

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI



**SAĞLIKLI VE İSKEMİ REPERFÜZYON UYGULANAN
RATLARIN OVARYUMLARINDA THERANEKRONUN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma GÜLER

Danışman

Doç. Dr. Tolunay KOZLU

HATAY-2017

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI VE İSKEMİ REPERFÜZYON UYGULANAN RATLARIN
OVARYUMLARINDA THERANEKRONUN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma GÜLER

Danışman

Doç. Dr. Tolunay KOZLU

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
12241 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2017

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI VE İSKEMİ REPERFÜZYON UYGULANAN RATLARIN OVARYUMLARINDA THERANEKRONUN ETKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Fatma GÜLER

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 31/01/2017 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI

Üye: Doç. Dr. Yeşim AKAYDIN BOZKURT

Üye: Doç. Dr. Tolunay KOZLU (Danışman)

Bu tez, Enstitümüz (Vet) Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Fatih SAKİN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında ilgisini, anlayışını, her konuda desteğini ve bilgilerini benden esirgemeyen, tez çalışmalarımın baştan sona büyük bir titizlikle yürütülmesini sağlayan değerli danışman hocam Doç. Dr. Tolunay KOZLU' ya,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman desteklerini gördüğüm Doç. Dr. Yeşim AKAYDIN BOZKURT, Doç. Dr. Yaşar ERGÜN, Yrd. Doç. Dr. Pınar PEKER AKALIN ve Araş. Gör. Dr. Feyza Başak'a,

Yardımları, dostlukları ve bilgi paylaşımlarından dolayı değerli arkadaşlarım Bilal AÇIKGÖZ, Zülal GÜZELYURT, Burcu ÇİÇEK, Mikrobiyolog Funda ÇİMEN'e

Her zaman yanımda olan, desteklerini benden esirgemeyen değerlilerim annem, babam ve aileme

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Memelilerde Dişi Genital Sistem	4
2.1.1 Ovaryumun Anatomisi	4
2.1.2 Ovaryumun Embriyolojisi	6
2.1.3 Ovaryumun Histolojisi	7
2.1.4 Ovaryumun Fiziolojisi.....	10
2.2 İskemi Reperfüzyon	13
2.3 Theranekron	16
2.4 Biyokimyasal Parametreler	17
2.4.1 Nitrik Oksit (NO)	17
2.4.2 Malondialdehit (MDA)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Materyallerin Temini	20
3.2 Grupların Oluşturulması.....	20
3.3 Histolojik Analiz	23
3.4 Biyokimyasal Analiz.....	24
4. BULGULAR	25
4.1 Histolojik Bulgular.....	25
4.2 Biyokimyasal Bulgular.....	33

5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİŞ	42



Şekiller Dizini

	Sayfa No
Şekil 3.2.1. Abdomenin açılarak ovaryumun izole edilmesi.....	21
Şekil 3.2.2. Ovaryuma Clip Turcica'nın yerleştirilmesi	22
Şekil 3.2.3. Torsiyon uygulanan ovaryumun karın boşluğuna Clip Turcica ile birlikte yerleştirilmesi	22
Şekil 3.2.4. Clip'in karın boşluğuna girdiği delik hariç, kas ve deri dokusunun sütüre edilerek operasyon bölgesinin geçici kapatılması	23
Şekil 4.1.1. Kontrol grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, v: damar, *: Folikül, ok başı: Germinatif epitel. Triple boya yöntemi.....	25
Şekil 4.1.2. Kontrol grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, v: damar, IC: intersitisyel hücreler, ok: Sekonder foliküller, ok başı: Germinatif epitel. Triple boya yöntemi	26
Şekil 4.1.3. Kontrol grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. IC: intersitisyel hücreler, ok: Sekonder foliküller, ok başı: Germinatif epitel, GF: Graf Folikülü, a: Atretik folikül. Triple boya yöntemi.....	26
Şekil 4.1.4. Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, M: Medulla, ok başı: Germinatif epitel, Triple boya yöntemi	27
Şekil 4.1.5. Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. PF: Primer Folikül, SF: Sekonder Folikül, a: Atretik Folikül, ok başı: Folikül yapısında bozulma, IC: intersitisyel hücreler, v: damar, ok: Germinatif epitel. Triple boya yöntemi.....	28
Şekil 4.1.6. Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, IC: intersitisyel hücreler, M: Medulla, v: damar, ok başı: hemoraji, ok: Germinatif epitel, Triple boya yöntemi	28
Şekil 4.1.7. Torsiyon+Detorsiyon grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, CT: Connective Tissue (Bağdoku), ok başı: damardaki hemoraji, kısa ok: Germinatif epitel, uzun ok: Teka folikülündeki hemoraji, *: Atretik folikül Triple boya yöntemi	29

- Şekil 4.1.8. Torsiyon+Detorsiyon grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, ok başı: Germinatif epitel, h: hemoraji, F: Sekonder folikül Triple boya yöntemi..... 30
- Şekil 4.1.9. Torsiyon+Detorsiyon grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. F: Folikül, CT: Connective Tissue (Bağdoku), v: damardaki hemoraji, ok: Teka folikülündeki hemoraji, *: Atretik folikül Triple boya yöntemi 30
- Şekil 4.1.10. Torsiyon+Detorsiyon+Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. F: Sekonder Folikül, CL: Korpus Luteum, A: Antrum folikülü, v: damar, ok: Teka folikülündeki hemoraji, Triple boya yöntemi..... 31
- Şekil 4.1.11. Torsiyon+Detorsiyon+Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. IC: İntersitisyel hücre, CL: Korpus Luteum, v: damar, ok başı: Germinatif epitel, ok: Sekonder Folikülü, *: Hemoraji, Triple boya yöntemi 32
- Şekil 4.1.12. Torsiyon+Detorsiyon+Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. IC: İntersitisyel hücre, CL: Korpus Luteum, h: hemoraji, v: damar, ok başı: Germinatif epitel, a: Atretik folikül, Triple boya yöntemi 32

Çizelgeler Dizini

Sayfa No

Çizelge 4.2.1. Deney gruplarına ait kan serumunda Nitrate/Nitrite ve MDA düzeylerinin analiz sonuçları.....	33
---	----



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

°C	: Santigrat Derece
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca ⁺²	: Kalsiyum
Cl ⁻	: Klor
CO ₂	: Karbondioksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DT	: Detorsiyon
e-NOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
FSH	: Folikül Stimüle Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
H ₂ CO ₃	: Karbonik Asit
IM	: İntramuscular
i-NOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
İR	: İskemi Reperfüzyon
K ⁺	: Potasyum
LH	: Lüteinleştirici Hormon
LP	: Lipid Peroksidasyon
MDA	: Malondialdehit
Na ⁺	: Sodyum
n-NOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
O ₂	: Oksijen
RNT	: Reaktif Azot Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikal
T	: Torsiyon
TBA	: Tiyobarbiturik Asit
TBARS	: Thiobarbituric Acid Reactive Substance
Th	: Theranekron
XO	: Xanthineoxidase

ÖZET

Sağlıklı ve İskemi Reperfüzyon Uygulanan Ratların Ovaryumlarında Theranechron'un Etkisi

Ovaryum, dişi üreme sisteminde üreme siklusu boyunca önemli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gösteren kompleks bir endokrin organdır. Theranechron özellikle veteriner hekimlik alanında önemli ölçüde başarı sağlamış homeopatik ilaçlardan biridir ve pek çok hayvanda nekrotik ve proliferatif olgularda tedavi amaçlı kullanıldığı bilinmektedir. Perfüzyon sonucu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanan iskemi, hücresel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. Doku kanlanmasının ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına ise reperfüzyon denir. Reperfüzyon etiyolojisinde yer alan 4 temel mekanizmadan bir tanesi peroksinitrit oluşumu ve eksitotoksitedir. Nitrik Oksit, endotel kökenli, son derece hızlı ve kısa süreli etkiye sahip, tüm vasküler sistemde vazodilatatör bir ajandır. Serbest oksijen gruplarının dokulara yönelik olarak meydana getirecekleri hasar ve bunların en önemli sonuçlarından olan lipid peroksidasyon, son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konudur. Bu çalışma ile sağlıklı ve iskemik reperfüzyon oluşturulan erişkin ratların ovaryumlarında Theranechron'un etkisinin histolojik ve biyokimyasal açıdan incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Rat, Ovaryum, Theranechron, İskemi, Reperfüzyon

ABSTRACT

Theranekron Effects in Healty and Ischemia Reperfusion Treated Rats Ovaries

Ovary is an endocrine organ in female reproductive system that represent structural and functional changes during reproductive cycle. Theranekron is a succesfull homeopathic drugused specially in thefield of veterinary medicine and it is reported totreatnecrotic and proliferative cases. Ischemia defined as the inadequate perfusion of tissues and organs because of oxygen deficiency, leads to depletion of energy stores and accumulation of toxic metabolites in the cell eventually causing cell death. Reperfusion is to restore the impaired perfusion of tissues with drug some chanical intervention. The mechanisms involved in the etiology of reperfusion are peroxynitrite formation and excitotoxicity. Endothelium derived nitricoxide is a vasodilatory agent with extremely fast and short-term effects. Lipid peroxidation which is the most important result of free oxygen groups on tissues, is highly concerned in recent years. The aim of the study is to investigate effects of theranekron on healty and ishemic+reperfused o varies with biochemical and histological aspects in adult rats.

Keywords: Rat, Ovary, Theranekron, Ischemie, Reperfusion

1.GİRİŞ

Memelilerde ovaryum, dişi üreme sisteminde üreme siklusu boyunca önemli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gösteren kompleks bir endokrin organdır. Ovaryumda folikül gelişimi ovulasyon, luteinizasyon ve luteoliz gibi çeşitli fizyolojik olaylar gerçekleşir (Şahinarslan 2009). Ovaryum oval biçimlidir ve hilus bölgesinden mezovaryum aracılığı ile asılıdır. Mezovaryumu, peritonun viseral yaprağı (mezotel ve bağ dokusu) örter ve ovaryumun geri kalan kısmı germinatif epitel tarafından örtülüdür. Germinatif epitel bir bazal membrana oturmakta ve altında yer alan sıkı bağ dokusu, tunika albuginea adını almaktadır. Ovaryum, korteks ve medulla olarak iki bölgeye ayrılmaktadır. Bu iki bölgenin sınırları tam belirgin değildir. Kortekste, olgunlaşmanın ve bozulmanın farklı evrelerinde, değişen boyutlarda oosit içeren ovaryum folikülleri bulunur. Medulla, ovaryumun iç kısmında yer almakta olup çok sayıda kıvrımlı kan damarı, sinirler ve lenf damarı içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır (Hayıroğlu 2013).

Therane kron, “Tarentula cubensis” olarak bilinen, koyu kahve tüylü bir Küba tarantulasının zehrinden hazırlanan homeopatik bir ilaçtır. Bu türün ısırmasıyla vücuda geçen zehrin, dökülmelerle birlikte nekrotik lezyonlara hatta çocuklarda sistemik etkilerle birlikte ölümlere yol açtığı bildirilmiştir (Richardson-Boedler 2002). Zehrin bu kadar kötü etkileri olmasına karşın bu zehirden hazırlanan ve homeopatik bir ilaç olan Therane kron özellikle veteriner hekimlik alanında önemli ölçüde başarı sağlamış homeopatik ilaçlardan biridir. Köpeklerde meme tümörlerinin sınırlandırılmasında ve absorpsiyonunda, sığırlarda panarisyum olgularında ve pek çok hayvanda nekrotik ve proliferatif olgularda tedavi amaçlı kullanıldığı bildirilmiştir (Dolapcıoğlu ve ark. 2013). Therane kron’un demarkatif etkisinin; sağlıklı ve hasta yapıların hücresel düzeyde birbirinden ayrılmasını sağladığı, ayrıca rejeneratif etki göstererek hızlı bir yenileme ve epitelizasyon yaptığı da bildirilmiştir (Sardari ve ark. 2007).

Torsiyon, ovaryumun vasküler axis'i etrafında bir kısmının ya da tamamının dönmesi olarak tanımlanır (Parashar ve Uppal 2011). İnsanlarda acil jinekolojik vakalar arasında ovaryum torsiyonunun oranı % 2.7 olduğu bildirilmiştir. Vakanın tanınmasında gecikme yaşanması veya yanlış tanı konulması hastanın ovaryumunu kaybetmesine ya da folikül rezervinin kaybına sebep olabilir (Kavak ve ark. 2014).

Adneksial torsiyon karın ağrısı şikayeti ile gelen çocuk ve adölesan vakalarında % 2.7 oranında görülen jinekolojik bir olgudur (Green ve ark. 2003).

Reperfüzyon ise doku kanlanmasının cerrahi müdahalelerle ya da ilaçlarla yeniden sağlanmasına denir (Birincioğlu 2004). Torsiyon olan dokuların detorsiyonu son yıllarda en çok tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir (Yurtçu ve ark. 2015). Torsiyonlu adneksilerin detorsiyonu, ovaryumların reperfüzyonuna bağlı olarak sistemik ve lokal sonuçlara neden olabilir (Demirci ve ark. 2004).

Detorsiyon sırasında dokuları besleyen moleküler oksijenin miktarında artış ve reaktif oksijen türlerinde (ROS) büyük miktarlarda yükselme olduğu görülür. Aktif nötrofillerin toplanması ve superoxideanion, hydrogenperoxide, andhydroxyl radikalleri gibi ROS oluşumundaki artış, reperfüzyon sırasında gözlenen doku hasarlanmasının patogenezi olarak kabul edilir. Benzer olarak xanthineoxidase (XO) 'da ki artışın da iskemi ve reperfüzyonda gözlenen önemli bir patolojik bulgu olduğu bildirilmiştir. ROS'u oluşturan bu bileşenler hücre membranlarındaki, doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak hücrelerde hasara yol açmaktadırlar (Demirci ve ark. 2004).

Damarlardaki kan akımının azalmasına bağlı olarak dokuların ve organların oksijenden yoksun kalması olarak tanımlanan iskemi, hücrelerdeki enerji depolarını boşaltarak toksik metabolitlerin buralarda birikmesine neden olur ve neticede hücre ölümüne yol açar (Şener ve Yeğen 2009).

İskemik dokuya yeniden kan akımının sağlanması, hücrenin toksik maddelerden temizlenerek rejenerasyonuna imkan sağlar. Bununla birlikte yeniden kan akımı sağlamak için yapılan reperfüzyon sadece iskemi ile dokuda oluşan hasara nazaran daha büyük bir zarara sebep olur. Reperfüzyon sırasında, moleküler oksijenin hücre içerisine girişi ile meydana gelen serbest oksijen radikalleri (SOR) ve birçok mekanizma ciddi hasarlara yol açmaktadır. Bu dönemde oluşan reperfüzyon hasarına proteinler, hücresel

yapılar, nükleik asitler, deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleri ve zar lipidleri en duyarlı yapılardır (Şener ve Yeğen 2009).

Reperfüzyon etiyojisinde yer alan mekanizmadan bir tanesi peroksinitrit oluşumu ve eksitotoksitedir. Nitrik Oksit, vasküler sistemde özellikle Merkezi Sinir Sistemine ait vasküler yataktan eksprese edilen endotel kökenli, kısa süreli ve hızlı bir etki oluşturabilen vazodilatatör ajandır. Bu ajanın üretiminden endotel kökenli e-NOS (Endotel kökenli Nitrik Oksit Sentaz) enzimi sorumlu olmakla birlikte iskemi sonucunda meydana gelen i-NOS (İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz) enzimi ikinci bir form olarak ortaya çıkmaktadır. Vazodilatasyon sonucu kollateral akım miktarının artırılması için meydana gelen bu reaksiyon, Nitrik oksit'in iskemiye bağlı olarak oluşan ve serbest radikallerden biri olan Süperoksit'le (O_2^-) birleşerek ağır derecede toksik bir madde Peroksinitritin ortaya çıkmasına sebep olur. Neticede bu durum dokuya faydadan çok zarar getirir (Demirci ve ark. 2004).

Dokulara yönelik olarak bu serbest oksijen gruplarının oluşturdukları zarar ve bu zararlar arasında en önemlilerinden biri olan lipid peroksidasyon olgusu, son yıllarda önem verilerek üzerinde durulan bir konu olmuştur. Hayati işlevler için zorunlu olan oksijen aynı zamanda serbest oksijen radikallerinin de oluşmasına yol açtığı için sonunda dokunun zehirlenmesine sebep olmaktadır. Yine bu radikaller pek çok hastalığın patojenitesinde, yangı olaylarında ve yaşlanma olgusunun açıklanmasında ortaya çıkmaktadır (Yarsan 1988).

Yapılan bu çalışma ile sağlıklı ve iskemi reperfüzyon oluşturulan erişkin, wistar albino türü dişi ratların ovaryumlarında Theranekron'un etkisi incelenerek insanlarda ve hayvanlarda bu alandaki eksikliklerin giderilmesi ve böylece literatür bilgilerine önemli katkılar sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memelilerde Dişi Genital Sistem

Memelilerde dişi genital sistemi (üreme sistem) oositin üretilmesi, her iki cinsiyete ait eşey hücrelerinin taşınarak fertilizasyonun sağlanması, gelişen embriyonun implantasyonu ve beslenmesi, hormonların doğru zamanda salgılanması ve doğumun meydana gelmesi gibi işlevleri olan bir sistemdir (Yakışık ve ark. 2005).

Dişi genital sistemi bilateral yerleşimli ovaryum, tuba uterina (ovidukt), uterus, serviks ve vaginayı içeren iç genital organlar ile vestibül, labiyumlar, klitoris ve vestibüle açılan bezlerden oluşan dış genital organlardan ibarettir (Girgin ve ark. 2008).

2.1.1. Ovaryumun Anatomisi

Memelilerde ovaryum parlak beyaz, genellikle pembemsi beyaz yahut grimtırak renktedir. Uzun, oval ya da badem şeklinde bir çift üreme organıdır. Kıvamı sert ve elastiktir (Dursun 2008). Ovaryum dişi eşey hücrelerini (oosit) yapar. Steroid yapısındaki dişi genital sistemini düzenleyen steroid yapıdaki hormonları oluşturarak salgılanmasını sağlar. Ovaryum fossa ovarii denilen çukurun içinde ve pelvis minörün dış duvarında yerleşim gösterir. Fossa ovarii, arkada ureter ve arteria iliakainterna, önde arteria umbilicalis ile çevrelenmiştir (Parıltı 2011).

Ovaryumun margo mesovaricus ve margo liber olmak üzere iki kenarı, extramitas uterina ve tubaria denilen iki ucu, facies lateralis, facies medialis olarak isimlendirilen iki yüzü vardır (Dursun 2008).

Facies medialis ovaryumun tuba uterina ile örtülü olan kısmıdır. Tuba uterina'nın infundibulum parçasıyla ovaryumun arka kısmı komşudur. Facies medialis, pelvis boşluğuna bakar. İnce bağırsak (intestinum tenue) ve sigmoid kolonla (colon

sigmoideum) komşulukları vardır. Facies lateralis ovaryumun pelvis duvarına bakan yüzüdür. Parietal periton (peritoneum parietale) aracılığıyla facies lateralis, fossa ovarica denilen çukurcuğa yerleşmiştir (Küçüköglü 2011).

Margo liber bursa ovarica içerisinde bulunur. Yönü normal durumda aşağıya veya öne aşağıya doğrudur. Margo mesovaricus dışbükey bir kenardır. Mezovariumun yapıştığı kenardır. Normal durumda yönü yukarı yahut yukarı ve geriye doğrudur. Ovaryuma ait damar ve sinirler bu kenardan organa girerler (Dursun 2008).

İnsanda ovaryumlar bir çift pelvik organ olarak bulunur. Erişkinde ovaryumlar oval şekilli, yaklaşık olarak 3-5 x 1,5-3 x 0,6-1,5 cm ve 5-8 gr ağırlığındadır. Broad ligamentinin arkasında rektumun önünde pelvisin lateral duvarına yakın olarak uterusun her iki yanında yer alır. Bu iki ovaryumda anterior yüzleri tarafından broad ligamentinin arka yüzüne iki katlı periton kıvrımı (mezoovaryum) ile asılırlar. Ayrıca medial bölgelerinden infundibulopelvik ligament ile lateral pelvis duvarına uteroovaryan ligament ile uterusun kornusuna bağlanırlar (Clement 2002).

İfundibulopelvik ligament üzerinden ovaryan arter ovaryumun mezoovaryal sınır bölgesinde uterus arterinin ovaryan dalıyla anastomoz yaparak bu bölgeden çıkan on arterial kol ile ovaryumun hilusundan medullaya girer (Reeves 1971 ve Clement 2002).

Ovaryuma ait venler arterler ile birlikte hilusta bir araya gelerek pleksus oluştururlar ve buradan ovaryan venlere geçerler. Sağ taraftaki ovaryan ven inferior kaval vene drene olurken, sol taraftaki ovaryan ven renal vene geçiş yapar (Clement 2002).

Ovaryumun lenf damarlarının esas kökeni foliküllerin teka tabakalarıdır. Olgun folikülün granuloza tabakasında lenf damarları bulunmazken korpus luteumda oldukça yoğun olarak gözlenir. Ovaryumun lenf damarları kan damarlarından ayrı olarak stromada ilerler ve hilusta kan damarları yakınında pleksus meydana getirir. Mezoovaryuma giren 4 ile 8 efferent lenf damarı tuba uterina ve uterustan bölgeye gelen kollarla subovaryan pleksusu oluştururlar. Bu pleksustan çıkan kollar üst paraaortik lenf düğümlerine, böbreğin alt polü hizasında drene olurlar (Reeves 1971 ve Clement 2002).

2.1.2. Ovaryumun Embriyolojisi

Gonadlar dahil olmak üzere iç üreme organları ve bunların akıtıcı kanalları intermedier mezodermin ürogenital plak'ından köken alırlar (Yakışık ve ark. 2005). Bu bölgedeki coelom epitelinde sağlı sollu iki kabartı meydana gelir. Crista genitalis adını alan bu kabartılar ovaryumun çatısını oluştururlar. Ancak cinsiyet hücrelerinden yoksundurlar. Çünkü cinsiyet hücreleri kökeninin bu bölgeden değil, bağırsak epitelinden alırlar (Hassa ve Aştı 2010).

Primordiyal germ hücrelerinin gonad taslaklarına göçü ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır.

1. Bazı memeli hayvan ve insanlarda; primordiyal germ hücreleri bağırsak endoderminden gelişerek, dorsal mezenteryum yolu ile gonadlara gelir ve en son cinsiyet hücrelerini oluştururlar.

2. Memeli hayvalarda, germ hücreleri ilk olarak somitogenezisin başladığı anda, vitellus kesesi endodermi ve komşu şiplahnik mezodermden görülmüştür. Primordiyal germ hücrelerinin alkalın fosfataz ve glikojen yönünden zengin olduğu belirlenmiştir. Bu hücreler ön midenin dorsal mezenteryumuna dorsal yönde ve gonad oluşum sahasına doğru ameboid hareketlerle gelir. Gonadı örten sölom epitelini aktive ederek, en son cinsiyet hücrelerinin oluşmasını sağlar (Yakışık ve ark. 2005).

Primordiyal germ hücrelerini primitif gonadlara ulaşmasından hemen önce ve ulaşması sırasında genital sırtın epitelini proliferer olur ve epitel hücreleri altlarındaki mezenşimin içine gömülürler. Bunlar burada primitif cinsiyet kordonları denilen irregüler şekilli kordonları oluştururlar. Bu dönemde erkek veya dişi gonadların birbirinden ayırt edilmesi mümkün değildir. Bu devredeki gonad farklılaşmamış gonad olarak bilinir. Gonadların ovaryuma farklılaşmasında primordiyal germ hücrelerinin indükleyici etkisi vardır (Sadler 2005).

Dişide epitelyal gonadal kordonlar, merkezinde bir ya da daha fazla germ hücresi olan folikül olarak adlandırılan hücre kümesine sahiptir. Hücre kümeleri gonadın periferinde kortikal bölgede yerleşmiştir. Dış yüzeyini mezotel hücreleri örter. Tunika albuginea tabakası gelişmemiştir. Medulla kısmını kan donanımını sağlayan kan damarları doldurur. Genital kıvrım bölgesine gelen oogoniumların birkaçı mayozun profaz evresine girerken çoğunluğu mitotik olarak bölünmeye devam eder. Mitoz fetal

dönem ve doğumdan sonra da çok kısa bir süre devam eder. Primer oositler, puberteye kadar birinci mayozun profaz evresinde kalırlar (Yakışık ve ark. 2005).

Folikül epitellerinin mezenşimal kökenli olduğu ya da primer seks kordonlarından köken aldığı bildirilmektedir. Foliküllerin farklı hücre tiplerinden gelişmesi olgun folikül hücrelerindeki fonksiyonel farklılığı açıklayabilir. Gelişim süresince canlıdakinden daha fazla oogonyum üretilir (Özfiliz ve ark. 2007).

Memelilerde paramezonefrik duktus, dişi embriyoda uterus tüpleri, kornu uteri, korpus uteri, serviks ve vaginanın bir kısmını oluşturur. Ürogenital sinus ve mezonefrik duktus vaginayı, ürogenital sinusun kaodal kısmı da vestibulu meydana getirir. Dişi memeli embriyolarında ürogenital deliği sınırlandıran ürogenital kıvrımlar vulva dudakları ya da labiumları oluştururken, vestibulun tabanından gelişen tuberkül klitorisi meydana getirir (Noden ve Lahunta 1985).

2.1.3. Ovaryumun Histolojisi

Ovaryum eşey hücrelerini meydana getiren, salgıladığı hormonlarla dişi genital sisteminin diğer organları üzerinde de etkili olan ve genital siklusu düzenleyen bir organdır (Tanyolaç 1999).

Ovaryumlar oositleri, çeşitli gelişim evrelerindeki foliküller, granuloza hücreleri, teka folikül hücreleri ve çeşitli evrelerdeki korpus luteum hücreleri içeren korteks bölümü ile bağdokusu kan damarları ve sinirler içeren medulla bölümünden oluşur (Ackermann ve ark. 2006). Kan damarlarının bol ve yaygın oluşu nedeniyle medulaya zona vaskuloza da denir. Korteks ise organın fonksiyonel bölümüdür. Bu nedenle zona parenşimatoza olarak da adlandırılır (Tanyolaç 1999).

Ovaryumların yüzeyleri kübik epitelle örtülüdür. Bu epitele germinatif epitel adı verilir. Germinatif epitelin hemen altında, tunika albuginea olarak adlandırılan ve ovaryuma beyazımsı renk veren bir bağ dokusu katmanı yer alır. Bu katmanın altında ise oosit taşıyan çok sayıda ovaryum foliküllerinin olduğu kortikal bir bölge vardır. Foliküller, bu bölgenin bağ dokusu (stroma) içinde gömülü halde bulunurlar. Organın stroması tipik iğ biçiminde fibroblastlar içerir ve bu fibroblastlar hormonal uyarılara diğer organların fibroblastlarından farklı yanıt verir (Junqueira ve Carneiro 2006).

Bir ovaryum folikülü bir oosit ve onu çevreleyen en az bir veya daha fazla sayıdaki granuloza ya da folikül hücreleri katmanından oluşur (Aktar 2012).

Korteks

Organın dış ve işlevsel bölümüdür. Çeşitli gelişim aşamalarındaki ovaryum folikülleri ve korpus luteum görülür. Korteks stromasında kollajen, elastik lifler ve lif ağları ile ince uzun mekik şeklinde stroma hücreleri bulunur. Stroma hücreleri hormon salgılayan teka interna hücrelerine dönüşebilen hücrelerdir (Bozoğlu 2013). Foliküllerin içinde gömülü olduğu stromada düz kas lifleri de bulunur. Korteks ve medulla arasındaki sınır belirgin değildir (Yıldız 2009).

Primordiyal Foliküller

Oosit 1 ve çevresini kuşatan tek katlı yassı epitel hücrelerinin oluşturduğu foliküldür. Puberteye kadar bu tip foliküller korteksi doldurur. Puberte ile birlikte hipofizden salgılanan FSH (Folikül Stimüle Hormon) hormonunun etkisiyle bu foliküller gelişmeye başlar (Yakışık ve ark. 2005).

Primer Foliküller

Primordiyal foliküllerin gelişimi ile ortaya çıkan foliküllerdir. Folikül epitelleri tek katlı kübiktir, giderek prizmatikleşir (Özfiliz 2007).

Preantral Folikül

Folikül hücreleri çoğalarak çok katlı folikül epitelini ya da diğer adıyla granuloza tabakasını meydana getirirler. Bu hücreler birbirleriyle “gap junctionlar” aracılığıyla haberleşirler. Bu durumdaki folikül, preantral foliküldür. Oositler zona pellusida adı verilen amorf ve kalın bir örtü ile çevrilidirler ve bu katman en az üç farklı

glikoprotein içerir. Foliküller, granuloza hücrelerinin boyut ve sayıca artmasıyla büyürler ve kortikal bölgenin daha alt bölgelerine göç ederler (Aktar 2012).

Sekonder ya da Antral Folikül

Primer folikülün boyutları arttıkça, komşu stromal yapı (bağ dokusu) bir kapsüle (teka folikülü) dönüşür. Teka folikülü kısa sürede iki tabakaya ayrılır; içteki damardan zengin bez yapısındaki tabaka teka interna, dıştaki kapsül benzeri tabaka teka eksterna'dır. Teka hücrelerinin folikül gelişimi sırasında beslenmeyi sağlamak için teka internadaki anjiogenezisi uyaran kan damarı büyütmeye yardımcı faktörleri ürettikleri düşünülmektedir (Moore ve Persaud 2002). Teka internaya ait hücreler steroid hormon üreten hücrelere benzer ultrastrüktürel bir yapı gösterirler, bol miktarda agranüler endoplazmik retikulum, tubular kristaya sahip mitokondriyonlar ve çok sayıda lipid damlacıkları içerir. Ayrıca proöstrus, östrus ile erken gerileme döneminde sayıca oldukça fazladır. Hücreler arasında kan ve lenf kapiller ağı vardır. Bu özellik sadece teka internada mevcut olup granuloza hücrelerinde yoktur (Girgin ve ark. 2008).

Foliküler hücreler arasında küçük hücreler arası boşluklar (Call-Exner cisimleri) görülür. Bu aralıklar foliküler sıvı içerir ve daha sonra birleşerek daha büyük bir boşluk olan antrumu yapar. Antrumun oluşması, foliküler hücrelerin primer oosite göre yeniden düzenlenmesine neden olur (Abraham ve Kierszenbaum 2006). Bu foliküller artık sekonder ya da antral folikül olarak adlandırılır. Folikül hücreleri arasında folikül sıvısı (likör folikülü) toplanmaya başlar. Folikül sıvısı plazma bileşenlerine ve folikül hücreleri tarafından salgılanan ürünleri içerir. Sıvıda glikozaminoglikanlar, steroid-bağlayıcı proteinler de dahil olmak üzere birkaç protein ve yüksek konsantrasyonda steroidler (progesteron, androjenler, östrojenler) bulunur (Junqueira ve Carneiro 2009).

Tersiyer Foliküller (Graaf folikülü)

Foliküler gelişim devam ettiği sürece antrum yarımay ya da C şeklinde tek bir boşluk halini alır, oosit antrum içinde küçük bir adacık görünümüne sahiptir. Bu aşamada oositi çok sıralı granuloza hücreleri sarar ve kumulus ovoforus olarak adlandırılır. Kumulus ovoforusun oosite yakın hücreleri prizmatiktir ve korona radyata

hücreleri olarak tanımlanır. Oositle korona radyata arasında zona pellusida vardır. Korona radyata spermatozoonun ovumu dölediği zamanda mevcut olup oviduktta da bir süre daha görülebilir (Girgin ve ark. 2008).

Primer oositler ilk mayoz bölünmelerine doğumdan önce başlasalar da profaz evresi puberte çağına kadar tamamlanamaz. Primer oosit puberte boyunca cinsel olgunluğa ve üreme siklusları başlayıncaya kadar profazda bekler (diktioten). Primer oositi çevreleyen foliküler hücrelerin mayoz bölünme sürecini durdurmak için oosit maturasyon inhibitörü adı verilen bir maddeyi salgıladıkları düşünülmektedir (Scott ve Hotgen 1990). Ovulasyondan sonra sekonder oositin çekirdeği ikinci mayoz bölünmeye başlar ama bölünme durduğunda sadece metafaza kadar ilerlemiştir. Şayet sekonder oositin içerisine bir sperm girerse ikinci mayoz bölünme tamamlanarak sitoplazmanın büyük bölümü döllenmiş oosite ya da olgun eşey hücresi ovuma geçer. İkinci polar cisimciği olarak adlandırılan diğer küçük ve işlevsiz hücre ise kısa sürede dejenere olur. Bu hücre atıldığında oositin olgunlaşmasını tamamlamış olur (Moore ve Persaud 2002).

Medulla

Medullar bölge zengin bir damar yatağı olan ve ovaryumun en iç kısmındaki gevsek bağ dokusu içerisinde bulunan bir alandır. Medullar bölgenin korteks bölgesinden ayırımı tam olarak yapılamaz (Junqueira ve Carneiro 2006).

Medulla, kollagen ve elastik iplikler yanında düz kas telleri de içerir. Bu bağ doku içinde yaygın kan damarları, lenf damarları ve sinir telleri demetleri bulunur. (Tanyolaç 1999).

2.1.4 Ovaryumun Fizyolojisi

Ovaryumlar, dişilerde eşey hücrelerinin üretilmesinden (gametogenesis) ve steroid tabiatındaki hormonların sentezlenip salgılanmasından (Steroidogenesis) sorumludurlar. Hipotalamus'tan nabızsal olarak 90 dakikalık aralıklarla salgılanan GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) hipofiz ön lobundan gonadotrop hormonların (FSH, LH) salgılanmasını denetler. Bu hormon yarılanma ömrü 2–4 dakika olan bir

dekapeptittir. Bunların ovaryumlara etkisiyle menstrual döngü içinde östrojen ve progesteron salgılanması ard arda gerçekleşir (Bozoğlu 2013).

Ovaryumdan salgılanan hormonlar ve görevleri:

1-Östrojen: Ovaryum foliküllerinin büyümesinde ve olgunlaşmasında görevlidir. Endometriyumu kalınlaştırmasının yanı sıra uterus salgısını, kan dolaşımını ve serviks uteri'nin müköz salgısını artırır. Tüm genital yolların epitel örtüsünü ve düz kaslarının büyümesini sağlar. Tuba uterinaların hareketini ve silya aktivitesini artırır. FSH salınımını bazı durumlarda azaltarak (negatif geri bildirim) bazı durumlarda ise artırarak etki gösterir (pozitif geri bildirim). Vagina epitelinin kornifiye edilmesinden sorumludur. Dış genital organları geliştirir ve dişiye has vücut biçiminin alınmasını sağlar. Deri yağ bezlerinin salgısını inceltmenin yanı sıra meme bezleri kanalları gelişiminden de sorumludur. Gen düzeyinde protein anabolizmasını uyarır. Hipotalamustaki ilgili nöronları etkileyerek cinsel isteği artırır (Bozoğlu 2013).

2-Progesteron: Endometriyum salgısını uyararak, uterus salgısını koyu, yapışkan hale getirir. Gebelikte uterus kaslarını büyütür, geliştirir. Tuba uterina ve uterus hareketlerini azaltır. Vagina epitelinin kornifiye olmasını azaltır, önler. Meme bez dokusunu büyütür ve meme bezleri üzerine prolaktin etkisini önler. Vücut sıcaklığını yükseltir (yaklaşık 0,5 °C). Hipotalamustan LH-RH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon), hipofiz bezinden LH salgılanmasını önler (negatif geri bildirim). Zigot implantasyonu için T lenfositleri baskılar ve fetüsü korumada immunsupresif etki gösterirler (Bozoğlu 2013).

Ovariyal Siklus

Ovaryumlardan olgun bir oositin oluşturularak atılması (ovulasyon), puberteden menopoza kadar devam eden kesintisiz süreçtir. İnsanda ilk ovulasyon menstrasyonunun 13-14. günlerinde gerçekleşen ve yaklaşık her 28 günde bir oositin atılmasıyla yinelenen bu olaylar “ovariyal siklus” olarak adlandırılır.

Ovariyal siklus 3 fazdan meydana gelir;

1- Foliküllerde gözlenen büyüme ve gelişiminin gerçekleştiği foliküler faz

2- Ovulasyon

3- Korpus luteumun oluşmasıyla başlayan ve foliküllerde durağan bir dönemin izlendiği luteal faz (Junqueira ve ark. 1993).

Foliküler faz: Olgun folikülün granuloza ve teka interna hücrelerinden salgılanan steroid hormonlar hipotalamo-hipofizyal sistemi etkileyerek gonadotrop hormon salgılanmasını düzenler. Döngünün ilk yarısında primer foliküllerin oluşumu gonadotrop hormonlardan bağımsızdır, ancak daha sonraki gelişme için FSH gereklidir. Foliküler evrenin başında artan FSH salınımı primer foliküllerin büyümesini uyarır, granuloza hücrelerinde FSH reseptörlerinin sayısını artırır. Bu etkiyle granuloza hücreleri çoğalır ve bu hücrelerde aromataz enzimi yapılır. LH reseptörleri teka interna hücrelerinde bulunur. Bu hücrelerde kolesterolden androjenler sentezlenerek salgılanır ve difüzyonla granuloza hücrelerine geçer, aromataz androjenleri östrojenlere dönüştürür. Östrojen teka internaya geçer ve burada bulunan kılcal damarlarla genel dolaşıma katılır. Yüksek östrojen düzeyi FSH'ı azaltırken, LH'ı artırır. Artan östrojenler doğrudan hipofizi etkiler ve dolaylı olarak da, GnRH sentezini baskılayarak FSH salgılanmasını kısıtlar. Östrojenler ovulasyon öncesi LH salgısının artmasını sağlar ve LH piki ovulasyonu başlatır (Bozoğlu 2013).

Ovulasyon: LH düzeyindeki artışa yanıt olarak granuloza hücreleri üzerindeki LH reseptörleri azalır ve granuloza hücrelerinde LH'ya yanıt olarak östrojen üretimi durur. Bu artış ile primer oositin birinci mayoz bölünmesi tutuklu kaldığı aşamadan harekete geçer. Bu olay LH artışından 12-24 saat sonra meydana gelir ve sekonder oosit ve birinci kutup cisimciğinin oluşumu ile sonlanır. Ovulasyon sırasında graaf folikülü ovaryum yüzeyinden dışarıya doğru, stigma denilen bir çıkıntı yapar. LH seviyesinin artmasına bağlı olarak uyarılan teka eksterna ve tunika albugineadaki proteolitik etkinlik, graaf folikülünün yırtılarak oositini dışarıya atmasını kolaylaştırır. Ovaryuma çok yaklaşmış haldeki ovidukta bu atılan oosit girer. Oosit burada döllenebilir. Döllene ovulasyon sonrasında ilk 24 saat içinde gerçekleşmezse oosit bozulur ve ortadan kaldırılır (Guyton 2001).

Luteal faz: Ovulasyondan sonra geriye kalan foliküler hücre tabakası kıvrımlı bir şekil alır ve hormon salgılayan korpus luteumun bir bölümünü oluşturur. Bu dönüşüm sırasında foliküle ait bazal membran parçalanır. Başlangıçta damardan yoksun olan granuloza hücre kümesi içinde kan damarları görülmeye başlanır. Antral boşluğa kan dolarak pıhtılaşır. Sonuçta korpus hemorajikum adı verilen geçici bir yapı meydana gelir. Takiben yeni oluşmuş olan kan damarları, kollagen iplikler, fibrin ve fibroblastlar bu oluşan pıhtı içerisine girerler. Granuloza hücreleri, granuloza lutein hücrelere dönüşüp, steroid sentezleyen hücre özelliği gösterirler. Bu özelliği kazandıktan sonra, FSH ve LH'ın uyarısına cevap olarak progesteron ve östrojen hormonlarını salgırlar. Teka interna hücreleri de teka lutein hücrelerine dönüşerek LH'ın uyarısına cevap olarak androstenedion ve progesteron hormonlarını üretirler (Guyton 2001).

Döllenme ve implantasyon gelişmediğinde korpus luteum sadece 14 gün işlevsel halde kalır ve bu durumda menstruasyon korpus luteumu adını alır. İnsan koryonik gonadotropini ve diğer lüteotropinlerin yokluğunda östrojen ve progesteronların salgılanması azalır ve ovulasyondan yaklaşık 10-12 gün sonra korpus luteum dejenere olmaya başlar. Bu olay luteal gerileme ya da luteoliz olarak da adlandırılır. Luteoliz boyunca korpus luteum gerilerken fonksiyonel ve yapısal birçok değişiklik meydana gelir. Meydana gelen esas fonksiyonel değişiklik luteal hücreler tarafından sentezlenen progesteronun azalmasıdır. Yapısal değişikliklerin başında programlı hücre ölümü yoluyla luteal doku ve hücrelerin bozulması yer alır. Dejenere olan korpus luteumda hücreler arasında hyalin materyalin birikmesiyle korpus albicans oluşur (Bozoğlu 2013).

2.2. İskemi Reperfüzyon

Gerek arterlerdeki gerekse venalardaki kan akım miktarının azalmasına bağlı olarak dokuların ve organların kansız kalması ve buna bağlı olarak oksijenden yoksun olması olarak tanımlanan iskemi, hücrelerdeki boşalan enerji depolarına toksik maddelerin birikmesine neden olarak hücrenin ölümüne yol açar (Şener ve Yeğen 2009). İlaç ya da cerrahi müdahalelerle dokulara yeniden kan akımının sağlanabilmesine ise reperfüzyon denir (Birincioğlu 2004). Ancak iskemik dokularda reperfüzyonu gerçekleştirmek, iskeminin tek başına dokuda meydana getirdiği hasardan daha fazla hasara sebebiyet vermektedir. İskemi ve ardından oluşturulan

reperfüzyon sürecinde görülen tüm bu zararlı etkilere iskemi reperfüzyon (İR) hasarı adı verilmektedir (Özkaya 2010).

İskemi ve reperfüzyon hasarı trombolitik tedavi, organ nakli, koroner anjio plasti ve kardiyo pulmoner bypass gibi çeşitli tıbbi ve cerrahi girişimler sırasında görülen potansiyel olarak ciddi bir sorundur. Bu durumda iskemi reperfüzyon hasarı sonucunda arteriyollerde endotel duvarında bozulma, kapillerlerde sıvı filtrasyonunda ve lökosit tıkanmalarında artma görülmektedir. Reperfüzyon sonrası ilk dönemde daha fazla oksijen radikali ancak daha az nitrik oksit üretildiği bildirilmiştir (Teke ve ark. 2008).

Adneksial torsiyon, vakaların %2,7'sinde akut karın ağrısı ile seyreden acil jinekolojik bir olgudur (Green ve ark. 2003). Adneksial torsiyon, akut jinekolojik vakaların nedenleri arasında 5. sırada gelir. Görülme sıklığı çoğunlukla üreme çağındaki kadınlarda olsa da, hem prepubertal hem de postmenapozal dönemde de görülebilir (Akalin 2014).

Adneksial torsiyon, genellikle ovaryumun, adneksin, nadir olarak da tek başına fallop tüpünün, tubaovaryen ve infundibulopelvik ligamentinin etrafında bir ya da daha fazla kez dönmesi olarak tanımlanır. İfundibulopelvik ligamenti içerisinde yer alan ovaryuma ait damarların torsiyonu ile meydana gelen lenfatik ve venöz blokaj, ovariyal parankimin hemorajik infarktı ve yoğun konjesyonu ile neticelenir. Bunu takiben arterlerde oluşan arteriyal blokaj ise hemorajik nekroza ve kangrene sebep olur ve böylece iskemi meydana gelir. Eğer iskemik ovaryum tedavi edilmezse, tüm adneks ve fallop tüpü nekroze olabilir. Bunu takiben adneksin kaybı şekillenebilir. Sonuçta fertilitate olumsuz yönde etkilenir. Nadir olarak bu torsiyon tipi peritonit ve pelvik tromboflebit gibi ciddi ölümcül komplikasyonlara da sebep olabilir (Akalin 2014).

Oksijen (O₂) hücrenin iş görebilmesi için zorunlu bir ihtiyaçtır. İskemiye bağlı olarak O₂, dokularda yeterli miktarda bulunamadığında hücrede disfonksiyon ve neticede hücre ölümüne sebep olan bir seri kimyasal olayları başlatır. Meydana gelen bu anaerobik ortamda oluşan laktik asitin giderek artması asidoza neden olarak hücredeki dengenin korunması için gerekli yüksek enerjili bağların azalmasına, enzim kinetiğinin değişmesine ve böylece enerjinin yetersiz kalmasına neden olur (Özkaya 2010).

İskemi neticesinde yeterli enerjinin sağlanamaması hücre zarında yer alan adenozin trifosfat (ATP) eşliğindeki Na⁺ /K⁺ pompasının çalışmamasına yol açar. Na⁺

ve Cl^- iyonları hücreye girerken, K^+ ise hücrenin dışına çıkar. İyonlarda görülen bu dengesizlik hücrede izoozmotik su birikimine neden olarak hücrelerde akut şişmelere yol açar. Anaerobik ortamda meydana gelen glikoliz sonucu asidoz oluşur ve CO_2 (karbondioksit) birikerek, karbonik asit (H_2CO_3) ile derinleşme oranını artırır. ATP eşliğinde işlev yapan diğer pompa ile de ekstrasellüler ve intrasellüler Ca^{+2} (kalsiyum) dengelenir. Hücre içi Ca^{+2} düzeyindeki artış sayesinde fosfolipazlar ile proteolitik enzimler aktive olurken fosfolipazların bu aktivasyonu araşidonik asitin meydana gelmesi ile sonuçlanır. Araşidonik asit sahip oldukları etkiyle direkt mitokondriyalara ait enzimleri inhibe eder ve bu şekilde serbest radikal oluşumunu arttırmaları (Özkaya 2010).

Reperfüzyon oluşumu ile iskemik dokulara kan akımı tekrar sağlanırken, bu dokulardaki enerji ihtiyacı giderilir ve zehirli metabolitlerin ortadan kaldırılması sağlanır (Özkaya 2010). Ancak bu yararlı etkilerin gerçekleşebilmesi için iskemi oluşan dokulara yeniden damarlarda kan akışının sağlanması gerekir. Buna rağmen iskemik dokuda yapılan reperfüzyonu takiben oluşan hasar, dokuda sadece iskemi ile oluşturulan hasara kıyasla çok daha büyük bir harabiyete yol açar (Şener ve Yeğen 2009).

Reperfüzyon hasarının meydana gelmesinde iki mekanizma rol oynar. Bunlardan birincisi serbest oksijen radikallerinin oluşması, ikincisi ise membranlardaki yağ asitlerinin Ca^{+2} eşliğinde hidrolitik enzim özelliğindeki fosfolipaz A_2 ile parçalanmasıdır. Reperfüzyon ile bir seri sitotoksik olaylar dizisi başlar. Bu sitotoksik olayların başlamasına neden olan faktörlerin başında SOR gelir. Reperfüzyon neticesinde dokuya kan ve O_2 gelerek dokularda iskemi boyunca birikmiş olan hipoksantin adı verilen metabolit atılmaya çalışılır. Ksantin oksidaz denilen enzim oksijenin etkisiyle aktive olarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu radikaller, SOD (süperoksit dismutaz) enzimi eşliğinde oksijen ve hidrojen peroksit'e çevrilir. Hidrojen peroksit de başka bir enzim çeşidi olan katalaz'ın varlığında su ve O_2 'e dönüşür. SOR' un miktarındaki artışa bağlı olarak başlayan lipid peroksidasyonu ve protein hasarı neticesinde hücre fonksiyonlarını kaybeder ve sonuçta doku nekrozu oluşur (Özkaya 2010).

Reperfüzyon sonucu oluşan hasarda en fazla zarar gören hücresel yapılar, nükleik asitler, proteinler, deoksiribonükleik asit molekülleri ve zar lipidleridir (Şener ve

Yeğen 2009). Lipid peroksidasyonun (LP) başlamasıyla birlikte serbest radikaller oluşmaya başlar ve böylece kısır döngü tetiklenir. Bu durum fosfolipaz A₂' nin aktive olmasına neden olur. Fosfolipaz A₂ de hasarın oluşmasında rol alan diğer bir mediyatördür. Bu enzim tarafından aktive edilen araşidonik asit, lisofosfolipaz, trombosit aktive edici faktör aracılığında devam eden lipid peroksidasyon olayı sonucunda pentan, Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS), malondialdehit (MDA) ve hidrokarbonlar açığa çıkarlar. Meydana gelen bu ürünler LP olgusunun ortaya konmasında kullanılan kimyasal maddelerdir (Özkaya 2010).

Reperfüzyon sırasında dokuları besleyen moleküler oksijenin miktarında artış ve reaktif oksijen türlerinde (ROS) büyük miktarlarda yükselme olduğu görülür. Aktif nötrofillerin toplanması ve superoxideanion, hydrogenperoxide, andhydroxyl radikalleri gibi ROS oluşumundaki artış, reperfüzyon sırasında gözlenen doku hasarlanmasının patogenezi olarak kabul edilir. Benzer olarak xanthineoxidase (XO) 'da ki artışın da iskemi ve reperfüzyonda gözlenen önemli bir patolojik bulgu olduğu bildirilmiştir. ROS'u oluşturan bu bileşenler hücre membranlarındaki, doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak hücrelerde hasara yol açmaktadırlar (Demirci ve ark. 2004).

Ovaryumun torsiyonu ve takiben yapılan detorsiyonu bu organda iskemi reperfüzyon hasarının oluşmasına neden olur. Bu hasarın önüne geçmek için tedavi amaçlı çeşitli antioksidan ve antiinflamatuvar içerikli ilaçlar denenmiştir (Akalin 2014).

2.3. Theranekron

Theranekron, "Tarentula cubensis" olarak bilinen, koyu kahve tüylü bir Küba tarantulasının zehrinden hazırlanan homeopatik bir ilaçtır. Bu türün ısırmasıyla vücuda geçen zehir, dökülmelerle birlikte nekrotik lezyonlara hatta çocuklarda sistemik etkilerle birlikte ölümlere yol açtığı bildirilmiştir (Richardson-Boedler 2002). Zehrin bu kadar kötü etkileri olmasına karşın bu zehirden hazırlanan ve homeopatik bir ilaç olan Theranekron özellikle veteriner hekimlik alanında önemli ölçüde başarı sağlamış ilaçlardan biridir. Bu zehrin etki mekanizması tam olarak bilinemesi de, vücudun savunma mekanizmalarını uyardığı ve böylece proliferatif yangıların etkilerini azaltarak sağaltıma yardımcı olduğu bildirilmiştir (Dolapçioğlu ve ark. 2013). Peptid

yapısındaki bu madde epitelizasyonu hızlandırarak nekrotik dokuların iyileşmesini sağladığı özellikle köpeklerde meme tümörlerinin sınırlandırılmasında ve absorpsiyonunda, sığırlarda retentio secundarium olgularında, mavi dil hastalığı ile ilişkili oral lezyonlarda, ayak ve ağız hastalıklarında antiflojistik, demarkatif (sağlıklı ve hasta yapıların hücresel düzeyde birbirinden ayrılması) ve nekrotizan etkileri arttırabildiği bildirilmiştir (Gürbulak ve ark. 2014). Bunun yanı sıra Theranekron yanık, kangren, septisemi ve toksemi gibi olgularda da tedavi amaçla kullanılabilir (Richardson-Boedler 2002). Ayrıca genital mikrobiyal hastalıklar, uterus involusyonu ve kutanoz papillomatöz hastalıklarda tedavi edici özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Adib Hashemi ve ark. 2016).

2.4. Biyokimyasal Parametreler

2.4.1. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik Oksit, endotel kökenli, son derece hızlı ve kısa süreli etkiye sahip, tüm damar ağında özellikle de Merkezi Sinir Sistemi gibi yüksek reaktivite gösteren dokuların vasküler yatağından elde edilen damar genişletici bir ajandır (Demirci ve ark. 2004). NOS enzimi aracılığı ile L-arginin'den nitrik oksit sentezlenir. Nitrik oksiti sentezleyen enzimler 3 ana gruba ayrılır:

1. Endotelyal NOS (e-NOS),
2. Nöronal NOS (n-NOS)
3. İndüklenebilir NOS (i-NOS)

Normal fizyolojik koşullarda n-NOS ve e-NOS etkisiyle sentezlenen NO'ya ihtiyaç vardır. Patolojik dokularda ise i-NOS enzimi yoğun olarak NO sentezlenmesine neden olur. Bu yoğunluk zarar verici etkiye neden olabilir. Bazı oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen ürünlerin i-NOS immuno reaktivitesini arttırarak fazla miktarda NO oluşumuna neden olduğu bildirilmektedir. i-NOS immuno reaktivitesinin artışına bağlı olarak oluşan nitrik oksitin peroksinitrit anyonlarını oluşturmak üzere süperoksit radikalleri ile tepkimeye girdiği ve böylece lipid peroksidasyonunu oluşturduğu bildirilmiştir (Aydoğdu ve ark. 2007). Bununla birlikte vazodilatasyonla kollateral akım miktarının

arttırılması amaçlanan bu reaksiyonun, NO'nun iskemiye bağılı olarak ortaya çıkan Süperoksit'le (O_2^-) birleşmesi ve neticesinde son derece toksik bir metabolit olan Peroksinitrit' in oluşmasına neden olduğu için faydadan ziyade zarar getirdiği de rapor edilmiştir (Demirci ve ark. 2004).

Yüksek oranda nitrik oksit üretebilen başlıca hücreler mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofillerdir. i-NOS tarafından sentezlenen NO, bulunduğu dokuda spesifik olmayan antimikrobiyal etki gösterir. Bu antimikrobiyal etkisinin sepsis, multiple skleroz, astım, tüberküloz, doku reddi ve romatoid artrit gibi çeşitli hastalıklarda arttığı gözlenmiştir (Ergönül ve Kontaş Aşkar 2009).

Foliküllerin antral boşluğunda yer alan sıvının içeriği biyokimyasal olarak incelendiğinde, bu sıvının oosit kalitesine, folikülün çeşitli gelişim aşamasındaki hücrelerin fonksiyonuna ve foliküllerin bu dönemlerdeki fizyolojilerine göre değiştiği bildirilmiştir (Çelik ve ark. 2006). Bunların dışında ovaryumda parankimde bulunan yapıların metabolizması sonucunda reaktif oksijen türleri (ROS) olarak da adlandırılan serbest radikaller meydana gelmektedir. Oluşan bu radikallerin foliküllerin fizyolojisinde önemli görevleri vardır (Agarwal ve ark. 2005). Serbest radikallerden biri olan NO, intraovarian aracı olarak ovaryumda görev alan alır. (Yamauchi ve ark. 1997). Chen ve ark. (2001) nitrik oksit/nitrik oksit sentaz (NO/NOS) sisteminin oosit maturasyonu, folikülogenez, steroid sentezi ve ovulasyon gibi olayların ovaryumda şekillenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir. Ayrıca NO hem ovulatör akyuvar dağılımı üzerinde gösterdiği etki hem de vazodilatatör etkisi ile gerek folikül rupturunun gerekse ovulasyonun oluşturulmasında çok önemli bir fonksiyona sahiptir. Bununla birlikte gonadotropinlerin kontrolünde olan kan- folikül bariyerinin fonksiyonunun gerçekleştirilmesinde de görev alır (Çelik ve ark. 2006). Kontrol altında tutulması gereken diğer bir olgu serbest radikallerin yoğunluğudur. Yoğunluk çok fazla olup denge bozulduğunda lipid peroksidasyonu artar ve bu durum nükleik asit ve protein gibi hücresel yapıların zarar görmesine neden olur. Gerek ovaryum dokusunda gerekse folikül sıvısında ROS'lar tarafından oluşturulan bu zararlı etkileri önlemek veya azaltmak için antioksidanlar görev alır (Agarwal ve ark. 2005). Antioksidanlar bölgesel oksijen yoğunluğunu azaltmak suretiyle ROS'u yok etmeye çalışırlar. Folikül sıvısında yer alan antioksidanların başlıcaları katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), glutation peroxidase (Fujii ve ark. 2005) ile β -karoten ve vitamin A' dır (Ikeda ve ark. 2005).

2.4.2. Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidasyonu gerek MDA gibi aldehitleri sentezleyerek hücre bileşenlerinde gerekse hücre zarında hasar oluşturan tehlikeli bir zincir reaksiyondur. Hücreleri çevreleyen membranlar ile hücredeki organeller, oldukça yoğun doymamış yağ asitleri içerirler. Oksijen molekülünün özellikle hücre zarındaki doymamış yağ asitlerine yönelik affinitesi yüksektir. Bu yağ asitlerinde bulunan çift bağlara oksijen bağlanır ve böylece reaktif oksijen türleri meydana gelir. Bunlar kontrol dışı sentezlendiğinde hücre zarında bulunan sterol, glikolipid, fosfolipid ve gliserid bileşiklerinin yapısında var olan yağ asitleri, aldehitler (örneğin MDA), alkoller, hidroksi yağ asitleri, peroksit, peroksinitritler (NO gibi), pentan ve etan gibi metabolitlere yıkımlanır ve buna bağlı olarak oksidatif hasar oluşur (Ergönül ve Kontaş Aşkar 2009). MDA'nın sebep olduğu bu etkiler bu aldehitin mutajenik, karsinojenik ve genotoksik olabileceğinin bir göstergesidir (Yıldız 2009).

Serbest oksijen radikallerinin dokularda oluşturabildikleri zarar ve bunlar arasında en önemli olan lipid peroksidasyon, özellikle son dönemlerde çok çalışılan bir konu olmuştur. Hayati işlevler için zorunlu olan O₂, reaktif oksijen türlerinin meydana gelmesine sebep olduğu için zehirleyici etki oluşturmakta ve birçok hastalığın patojenitesinde ayrıca yangı olaylarının açıklanmasında ve yaşlanma olgusunda da reaktif oksijen türleri ortaya çıkmaktadır (Yarsan 1988).

Ovaryumun torsiyonu ile hem kanda hem de dokuda SOR, MDA ve pek çok toksik metabolit ortaya çıkar. Bunlardan biri de MDA olup bu aldehitlerin miktarı, tiyobarbitürik asit adı verilen testi ile ölçülebilmekte ve bu test LP düzeylerinin tespit edilmesinde sık olarak kullanılmaktadır. MDA aldehiti toksik etkisini proteinlerin amino gruplarına, nükleik asitlere ya da fosfolipidlere bağlanmak suretiyle gösterir (Akalin 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyallerin Temini

Bu tez çalışmasında, Mustafa Kemal Üniversitesi bünyesindeki Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ile desteklenen 12241 nolu proje kapsamında, Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Ünitesinden sağlanan 38 adet 200-250 gram ağırlığındaki wistar albino türü dişi ratlar temin edildi. Histolojik ve biyokimyasal inceleme amaçlı ovaryumların ve kan örneklerinin alımı, Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Ünitesinde gerçekleşti. Histolojik analizler Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı çalışma laboratuvarında, biyokimyasal analizler ise Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı çalışma laboratuvarında yapıldı.

3.2. Grupların Oluşturulması

Yapılan bu tez ile sağlıklı ve iskemi reperfüzyon oluşturulan dişi ratların ovaryumlarında Theranekron'un etkisi incelenmiştir. Bu amaçla oluşturulan gruplar ve uygulanan işlemler aşağıda belirtildiği gibidir;

Hayvanların anestezisi altına alınması: Oluşturulan tüm gruplarda yapılan işlemlerden önce hayvanlara intramuscular (IM) ketamine hydrochloride'den 60 mg/kg (Ketalar; Eczacıbaşı, Pharmaceutical) ve xylazine hydrochloride'den 7 mg/kg (Rompun; Bayer Pharmaceutical) anestezisi uygulanmıştır (Lebovic ve ark 2004).

1. grup: Sağlıklı, erişkin ratlardan oluşan ve hiçbir işleme maruz bırakılmadan ovaryumları alınan kontrol grubu (n:8).

2. grup: Sağlıklı, erişkin ratlara Ketamin-xylazine anestezisi altında tek doz 0,3mg/kg subkutan Theranekron uygulandıktan 3 saat sonra ovaryumları alınan grup (Theranekron'un sağlıklı ratların ovaryumları üzerindeki etkisinin incelendiği grup) (n:10).

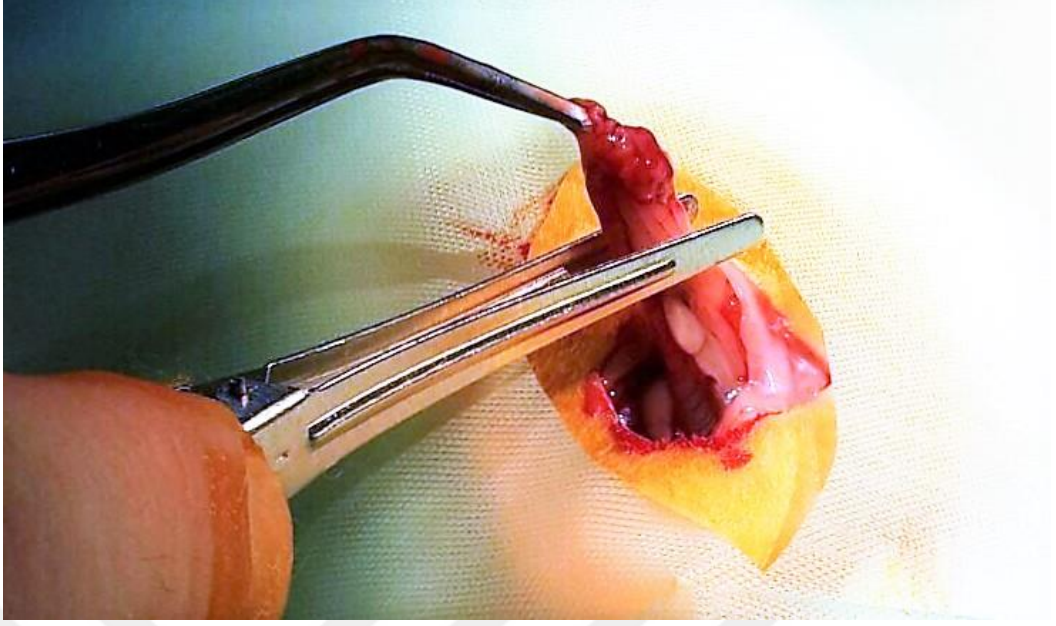
3. grup: Ketamin-xylasine anestezisi altında ratların ovaryumuna önce torsiyon, 3 saat sonra ise detorsiyon uygulanıp takip eden 3 saatin sonunda ovaryumları alınan grup (iskemik reperfüzyon oluşturulan grup) (n:10).

4.grup: Ketamin-xylasine anestezisi altında iskemi oluşturulduktan 2,5 saat sonra tek doz 0,3mg/kg subkutan theranekron uygulanan ve uygulamayı takiben yarım saat sonra reperfüzyon yapıp 3 saat sonra ovaryumları alınan grup (Theranekron'un oluşan dejenerasyon üzerine etkisinin incelendiği grup) (n:10).

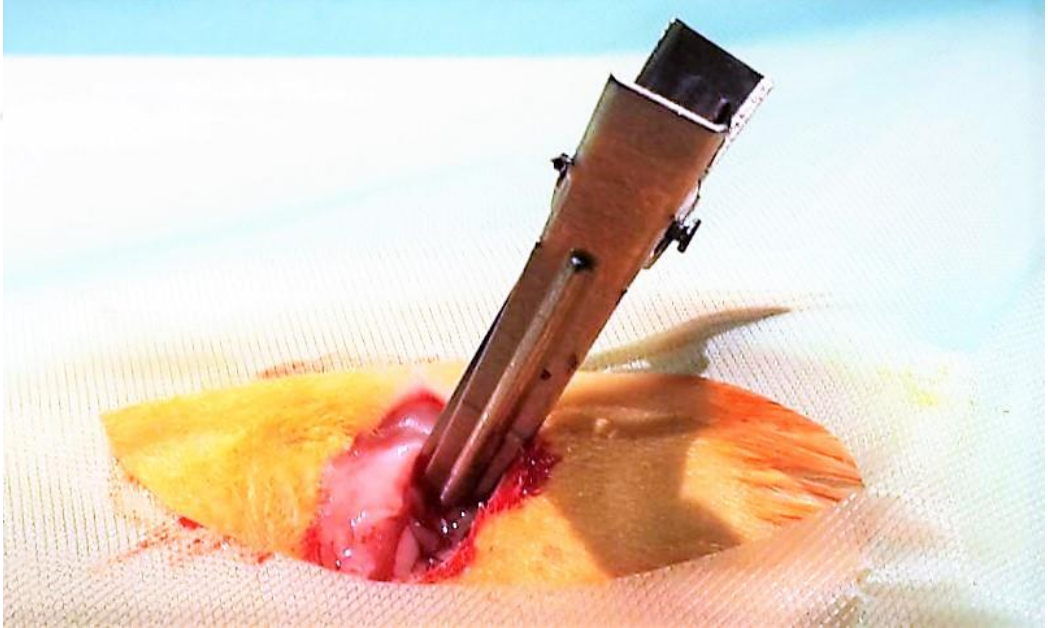
Histolojik inceleme amaçlı Clip Turcica (Hasçalık ve ark 2005) yöntemi ile iskemi oluşturulan ve reperfüzyon sonrası elde edilen doku örneklerinin yanı sıra operasyon esnasında biyokimyasal analizleri yapabilmek için intrakardiak kan örnekleri de alındı.



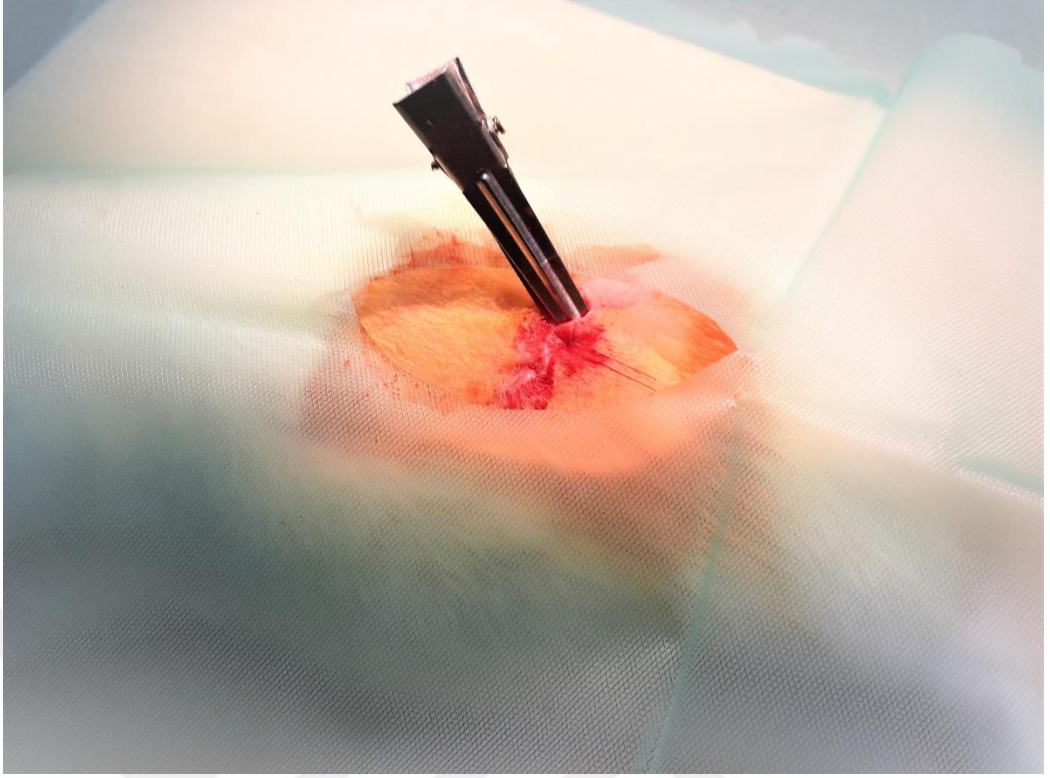
Şekil 3.2.1: Abdomenin açılarak ovaryumun izole edilmesi.



Şekil 3.2.2: Ovaryuma Clip Turcica'nın yerleştirilmesi



Şekil 3.2.3: Torsiyon uygulanan ovaryumun karın boşluğuna Clip Turcica ile birlikte yerleştirilmesi



Şekil 3.2.4: Clip'in karın boşluğuna girdiği delik hariç, kas ve deri dokusunun suture edilerek operasyon bölgesinin geçici kapatılması.

3.3. Histolojik Analiz

Alınan ovaryum dokularının histolojik açıdan incelenmesi amacıyla %10'luk Formol'de tespit edildi. 24 saatlik yıkama işleminin ardından dokular dereceli alkollerden geçirilerek xylol içinde saydamlaştırılıp parlatıldı. Son olarak dokuların parafine blokaj işlemi yapıldı. Parafine gömülen dokulardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler alındıktan sonra doku örneklerinin bir kısmına genel yapıyı ortaya koyabilmek için Crosman'ın modifiye üçlü boyama tekniği (Denk ve ark. 1989) uygulandı. Boyaması yapılan kesitlerin dehidrasyonları yapıp xylol ile parlatıldıktan sonra Entellan kullanılarak kapatıldı. Sonuçları değerlendirmek için kesitler CX21 Olympus binoküler mikroskoba bağlı Olympus sc100 kamera sistemi ve cellSens Entry bilgisayar görüntüleme sistemi kullanılarak fotoğrafları çekildi.

3.4. Biyokimyasal Analiz

Biyokimyasal analiz için alınan kan örneklerinde özellikle dejenerasyon olgularında miktarları artan NO ve MDA düzeyleri belirlenmiştir. Biyokimyasal analizler MKÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Bu amaçla kalpten alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere aktarılarak, 2000 rpm'de 10 dk +4⁰C'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve analiz edildi.

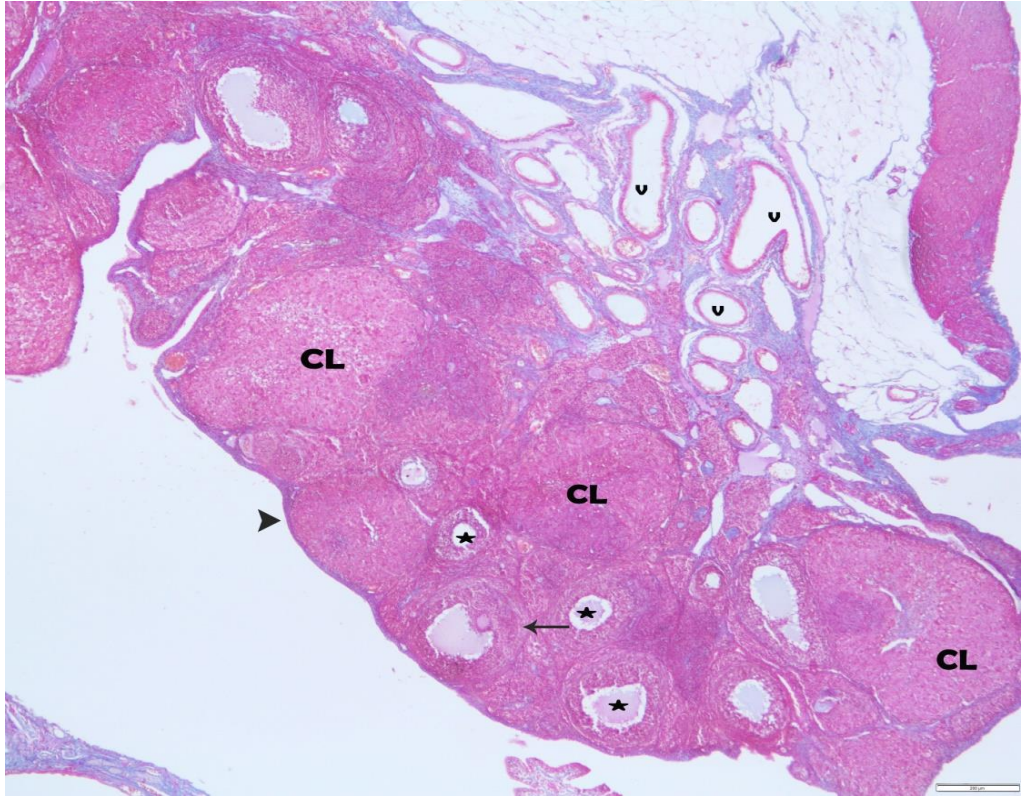
Plazmalarda NO düzeylerine bakabilmek için Nitrat/Nitrit Kalometrik Ölçüm kiti kullanıldı (Cayman Chemical /780001).

MDA düzeylerinin tayini ise spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. (1979) tarafından önerilen metoda göre yapıldı. Kan örneklerinde MDA tayini; aerobik şartlar altında ve pH: 3.5'te, bir saat süre ile doku homojenatının kaynar su banyosunda inkübe edilmesi sonucu, lipid peroksidasyonunda sekonder ürünü olan MDA ile TBA'nın (Tiyobarbiturik Asit) meydana getirdiği pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.

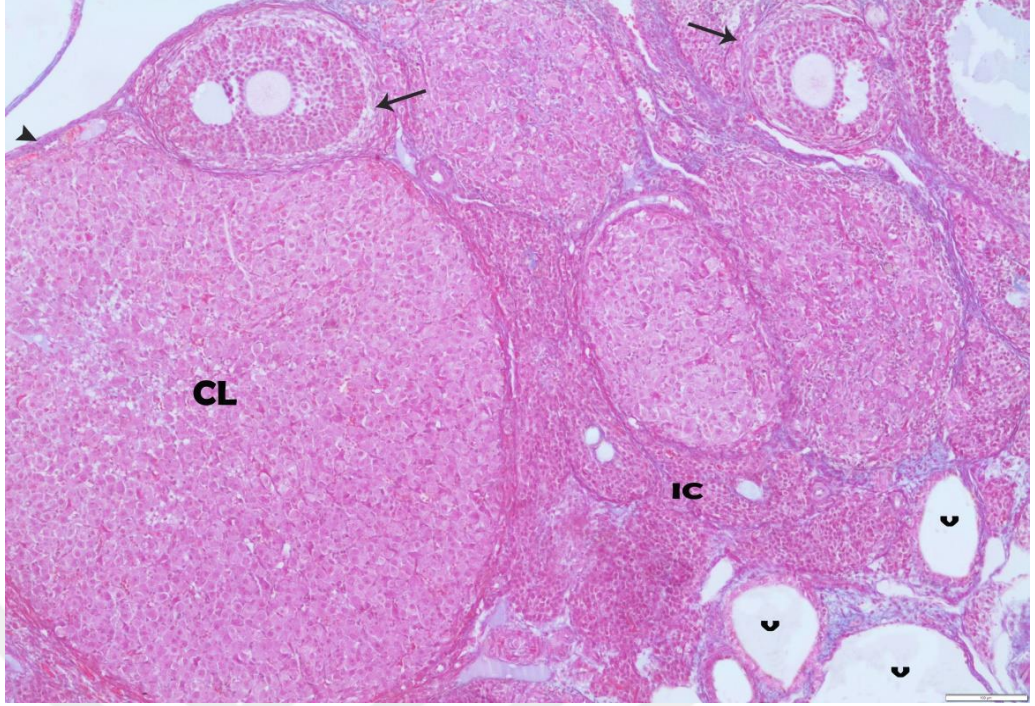
4. BULGULAR

4.1 Histolojik Bulgular

1. grup: Kontrol grubu olarak alınan ovaryum kesitlerinde, bu organa özgü histolojik yapılardan germinatif epitel, foliküller, korpus luteum ve medulla bölgesindeki damar yapıları belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 4.1.1, şekil 4.1.2, şekil 4.1.3).



Şekil 4.1.1: Kontrol grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, v: damar, *: Folikül, ok başı: germinatif epitel. Triple boya yöntemi, Bar: 200 µm.

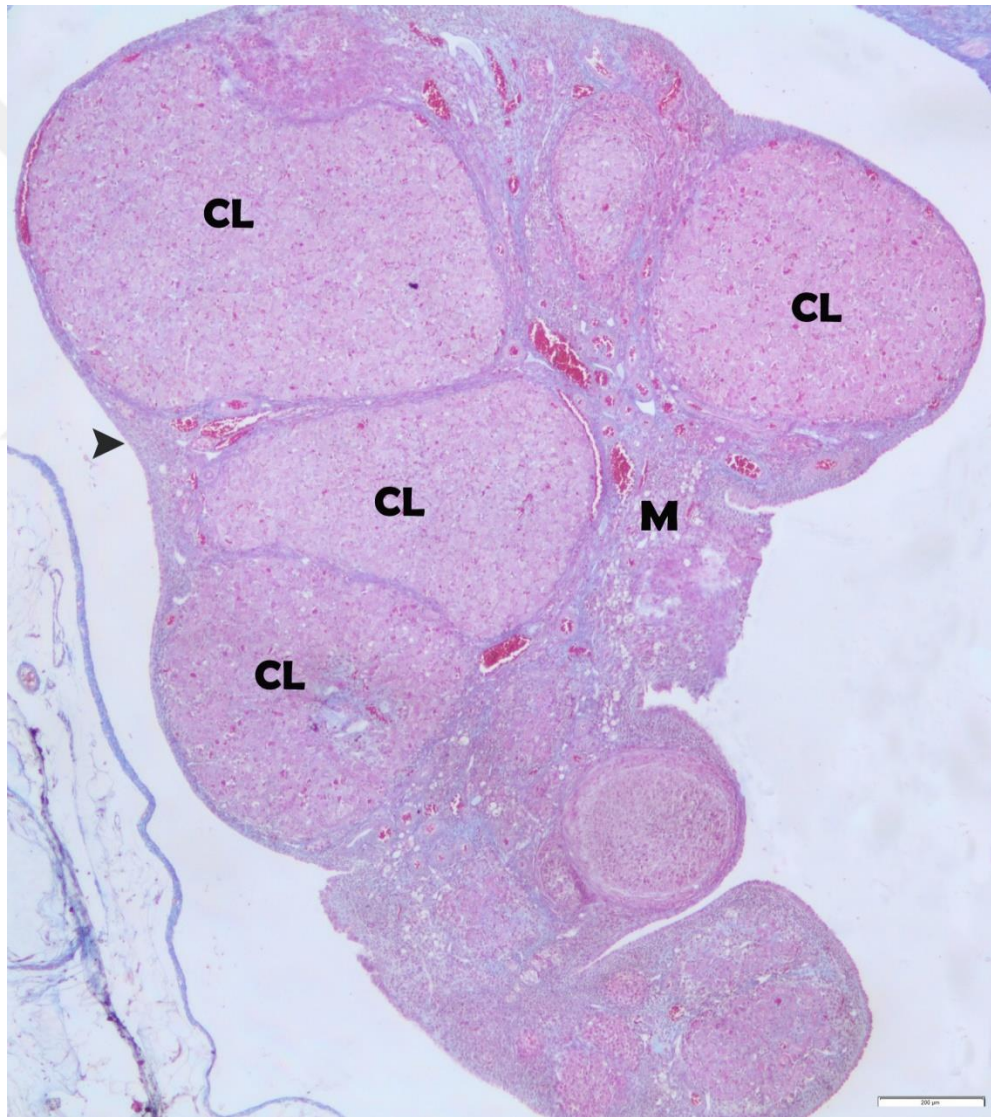


Şekil 4.1.2: Kontrol grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, v: damar, IC: İntersitsiyel hücreler, ok: Sekonder foliküller, ok başı: germinatif epitel. Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm.

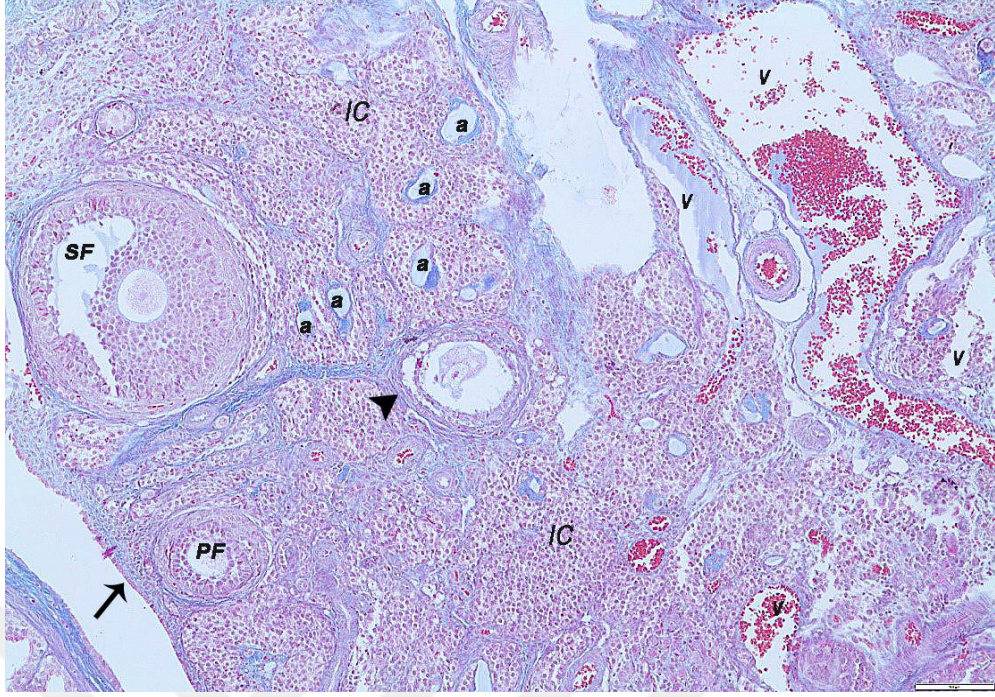


Şekil 4.1.3: Kontrol grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. IC: İntersitsiyel hücreler, ok: Sekonder foliküller, ok başı: germinatif epitel, GF: Graf Folikülü, a: Atretik folikül. Triple boya yöntemi. Bar: 50 µm.

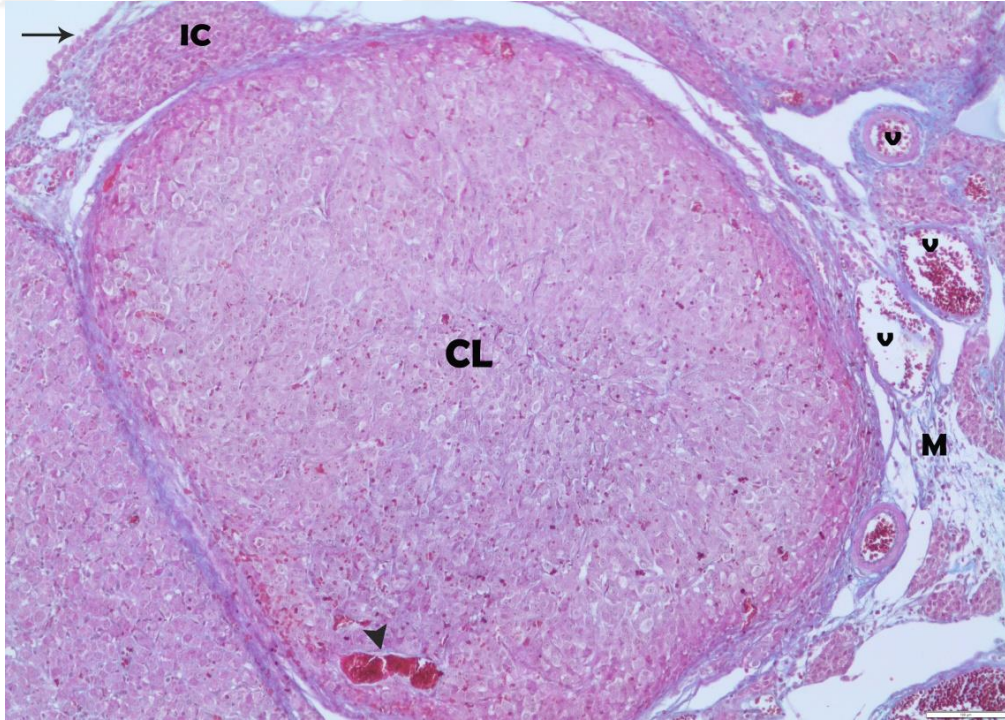
2.grup: Sadece Theranekron uygulanan grupta, dokuya panoromik olarak bakıldığında genel olarak doku bütünlüğünü koruduğu, germinatif epitel yapısının bozulmadan organı çevrelediği gözlemlendi (Şekil 4.1.4). Foliküllerde çok olmamakla birlikte dejeneratif değişiklikler görüldü. Ayrıca atretik folikül sayısında artış olduğu dikkat çekti (Şekil 4.1.5). Medulla bölgesinde ise damarlarda hiperemiye rastlandı. Korteks bölgesinde korpus luteumda fokal kanama alanları (hemoraji) ve korpus luteuma ait damarlarda hiperemi görüldü. İntersitital bölgedeki damarlarda şiddetli hiperemiye, yer yer kanama alanlarına ve ödematöz bölgelere rastlandı (Şekil 4.1.6).



Şekil 4.1.4: Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, M: Medulla, ok başı: germinatif epitel, Triple boya yöntemi. Bar: 200 µm

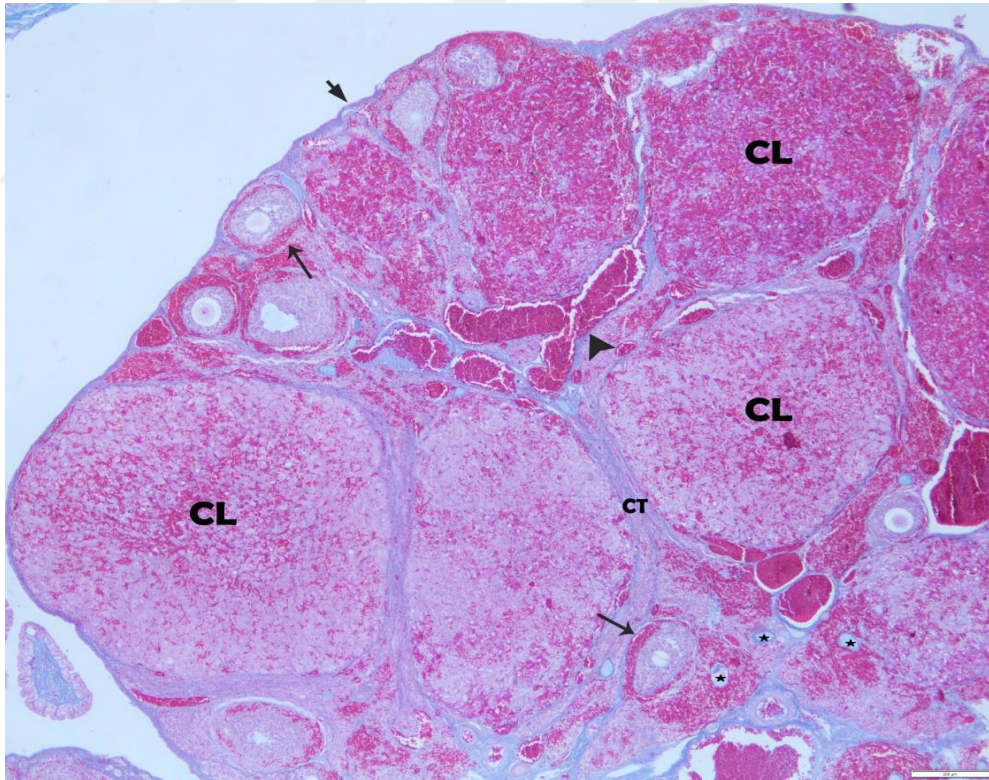


Şekil 4.1.5: Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. PF: Primer Folikül, SF: Sekonder Folikül, a: Atretik Folikül, ok başı: Folikül yapısında bozulma, IC: İntersitisyel hücreler, v: damar, ok: germinatif epitel. Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm.

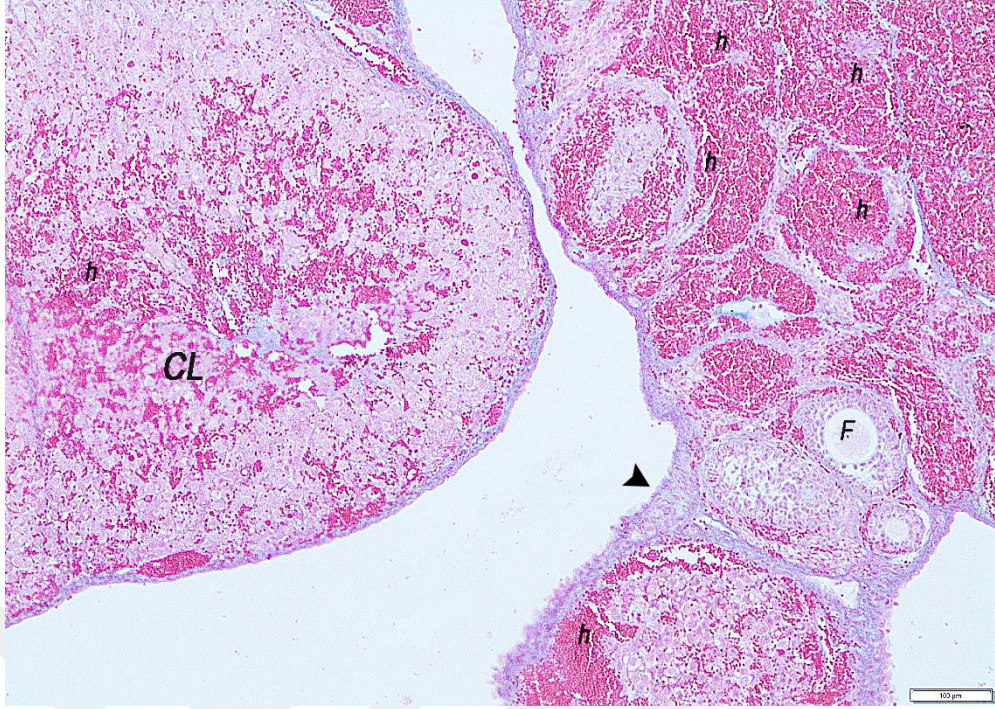


Şekil 4.1.6: Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, IC: İntersitisyel hücreler, M: Medulla, v: damar, ok başı: hemoraji, ok: germinatif epitel, Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm.

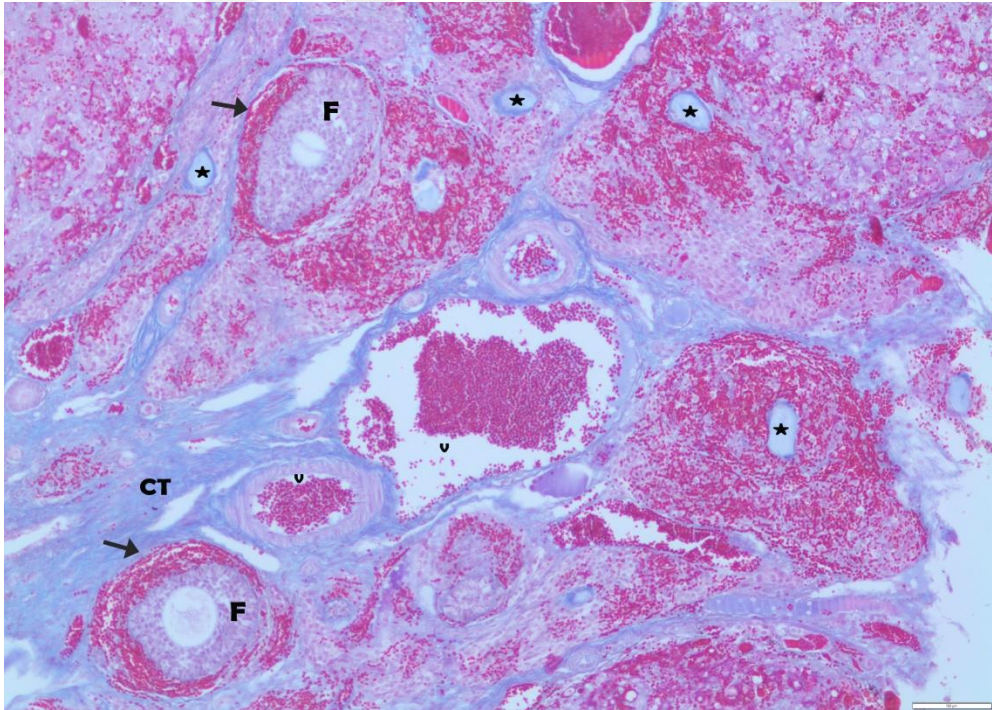
3. grup: Torsiyon ve Detorsiyon uygulanan grupta genel olarak kontrol grubuna göre, doku bütünlüğünde bir bozulmaya rastlanmadı (Şekil 4.1.7). Germinatif epitel yapısında ise Kontrol ve Theranekron grubundan farklı olarak yer yer bozulmalar meydana geldiği görüldü (Şekil 4.1.8). Bununla birlikte, medulla bölgesindeki damarlarda, kortekste yer alan foliküllerin çevresinde, İntersitisyel hücrelerin olduğu bölgelerde ve ayrıca korpus luteumların yapısında yoğun hiperemi ve hemoraji gözlemlendi (Şekil 4.1.7, şekil 4.1.8, şekil 4.1.9). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tıpkı Theranekron grubunda olduğu gibi atretik foliküllerin sayısındaki artış dikkat çekti. Ancak, folikül yapılarında Theranekron grubuna göre daha az dejeneratif değişiklikler olduğu tespit edildi. Ayrıca İntersitisyel bölgelerde bağ dokusu hücrelerinde kontrol grubuna göre belirgin bir artış görüldü. (Şekil 4.1.7 ve şekil 4.1.9).



Şekil 4.1.7: Torsiyon+Detorsiyon grubuna ait ratların ovariumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, CT: Connective Tissue (Bağdoku), ok başı: damardaki hemoraji, kısa ok: germinatif epitel, uzun ok: Teka folikülündeki hemoraji, *: Atretik folikül Triple boya yöntemi. Bar: 200 µm.

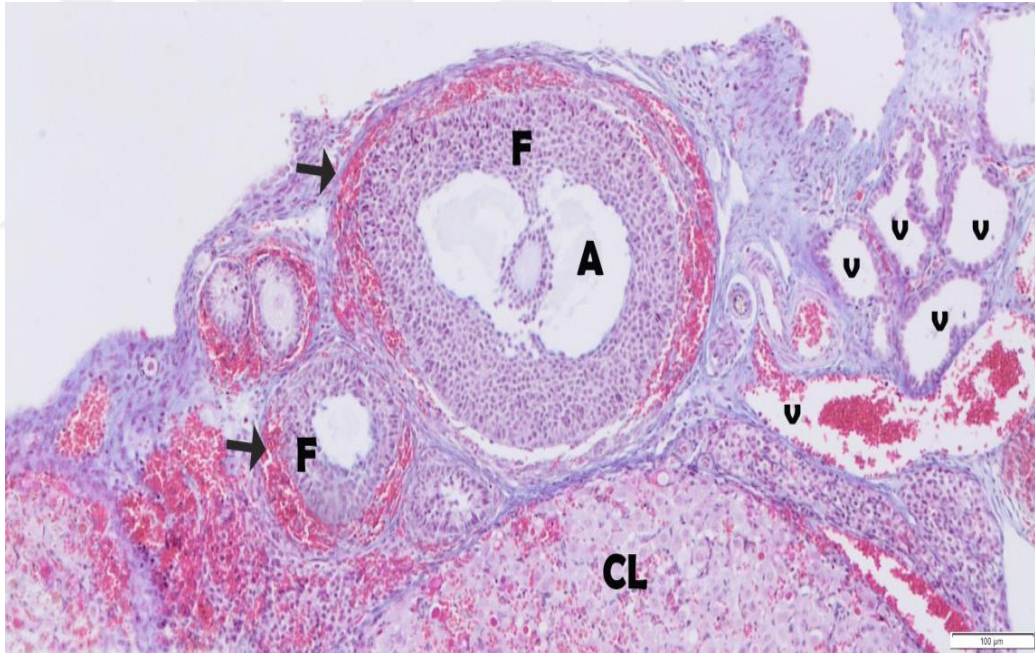


Şekil 4.1.8: Torsiyon+Detorsiyon grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. CL: Korpus Luteum, ok başı: germinatif epitel, h: hemoraji, F: Sekonder folikül Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm.

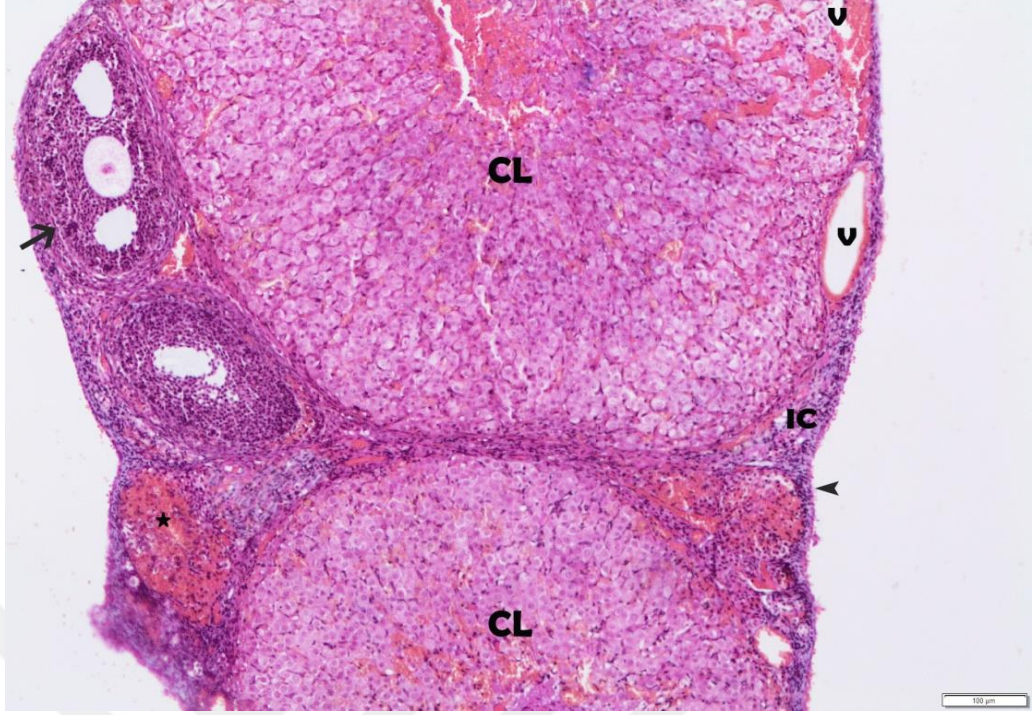


Şekil 4.1.9: Torsiyon+Detorsiyon grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. F: Folikül, CT: Connective Tissue (Bağdoku), v: damardaki hemoraji, ok: Teka folikülündeki hemoraji, *: Atretik folikül Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm.

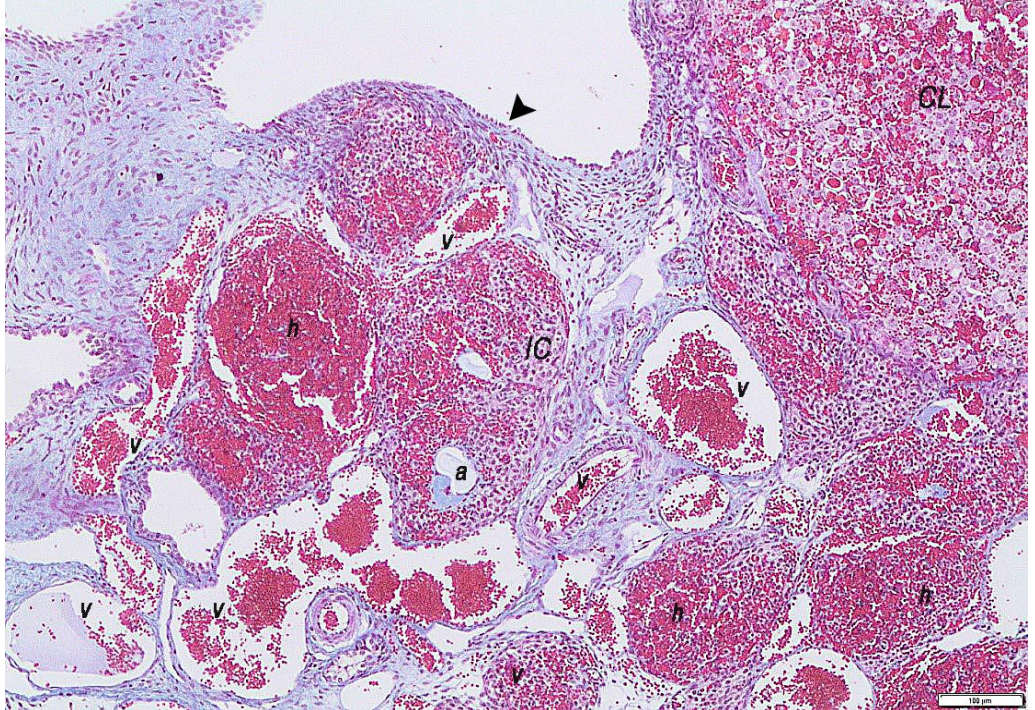
4. grup: Torsiyon detorsiyon uygulamasından sonra Theranekron verilen bu grupla Theranekron uygulanmayan 3. Grup karşılaştırıldığında, doku bütünlüğünün korunması açısından birbirine benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1.10, şekil 4.1.11). Yine bu iki grup karşılaştırıldığında daha az atretik folikül olduğu dikkat çekti (Şekil 4.1.12). Germinatif epitelin yapısında farklılığa rastlanmadı (Şekil 4.1.10, şekil 4.1.11, şekil 4.1.12). 3. Grupta belirtilen bölgelerden medulla hariç diğer bölgelerde çok olmamakla beraber hemorajide ve hiperemide azalma görüldü. Ancak medulla bölgesinde hiperemi yoğunluğunun aynı düzeyde olduğu dikkat çekti. Ayrıca 3. gruba göre çok belirgin olmamakla beraber dejeneratif değişimlerde ve İntersitisyel bölgelerdeki bağ doku miktarında azalmalar belirlendi. (Şekil 4.1.10, şekil 4.1.11, şekil 4.1.12).



Şekil 4.1.10: Torsiyon+Detorsiyon+Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. F: Sekonder Folikül, CL: Korpus Luteum, A: Antrum folikülü, v: damar, ok: Teka folikülündeki hemoraji, Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm.



Şekil 4.1.11: Torsiyon+Detorsiyon+Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. IC: İnterstisyel hücre, CL: Korpus Luteum, v: damar, ok başı: germinatif epitel, ok: Sekonder Folikülü, *: Hemoraji, Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm



Şekil 4.1.12: Torsiyon+Detorsiyon+Theranekron grubuna ait ratların ovaryumunun histolojik kesiti. IC: İnterstisyel hücre, CL: Korpus Luteum, h: hemoraji, v: damar, ok başı: germinatif epitel, a: Atretik folikül, Triple boya yöntemi. Bar: 100 µm.

4.2 Biyokimyasal Bulgular

1. grup: Kontrol grubu Nitrit/Nitrat ve MDA düzeyleri çizelge 1.de verilmiştir.

2. grup: Biyokimyasal analizler açısından incelendiğinde, kontrol grubuna göre, damar genişletici etkisi olan nitrit düzeylerindeki artışa bağlı ($p<0.05$) olarak nitrit+nitrat düzeyinin önemli düzeyde arttığı ($p<0.05$) gözlenmiştir. Aynı zamanda doku ve hücre hasarı hakkında bilgi veren MDA düzeyleri de kontrol gruba göre önemli düzeyde yükselmiştir($p<0.001$). Bu bulgular histolojik bulgular ile uyumlu görülmektedir.

3. grup: Nitrit düzeyleri ($p<0.05$) ve nitrit+nitrat düzeyi ($p<0.05$) ve nitrit/nitrat oranı kontrol gruba göre ($P>0.05$) yükselmiş ancak Theranekron grubu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. MDA düzeyleri Theranekron grubuna göre düşük ($p<0.001$) kontrol grubuna göre ise anlamlı bir değişim olmadığı belirlendi.

4. grup: Torsiyon/detorsiyon uygulaması sonrasında verilen Theranekron, 3. Gruba göre istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da nitrit/nitrat oranında düşme belirlenirken, MDA düzeylerinde yükselme tespit edildi. Yalnızca Theranekron uygulanan gruba göre ise daha düşük nitrit/nitrat oranı ve MDA düzeyleri görüldü ($p>0.05$).

Çizelge 4.2.1: Deney gruplarına ait plazma Nitrit, nitrat ve MDA düzeyleri (ORT±SH)

	Nitrat + Nitrit μM	Nitrit μM	Nitrat μM	Nitrit/Nitrat	MDA μM
Kontrol	48,01±4,47 ^a	10,73±3,26 ^a	37,28 ± 5,24	0,37±0,13	3,35±0,21 ^a
Theranekron	73,22±6,81 ^b	35,71±4,93 ^b	37,50 ± 3,68	1,20± 0,24	5,53±0,35 ^b
T+DT	77,79±7,30 ^b	30,40±6,75 ^b	47,40± 8,70	1,87±1,27	3,79±0,34 ^a
T+DT+Th	65,67±3,69 ^{ab} p=0,017	30,79±5,37 ^b p=0,012	34,87± 4,85 -	1,02±0,22 -	5,00±0,36 ^b p=0,000

5.TARTIŞMA

Theranechron, “Tarentula cubensis” olarak bilinen, koyu kahve tüylü bir Küba tarantulasının zehrinden hazırlanan homeopatik bir ilaçtır (Richardson Boedler 2002). Yapılan taramalarda özellikle veteriner hekimlikte kullanım alanı bulması nedeniyle Theranechron ile ilgili çalışmaların çiftlik hayvanları üzerinde yoğunlaştığı gözlenmiştir (Lotfollahzadeh ve ark. 2012, Gürbulak ve ark. 2014, Gönül ve ark. 2015). Bununla birlikte memeli hayvanlar arasında tavşan ve ratlarda da incelendiği grlmştir (Oryan ve ark. 2012, Karabacak ve ark. 2015, Adib Hashemi ve ark. 2016). Theranechron’un, özellikle endometriyum, ağız, ayak ve tırnak bölgelerindeki lezyonların tedavisinde kullanılan homeopatik bir ilaç olduğu bildirilmiştir (Stampa 1986, Oryan ve ark. 2012, Dolapcioglu 2013, Adib Hashemi ve ark. 2016). Ancak yapılan literatür taramasında Theranechron’un sağlıklı dokular üzerindeki etkisine yönelik herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada 2. grup ratların sağlıklı ovaryumlarına Theranechron uygulandığında kontrol grubuna göre doku bütünlüğünün bozulmadığı buna karşılık hemoraji ve hiperemi oluştuğu ve atretik folikül sayısında artışa neden olduğu gözlenmiştir. Biyokimyasal açıdan analiz edildiğinde Theranechron uygulamasının kontrol grubuna göre nitrit ve MDA seviyelerini önemli düzeyde ykselittiği belirlenmiştir.

Torsiyon, ovaryumun vasküler axis’i etrafında bir kısmının ya da tamamının dönmesi olarak tanımlanır (Parashar ve Uppal 2011). İnsanlarda ovaryum torsiyonu jinekolojik aciller içerisinde % 2.7 oranında görülmekte olup tanıda gecikmenin veya yanılmanın hastanın ovaryumunu kaybetmesine veya folikül rezervinin azalmasına neden olabileceğinden bahsedilmiştir (Kavak ve ark. 2014). Torsiyon olan dokuların detorsiyonu son yıllarda en çok tercih edilen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. (Yurtçu ve ark. 2015). Torsiyonlu adneksilerin detorsiyonunun, ovaryumların

reperfüzyonuna bağılı olarak sistemik ve lokal sonuçlara neden olabileceğı bildirilmiştir (Demirci ve ark. 2004).

Memelilerde RNT (Reaktif Nitrojen Türleri), nitrojen oksit sentetaz (NOS) katalizörlüğünde NO'den türeyen bileşiklerdir ve kronik hipoksik şartlarda düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Xiao 2001, Ignarro 2002). Biyolojik sistemlerde NO'in yarılanma ömrü 6-10 sn'dir ve hemen su, nitrat veya nitrite dönüşür. Detorsiyon sırasında büyük miktarda moleküler oksijen dokulara gelmekte ve ROS ve NO düzeyleri yükselmektedir. ROS ve RNT'leri DNA'da hasara ve lipid peroksidasyonunun artmasına neden olmaktadır (Grace 1994, Li ve Jackson 2002).

Çalışmada 3. gruptaki ratlara önce torsiyon, sonra detorsiyon uygulanarak iskemi reperfüzyon oluşturulmuş ve daha sonra ovaryumlar alınarak incelenmiştir. Oelsner ve ark. (1993) ovaryumlarda gözlenen torsiyonların venöz konjesyonlara, hemorajinin oluşmasına ve dokuda nekrozun meydana gelmesine sebep olduğunu bildirirken, Dugan ve ark. (2016) ovaryumlarda torsiyonun hemorajiye ve anemiye neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Çığışar ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada iskemi reperfüzyon oluşturdukları ovaryumda damarlarda yıkımlanmaların ve hemorajinin oluştuğunu ayrıca folikül yapılarında ve lüteal hücrelerde ölümlere rastlandığını bildirmişlerdir. Bostancı ve ark. (2016), iskemi oluşturdukları grupta ovaryumlarda ödem ve hemorajiye sebep olan damar genişlemeleri gözlemişlerdir. Reperfüzyon yaptıkları grupta ise İntersitisyel hücrelerde ve folikül yapılarında bozulmalar olduğunu, ayrıca yaygın vasküler konjesyonun, hemoraji ve ödemin görüldüğünden de bahsetmişlerdir. Başka bir çalışmada da Yurtçu ve ark. (2015), iskemi oluşturdukları grupta ödem, vasküler konjesyon, yoğun hemoraji ve folikül dejenerasyonu gördüklerini belirtirken, İskemi Reperfüzyon gruplarında ise bu bulgulardan farklı olarak hemorajinin orta düzeyde tespit edildiğini bildirmişlerdir. Yaptığımız bu tez çalışmasında yukarıda adı geçen araştırmalara uygun olarak medulla bölgesindeki damarlarda, kortekste yer alan foliküllerin çevresinde, İntersitisyel hücrelerin olduğu bölgelerde ve ayrıca korpus luteumların yapısında yoğun hemoraji ve hiperemi gözlemlendi. Atretik foliküllerin sayısındaki artış da dikkat çekti.

3. grup bulgularımızı kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda bu gruba göre, doku bütünlüğünde bir bozulmaya rastlanmadığı, germinatif epitel yapısında ise farklı olarak yer yer bozulmalar meydana geldiği görüldü. Ayrıca medulla bölgesindeki damarlarda,

kortekste yer alan foliküllerin çevresinde, İntersitisyel hücrelerin olduğu bölgelerde ve korpus luteumların yapısında yoğun hemoraji ve hiperemi gözlenirken, atretik folikül sayısında artış belirlendi.

Sunulan çalışmada literatür bilgiler ile uyumlu olarak torsiyon/detorsiyon uygulamalarının plazma nitrat+nitrit düzeyi ve nitrit düzeylerini önemli düzeyde yükselttiği ($p<0,05$) belirlenmiştir. Nitrit düzeylerinin yüksekliği nitratın nitrite redüklenmesinin arttığını göstermektedir. Ratlarda torsiyon detorsiyon uygulamaları sonrasında ovaryum LPO/MDA düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (Türkoz ve ark. 2004, Çadircı ve ark. 2010). Bu çalışmada MDA düzeyleri incelendiğinde, torsiyon/detorsiyon uygulaması kontrol gruba göre plazma MDA düzeylerini önemsiz düzeyde yükseltmiştir. Dokudaki yükselmenin plazmaya yansımadağı düşünülmektedir zira histolojik bulgular incelendiğinde dokuda hasar meydana geldiği belirlenmiştir.

Ovaryumlarda iskemi reperfüzyon hasarından daha fazla korunma sağlamak için, cerrahi tedaviyle birlikte farmakolojik ajanların kullanımı önerilmiştir (Yurtçu ve ark. 2015). Bu farmakolojik ajanlardan Edaravone'in kısa dönem tedavide etkili olduğu (Kara ve ark. 2012), Kolşisin'in ise iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı ortaya konulmuştur (Kurt ve ark. 2015). Başka bir farmakolojik ajan olan Etil piruvat'ın da iskemi reperfüzyon hasarında pozitif etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (Çağlayan ve ark. 2015). Theranekron'un özellikle veteriner hekimlik alanında önemli ölçüde başarı sağlamış homeopatik ilaçlardan biri olduğu belirtilmiştir (Dolapçioğlu ve ark. 2013). Ancak literatür taramalarında iskemi reperfüzyon olgularında Theranekron kullanımına ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır. Torsiyon detorsiyon uygulamasından sonra Theranekron verilen bu grup incelendiğinde 3. grup ile karşılaştırdığımızda doku bütünlüğünün korunduğu, daha az sayıda atretik folikülün olduğu dikkat çekti. Germinatif epitelin yapısında farklılığa rastlanmadı. Medulla bölgesinde hiperemi yoğunluğunun aynı düzeyde kaldığı buna karşılık diğer bölgelerde hemorajide azalma olduğu tespit edildi.

Çalışmada iskemi reperfüzyonu takiben yapılan Theranekron uygulaması nitrit seviyelerini kontrol grubuna göre yükseltirken, 3. grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olmamakla birlikte nitrit seviyelerinde bir düşme gözlenmiştir. Bu durum 4. grupta gözlenen hemorajideki azalmayı desteklemektedir. Yapılan literatür taramalarında Theranekronun nitrit/nitrat veya nitrik oksit düzeylerine etkilerini inceleyen bir

çalışmaya rastlanılmamıştır. Theranektron+torsiyon detorsiyon gruplarında plazma MDA düzeylerinin kontrol grubu ve 3. gruba göre önemli düzeyde ($p<0,001$) yükseldiği belirlenmiştir. Bu sonuç Theranekron'un MDA düzeylerini arttırıcı bir etkisi olduğu düşüncesini ortaya koymuş ve bu düşünce sadece Theranekron'un uygulandığı 2. grupta elde edilmiş verilerle de desteklenmiştir. Literatür taramalarında Theranekron'un doku veya plazma MDA düzeylerine etkisi ile ilgili bir araştırmaya rastlanılmamıştır.



6. SONUÇ

Veteriner hekimlikte kullanılan ve homeopatik bir ilaç olan *Tarantula cubensis*'in zehrinden elde edilen Theranekron'un genital organlar üzerine etkisi gerek insanlarda gerekse hayvanlarda henüz tam olarak bilinmemektedir. İskemi reperfüzyon uygulaması sonucu ovaryum dokusu üzerinde meydana gelen dejeneratif olgular incelenmiş ancak Theranekron'un rejeneratif etkisi olup olmadığı ve sağlıklı ovaryum dokusu üzerine koruyucu bir etkisinin bulunup bulunmadığı konusunda yapılan taramalar sonucu herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmada Theranekron'un uygulanan doz miktarı ve doku üzerinde kalma süresine göre histolojik olarak hemoraji ve hiperemi görülmüş, biyokimyasal olarak da nitrit/nitrat ve MDA düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Ancak Theranekron'un farklı doz ve süre uygulamalarının farklı sonuçlar gösterebileceği fikri oluşmuştur. Bu çalışma sonucunda ratlarda sağlıklı ve iskemi reperfüzyon oluşturulan ovaryum dokusu üzerinde Theranekron'un etkilerinin incelenmesiyle elde edilen bilgilerin, bilim dünyasında literatür alanındaki boşluğun doldurulmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Abraham L, Kierszenbaum MD.** *Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş.* Çeviri: Prof. Dr. Ramazan Demir, Palme Yayıncılık, **2006**, s.565-66.
2. **Ackermann U, Yeğen BÇ Kurtel H, Alican İ.** *PDQ Fizyoloji.* 1.Baskı (Çeviri), İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, **2006**, s. 447-453.
3. **Adib-Hashemi F, Farahmand F, Hesari SF, Rezakhanlha B, Fallah E ve ark.** Retraction note: Anti-inflammatory and protective investigations on the effects of Theranekron® "an alcoholic extract of the Tarantula cubensis" on wound healing of peritoneal in the rat: an in vivo comparative study. *Diagn Pathol*, **2016**, 2;11(1):118.
4. **Agarwal A, Gupta S, Sharma R.** Role of Oxidative Stress in Female Reproduction, *Reproductive Biology and Endocrinology*, **2005**, 3(28): 1477-7827.
5. Akalın F. Sivelestat ve Edaravone'nin Detorsiyone Sıçan Overindeki İskemi-Reperfüzyon Hasarına Karşı Koruyucu Etkisi. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, **2014**.
6. **Aktar F.** N Asetil Sisteinin Sıçan Ovaryumunda Radyasyonla İndüklenmiş Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin Morfolojik Olarak Değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, **2012**.
7. **Aydoğdu N, Kanter M, Erbaş H, Kaymak K.** Kadmiyuma Bağlı Karaciğer Hasarında Taurin, Melatonin ve Asetil sisteinin Nitrik Oksit, Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidanlar Üzerindeki Etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*, **2007**, 29(2):89-96.
8. **Birincioğlu M.** İskemi-reperfüzyon tekniklerine genel giriş. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın, **2004**.
9. **Bostancı MS, Bakacak M, İnanc F, Yaylalı A, Serin S ve ark.** The protective effect of G-CSF on experimental ischemia/reperfusion injury in rat ovary. *Arch Gynecol Obstet*, **2016**, 293(4):789-95.
10. Bozoğlu H. Deneysel Hipertiroidi Oluşturulmuş Sıçanlarda Östrus Siklusunun Değişik Evrelerinde Dişi Genital Organlarda (Ovaryum ve Uterus) Östrojen ve Progesteron Reseptör Dağılımının İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi. Yüksek lisans tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne, **2013**.
11. **Chen HW, Jiang WS, Tzeng CR.** Nitric oxide as a regulator in preimplantation embryo development and apoptosis. *Fertility and Sterility*, **2001**,75: 6 63-71.
12. **Clement PB.** Anatomy and Histology of the Ovary. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, SpringerVerlag, **2002**, s. 649-650.
13. **Çadircı E, Oral A, Odabaşoğlu F, Kılıç C, Coşkun K ve ark.** Atorvastatin reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **2010**, 381(5):455-66.
14. **Çağlayan EK, Çağlayan K, Göçmen AY, Çınar H, Seçkin L ve ark.** Protective effect of ethyl pyruvate on ischemia-reperfusion injury in rat ovary: biochemical and histopathological evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2014**, 182:154-9.
15. **Çelik HA, Bülbül A, Avcı G, Aydın İ, Küçük Kurt İ.** İneklerde Seksüel Siklusun Çeşitli Evrelerinde Dominant ve Sekonder Folikül Sıvılarında Oksidan-Antioksidan Dengenin Belirlenmesi. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, **2006**, 16(1):7-13.
16. **Çiğşar G, Keleş ON, Can S, Karaca M, Can İ ve ark.** The Protective Effects of Osajin on Ischemia/Reperfusion Injury to Rat Ovaries: Biochemical and Histopathological Evaluation. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, **2015**, 21(5): 753-760.
17. **Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, Demirci EBS.** Akut İskemik Serebrovasküler Olayda Reperfüzyon Hasarı Engellenebilir mi? Moleküler Mekanizmalara Yönelik Gelişmeler. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **2004**, 2(3):53-56.
18. **Denk H, Künzele H, Plenk H, Rüşhoff J, Sellner W.** Romeis Microscopische Technic. 17, Neubearbeitete Auflage, Urban and Schwarzenberg, München, **1989**, s. 439-450.
19. **Dolapçioğlu K, Doğruer G, Özsoy S, Ergün Y, Çiftçi S ve ark.** Theranekron for Treatment of Endometriosis in a Rat Model Compared with me Droxy Progesterone Acetate and Leuprolide Acetate. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*, **2013**, 170: 206-210.

20. **Dugan J, Chiang W, Sobel L.** Ovarian Torsion. *JAAPA*, **2016**, 29(12): 57-58.
21. **Dursun N.** *Veteriner Anatomi*. 12. baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, **2008**, s. 161-166.
22. **Ergönül S, Kondaş Aşkar T.** Anaplasmosisli Sığırlarda Isı Şok Protein (hsp), Malondialdehit (MDA), Nitrik Oksit (NO) ve İnterlökin (IL-6, IL-10)Düzeylerinin Araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2009**, 15 (4): 575-579.
23. **Fujii J, Iuchi Y, Okada F.** Fundamental Roles of Reactive Oxygen Species and Protective Mechanisms in the Female Reproductive System. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **2005**, 3(43): 1477-7827.
24. **Girgin A, Alabay B, Liman N, Özfiliz N, Gülmez N ve ark.** *Veteriner Özel Histoloji*. Editör: Prof. Dr. Aytekin Özer, Nobel Yayın Dağıtım, 1. Baskı, **2008**, s.219-231.
25. **Gönül R, Koenhemi L, Aydın H, Gulyasar T, Demircan Yardıdı H ve ark.** Tarantula Cubensis Ekstraktının Koyunlardaki Elektrokardiyografik Durum ve İz Elementler Üzerindeki Etkileri. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*, **2015**, 41(1): 79-83.
26. **Grace PA.** Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, **1994**, 81(5): 637-47.
27. **Green AR, Ashwood T, Odergren T, Jackson DM.** Nitrones as neuroprotective agents in cerebral ischemia, with particular reference to NXY-059. *Pharmacol Ther*, **2003**, 100(3): 195-214.
28. **Guyton AC, Tıbbi Fizyoloji.** Çeviri: Çavuşoğlu H.10. baskı, Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul, **2001**.
29. **Gürbulak K, Akçay A, Gümüşsoy KS, Sist B, Steiner S ve ark.** Investigation of the Efficacy of Tarantula cubensis Extract (Theranekron D6) in the Treatment of Subclinical and Clinical Mastitis in Dairy Cows. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **2014**, 38: 712-718.
30. **Hascalik S, Celik O, Turkoz Y, Mizrak B.** Clip Turcica: a new apparatus for experimental ovarian ischemia and reperfusion model in rats. *Fertil Steril*, **2005**, 84(1): 219-20.
31. **Hassa O, Aştı RN.** *Embriyoloji*. Yorum Matbaacılık, Ankara, **2010**.
32. **Hayırhoğlu AE.** Streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda östrus siklusunun değişik evrelerinde ovaryum ve uterus dokularında mast hücrelerinin dağılımının histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak incelenmesi. Yüksek lisans, Trakya Üniversitesi, Edirne, **2013**.
33. **Ignarro LJ.** Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical ovaryumview. *J Physiol Pharmacol*, **2002**, 53(4) : 503-14.
34. **Ikeda S, Kitagawa M, Imai H, Yamada M.** The Roles of Vitamin A for Cytoplasmic Maturation of Bovine Oocytes. *Journal of Reproduction and Development*, **2005**, 51(1):606-8502.
35. **Junqueira LC, Carneiro J.** *Temel Histoloji*. Çeviri: Aytekin Y, Solakoğlu S, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2006**, 450-456.
36. **Junqueira LC, Carneiro J.** *Temel Histoloji Text&Atlas*. Çeviri: Solakoğlu S, Aytekin Y, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2009**, s. 435-443.
37. **Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO.** *Basic Histology*. Çeviri: Aytekin Y. Temel Histoloji İstanbul Barış Kitabevi, **1993**, s. 472-495.
38. **Kara M, Daglioglu Y.K, Kuyucu Y.** The effect of edaravone on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2012**, 162 (2) :197-202.
39. **Karabacak M, Eraslan G, Kanbur M, Sarıca ZS.** Effects of Tarantula cubensis D6 on aflatoxin-induced injury in biochemical parameters in rats. *Homeopathy*, **2015**, 104(3): 205-10.
40. **Kavak SB, Kavak E, Kurkut B, İlhan R, Başpınar M.** Ovaryum Torsiyonu Tanısında Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Parametrelerinin Önemi: Retrospektif Çalışma. *İKSST Dergi*, **2014**, 6(1): 20-22.
41. **Kurt RK, Doğan AC, Doğan M, Albayrak A, Kurt SN ve ark.** Protective effect of colchicine on ovarian ischemia-reperfusion injury: an experimental study. *Reprod Sci*, **2015**, 22(5):545-50.
42. **Küçüköğlü B.** Normal, Polikistik Ovaryum Sendromu, Hiperstimüle ve Hipostimüle Ovaryum Folikülü Kümüllüs Hücrelerinde Endoplazmik Retikulum Stres Proteinlerinin Regülasyonunun Araştırılması. Yüksek lisans, Gazi Üniversitesi, Ankara, **2011**.
43. **Lebovic DI, Kir M, Casey CL.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertil Steril*, **2004**, 82: 1008-13.
44. **Li C, Jackson RM.** Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2002**, 282(2):227- 41.
45. **Lotfollahzadeh S, Alizadeh MR, Mohri M, Mokhber Dezfouli MR.** The Therapeutic Effect of Tarentula cubensis Extract (Theranekron®) in Foot-and-Mouth Disease in Cattle: a Randomised Trial in an Endemic Setting. *Homeopathy*, **2012**, 101(3):159-64.
46. **Moore KL, Persaud TVN.** *İnsan Embriyolojisi*. Editör: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım. Nobel Tıp Kitabevi, **2002**.

47. **Noden D, Lahunta AA.** The Embriology of Domestic Animals. Samfundslitteratur, KVL-Bogladen, **1985**.
48. **Oelsner G, Bider D, Goldenberg M, Admon D, Mashiach S.** Long-Term Follow-up of the Twisted Ischemic Adnexa Managed by Detorsion. *Fertil Steril*, **1993**, 60: 976-979.
49. **Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, **1979**, 95: 351-358.
50. **Oryan A, Moshiri A, Raayat AR.** Novel application of Theranekron® enhanced the structural and functional performance of the tenotomized tendon in rabbits. *Cells Tissues Organs*, **2012**, 196(5): 442-55.
51. **Özfiliz N, Erdost H, Zık B.** *Veteriner Embriyoloji*, 3. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, 2007, 27-31.
52. Özkaya O. Ratlarda İntestinal İskemi Reperfüzyon Hasarına Levosimendan'ın Etkileri. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, **2010**.
53. **Parashar U, Uppal T.** Ovarian torsion is an infrequent, but important, cause of acute abdominopelvic pain in women. *O&G Magazine*, **2011**, 13(1): 34-35.
54. Parıltı E, Gebe Sıçanlara Uygulanan Prostaglandin Sentez İnhibitörü Diklofenak Sodyumun Postnatal Ovaryum Morfometrisine Etkilerden Stereolojik Yöntemlerle Araştırılması. Yüksek lisans, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, **2011**.
55. **Reeves G.** Specific stroma in the cortex and medulla of the ovary. Cell types and vascular supply in relation to follicular apparatus and ovulation. *Obstet Gynecol*, **1971**, 37: 832-844.
56. **Richardson-Boedler C.** The Brown spider *Loxosceles laeta*: source of the remedy *Tarentula cubensis*. *Homeopathy*, **2002**, 91: 166- 170.
57. **Sadler TW.** *Langman's Medikal Embriyoloji*. Editör: Prof. Dr. A. Can Başaklar, Palme Yayıncılık, Ankara, **2005**.
58. **Sardari K, Kakhgi EG, Mohri M.** Evaluation of wound contraction and epithelialization after subcutaneous administration of Theranekron in cows. *CompClinPathol*, **2007**, 16:197-200.
59. **Scot JR, Hodgen GD.** The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock. *Clin Obstet Gynecol*, **1990**, 33:551.
60. **Stampa S.** A field trial comparing the efficacy of sulphamonomethoxine, penicillin and tarantula poison in the treatment of pododermatitis circumspecta of cattle. *J S Afr Vet Assoc*, **1986**, 57(2): 91-3.
61. Şahinarslan N. Nitrik oksitin sıçan ovaryumundafolikül gelişimi üzerine etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul, **2009**.
62. **Şener G, Yeğen BÇ.** İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Derg*, **2009**, 22 (3): 5-13.
63. **Tanyolaç A.** *Özel Histoloji*, Yorum Matbaacılık, Ankara, **1999**.
64. **Teke Z, Kabay B, Özden A.** İskemi- Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi, *Pamukkale Tıp Dergisi*, **2008**, 1(1):65-72.
65. **Türköz Y, Çelik O, Haşçalık S, Çiğremiş Y, Haşçalık M ve ark.** Melatonin reduces torsion-detorsion injury in rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *J Pineal Res*, **2004**, 37(2): 137- 41.
66. **Xiao D, Bird IM, Magness RR, Longo LD, Zhang L.** Upregulation of eNOS in pregnant ovine uterine arteries by chronic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2001**, 280(2):812-20.
67. **Yakışık M, Özfiliz N, Erdost H, Zık B.** *Veteriner Embriyoloji*, Editör: Prof. Dr. Aytekin Özer, 2. Baskı, Uludağ Üniversitesi, Bursa, **2005**, s. 28.
68. **Yamauchi J, Miyazaki T, Iwasaki S, Kishi I, Kuroshima M ve ark.** Effects of Nitric Oxide on Ovulation and Ovarian Steroidogenesis and Prostaglandin Production in the Rabbit. *Department of Obstetrics and Gynecology*, **1997**, 138(9):3630-3637.
69. **Yarsan E.** Lipid Peroksidasyon Olayı ve Önlenmesine Yönelik Uygulamalar, *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, **1988**, 9(1-2): 89- 95.
70. Yıldız C. Prepubertal Dönemdeki Dişi Ratların Ovaryumları Üzerinde Elektromanyetik Alanın Etkisine Karşı Lipoik Asidin Koruyucu Özelliğinin Biyokimyasal, Işık Mikroskopik ve Ultrastrüktürel Düzeyde İncelenmesi. Yüksek lisans, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, **2009**.
71. **Yurtçu E, Toğrul C, Özyer S, Uzunlar O, Karataş YH ve ark.** Dose dependent protective effects of vardenafil on ischemia-reperfusion injury with biochemical and histopathologic evaluation in rat ovary. *J Pediatr Surg*, **2015**, 50(7): 1205- 9.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Antakya'da doğdu. 2008 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2012 yılında mezun oldu. 2013 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2015 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi'nde Pedagojik Formasyon eğitimini tamamladı.

