Follicle-Stimulating Hormone in Ovariectomized Rats is Inhibited by porcine Follicular Fluid (inhibin). Endocrinology. 1984;114:201-206.
100. Fortune JE. Ovarian Follicular Growth and Development in Mammals. Biol Reprod. 1994; 50:225-232.
101. Zelenzik, AJ, Midgley AR, Reichert LE. Granulosa Cell Maturation in the Rat: Increased Binding of Human Chorionic Gonadotropin Following Treatment with Follicle –Stimulating Hormone in vivo. Endocrinology. 1974;95:818-825.
102. Levine JE, Norman RJ, Gliesman PM, Oyama TT, Bansgberg, D.R. and Spies, H.G. In vivo Gonadotropin-Releasing Hormone –Release and Serum Luteinizing Hormone Measurments in Ovariectomized, Estrogen Treated Rehesus Macaques. Endocrinology. 1985; 117:711-721.
103. Ferin M, Tempone A, Zimmering PE and Vande W. Effects of Antibodies to 17 Beta estradiol and Progesterone on the Estrous Cycle of the Rat. Endocrinology.1970; 85:1070-1078.
104. Espey LL and Lipner H. Ovulation in the Physiology of Reproduction. (Eds. Knobil E.And Neill J.D). 1994; p:725-780.Raven Press Ltd. New York. ABD.

105. Principles of laboratory animal care. NIH publication no. 1985;86 – 23.

106. Mallenby J, Dunyer J, Hawkins C. And Hitchen C. Effects of experimental limbic on the estrus cycle and reproductive succes in rats, *Epilepsia*, 1991;34(2): 220-227

107. Anzalone CR, Hong LS, Lu JK, LaPolt PS. Influences of age and ovarian follicular reserve on estrous cycle patterns,ovulation, and hormonesecretion in the Long-Evans rat.*Biol Reprod*. 2001; 64(4): 1056-62.

108. Tenney B, Parker F, Robbins SL: The effect of hysterectomy on ovarian function in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol*. 1955; 70. 889-91.

109. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(1): 240-6.

110. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril*. 2000; 74(3): 429-38.

111. Trollmann R, Aman K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dotsch J. Hypoxia activates the human placental vascular endothelial growth factor system in vitro and in vivo: up-regulation of vascular endothelial growth factor in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(2): 517-23.

112. Neman M, Abromovitch R, Schiffenbauer YS, Tempel C. Regulation of angiogenesis by hypoxic stress: from solid tumours to the ovarian follicle. *Int J Exp Pathol*. 1997; 78(2): 57-70.

113. Zackrisson U, Mikuni U, Peterson MC, Nilsson B, Janson P and Brannstrom M. Evidence for the involvement of blood flow-related mechanisms in the ovulatory process of the rat. *Hum Reprod* . 2000;15: 264–272

114. Gordon JD, Mesiano S, Zaloudek CJ, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(1): 353-9.

115. Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, Housset C, Poupon R. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am J Pathol*. 1999; 155(4): 1065-73.

116. Ferrara N, Frantz G, LeCouter J, Dillard-Telm L, Pham T, Draksharapu A, et al. Differential expression of the angiogenic factor genes vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine gland-derived VEGF in normal and polycystic human ovaries. *Am J Pathol*. 2003; 162(6): 1881-93

117. Hejmadi MV, Dajas-Bailador F, Barns SM, Jones B, Wonnacott S. Neuroprotection by nicotine against hypoxia-induced apoptosis in cortical cultures involves activation of multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Mol Cell Neurosci*. 2003; 24(3): 779-86

118. Tanaka T, Hanafusa N, Ingelfinger JR, Ohse T, Fujita T, Nangaku M. Hypoxia induces apoptosis in SV40-immortalized rat proximal tubular cells through the mitochondrial pathways, devoid of HIF1-mediated upregulation of Bax. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 12; 309(1): 222-31.



8. ÖZGEÇMİŞ

13.04.1974 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Hankendi Beldesi'nde tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Yedi ay Elazığ'ın Sivrice ilçesinde pratisyen hekimlik yaptım. 2000 yılı Nisan dönemi TUS sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nü kazandım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.