DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN OVARYAN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE TOCİLİZUMAB VE ANAKİNRA'NIN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ: SIÇAN MODELİ

Dr. Dilara ARUN KAÇMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
Danışman: Prof. Dr. Aygen ÇELİK

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Haziran, 2024

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN OVARYAN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE TOCİLİZUMAB VE ANAKİNRA'NIN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ: SIÇAN MODELİ

Dr. Dilara ARUN KAÇMAZ
ORCID: 0000-0003-0346-4962

TIPTA UZMANLIK TEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
Danışman: Prof. Dr. Aygen ÇELİK

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Haziran, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde çok büyük emeği olan, her zaman ve her şartta beni destekleyen ve adeta bir rehber gibi yol gösteren, deneyimleri ve etik duruşuyla bana rol model ve güçlü bir ilham kaynağı olan, mükemmel bir hoca olmasının yanı sıra sadece uzmanlık eğitimimde değil hayatımın her alanında karşılaştığım bütün zorluklarda bana bir abla ve arkadaş olup bu zorlu sürece göğüs germemi sağlayan, her adımımda beni cesaretlendiren ve her zaman kendimi geliştirmemi sağlayan, bir asistanın alabileceği en iyi cerrahi eğitimi veren, bugün daha iyi bir hekim olmamın sebebi olan, onunla birlikte çalışmanın benim için büyük bir şans ve ayrıcalık olduğu, tez danışmanım Prof. Dr. Aygen ÇELİK'e,

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan, çalışma ve eğitim azmine hayran olduğum, ilgi ve alakasını bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, kliniğimizin ana bilim dalı başkanı kıymetli hocam Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ'ye,

Zorlu asistanlık sürecinde bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, tez sürecim boyunca benden hiçbir yardımı esirgemeyen, cerrahi ve mesleki özgüvenimin oluşmasında büyük rol oynayan, hem mesleki hem sosyal hayatta ilgisini daima hissettiğim, değerli hocam Doç. Dr. Ali GÜRSOY'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitim sürecime katkıları büyük olan Prof. Dr. Berna Haliloğlu PEKER ve Prof. Dr. Erdin İLTER'e,

Tüm mesleki eğitim hayatım boyunca desteğini hep yanında hissettiğim, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, üzerimde büyük emeği olan, çok kıymetli hocam Uzm. Dr. Fatih Öner KAYA'ya,

Hayata bakış açımı değiştiren, asistanlığım boyunca onunla çalıştığım her anın günümü güzelleştirdiği, her zaman onu örnek alarak nasıl iyi bir hekim olabileceğimi düşündüğüm, çok değerli hocam Uzm. Dr. Talat Ercan ŞERİFSOY'a,

Asistanlık hayatına başladığımız ilk günden beri iyi günde ve kötü günde hep beraber olduğumuz, bu yola beraber baş koyduğumuz canım arkadaşım Uzm. Dr. Ayşe Nur KENAN'a,

Yoğun programlarından bana değerli vakitlerini ayırıp tezime büyük destek sağlayan Prof. Dr. Mustafa Erinç SİTAR, Uzm. Dr. Berra AKGÜL GÜRKAN, Veteriner Hekim Necdet Can ALTINER'e,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği ve servisindeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bana her zaman sonsuz desteğini gösteren Muazzez IZLADIOĞLU YASLAN'a,

Her daim varlıklarını yanı başımda hissettiğim, bu zorlu yolda her zaman bana destek olan canım arkadaşlarım Dr. Ayşenur YAVUZ, Dr. Öykü Ilgın BEKTAŞ ve Dr. Kerime Elif ÇELİK'e,

Varlığımı borçlu olduğum, her zaman ve her koşulda daima yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan, hayatım boyunca yol göstericilerim olan, benim için her türlü fedakarlığı gösteren, koşulsuz sevgilerini daima hissettiğim, canım babam Ali ARUN, canım annem Hayriye ARUN ve canım ablam Didem TEMİZEL'e,

Tıp Fakültesi ve asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olup her şeyi başarabileceğime inandıran, tüm sıkıntılarıma ortak olan ve her koşulda beni cesaretlendiren, beni ben yapan, ona karşı minnettarlığımı ve yanımda olduğu için duyduğum mutluluğu ifade etmeye kelimelerimin yetmediği, dünyadaki en büyük destekçim, hayatımdaki en büyük şükür sebebim olan, canım eşim, yol arkadaşım, en iyi arkadaşım Mert KAÇMAZ'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara ARUN KAÇMAZ

Haziran, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER v

ÖZET vii

ABSTRACT viii

TABLOLAR LİSTESİ ix

ŞEKİLLER LİSTESİ x

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Over 3

2.1.1. Over anatomisi 3

2.1.2. Over embriyolojisi 5

2.1.3. Over histolojisi 6

2.1.4. Over fizyolojisi 8

2.1.5. Rat genital sistemi 10

2.2. Over Torsiyonu 12

2.2.1. Tanım 12

2.2.2. Tarihçe 14

2.2.3. Epidemiyoloji 14

2.2.4. Patogenez ve risk föktörleri 14

2.2.5. Over torsiyonu tanısı 18

2.2.5.1. Anamnez 18

2.2.5.2. Fizik muayene 18

2.2.5.3. Laboratuvar 19

2.2.5.4. Görüntüleme yöntemleri 20

2.2.5.4.1. Direkt grafi 20

2.2.5.4.2. Ultrason 20

2.2.5.4.3. Bilgisayarlı tomografi 23

2.2.5.4.4. Manyetik rezonans 24

2.2.5.5. Ayırıcı tanı 25

2.2.6. Over torsiyonunda tedavi 26

2.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı 29

2.3.1. Akut hücre hasarı nedenleri 29

2.3.1.1. Geri dönüşümlü hasar 30

2.3.1.2. Geri dönüşümsüz hasar 31

2.3.2. Reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi 33

2.3.3. Serbest radikaller ve oksidatif stres 34

2.3.3.1. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu 35

2.3.3.2. Serbest radikal kaynakları ... 37
2.3.3.2.1. Endojen Kaynaklar ... 38
2.3.3.2.2. Eksojen kaynaklar ... 38
2.3.3.3. Serbest radikallerin hücre hasarındaki rolü ... 38
2.3.3.3.1. Lipid peroksidasyonu ... 39
2.3.3.4. Oksidatif stres biyobelirteçleri ... 40
2.3.3.4.1. Malondialdehit ... 41
2.3.3.4.2. İskemi modifiye albümin ... 43
2.3.4. Antioksidanlar ... 44
2.3.4.1. Endojen antioksidanlar ... 45
2.3.4.1.1. Glutatyon ... 45
2.3.4.1.2. Süperoksit dismutaz ... 47
2.3.4.2. Eksojen antioksidanlar ... 49

2.4. İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 ... 49
2.4.1. İnterlökin-1 ve interlökin-6'nın iskemi reperfüzyon hasarındaki mekanizması ... 51
2.4.2. İnterlökin-1 ve interlökin-6 inhibitörleri ... 52
2.4.2.1. İnterlökin-1 ve interlökin-6 inhibitörlerinin klinikte kullanımı ... 53
2.4.2.2. İnterlökin-1 ve interlökin-6 inhibitörleri yan etkileri ... 54

3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 55
3.1. Deneysel Hayvan Modeli ... 55
3.1.1. Ameliyat öncesi hazırlık ... 55
3.1.2. Gruplandırma ve ameliyat tekniği ... 56
3.1.3. Örneklerin toplanması ... 57
3.2. Histopatolojik Değerlendirme ... 57
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme ... 58
3.4. İstatiksel Değerlendirme ... 58

4. BULGULAR ... 59
4.1. Histopatolojik Bulgular ... 60
4.2. Biyokimyasal Bulgular ... 74

5. TARTIŞMA ... 79

6. SONUÇ ... 88

7. KAYNAKLAR ... 89

8. EKLER ... 105
8.1. EK 1- Etik Kurul Onay Formu ... 105
8.2. EK 2- İntihal Raporu ... 106

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sıçanlarda deneysel adneksiyel torsiyon-detorsiyon modelinde iskemi/reperfüzyon hasarının histopatolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinden değerlendirilmesi, tocilizumab ve anakinranın bu hasara olası etkileri ve birbirleri ile kıyaslanması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda üreme çağında olgun, 35 adet Wistar-Albino cinsi dişi, gebe olmayan sıçan randomize edildi. Gruplar: Sham (n=7), iskemi (n=7), iskemi-reperfüzyon (n=7), iskemi-reperfüzyon + tocilizumab (n=7), iskemi-reperfüzyon + anakinra (n=7) olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Gruplarda iskemi süresi 3 saat, reperfüzyon süresi 30 dakika olarak belirlendi. İlaçlar belirlendikleri gruplara detorsiyondan 30 dakika önce 8mg/kg Tocilizumab ve 2mg/kg Anakinra intraperitoneal olarak enjekte edildi. Over dokusu örnekleri ışık mikroskobunda histolojik olarak incelendi ve ovaryan hasar skoru elde edildi. Kan örneklerinde MDA, SOD, GSH, IMA düzeyleri çalışıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı.

Bulgular: İskemi-reperfüzyon (I/R) grubu sham grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorlar, IMA ve MDA düzeylerinde anlamlı yükseliş ($p<0.05$), GSH ve SOD düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0.05$). Anakinra ve tocilizumab grupları ile I/R grubu karşılaştırıldığında histopatolojik olarak ödem ve dejeneratif folikül hariç tüm parametrelerde ve MDA'da anlamlı düşüş ($p<0.05$), GSH ve SOD'da anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$). IMA'da anlamlı düşüş gözlenmemiştir ($p>0.05$). Biyokimyasal ve histopatolojik bulgular değerlendirildiğine anakinra ve tocilizumab arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular ışığında, anakinra ve tocilizumab'ın oksidatif stresi azaltarak sıçan over I/R hasarında tedavi edici etkisinin olabileceği sonucuna varıldı ve birbirlerine üstünlükleri saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Deneysel, iskemi-reperfüzyon hasarı, over torsiyonu, tocilizumab, anakinra.

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate ischemia/reperfusion injury in the experimental adnexal torsion-detorsion model in rats, the possible effects of tocilizumab and anakinra on this damage and to compare them with each other through histopathological and biochemical parameters.

Materials and methods: In our study, 35 Wistar-Albino female, non-pregnant rats of reproductive age were randomized. The rats were divided into 5 groups: Sham (n=7), ischemia (n=7), ischemia-reperfusion (n=7), ischemia-reperfusion + tocilizumab (n=7), ischemia-reperfusion + anakinra (n=7). In the groups, ischemia time was determined as 3 hours and reperfusion time was determined as 30 minutes. The drugs were injected intraperitoneally to the designated groups, 8mg/kg Tocilizumab and 2mg/kg Anakinra 30 minutes before detorsion. Ovarian samples were examined under a light microscope and ovarian damage score was calculated. MDA, SOD, GSH, IMA levels were studied in blood samples. The distribution of variables was measured by Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk test. ANOVA (Tukey test) and Kruskal-Wallis were used to analyze quantitative independent data. Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data and Fisher test was used when chi-square test conditions were not met.

Results: When the ischemia-reperfusion (I/R) group was compared with the sham group, a significant increase in histopathological scores, IMA and MDA levels ($p<0.05$), and a significant decrease in GSH and SOD levels were detected ($p<0.05$). When anakinra and tocilizumab groups were compared with the I/R group, histopathologically, a significant decrease ($p<0.05$) in all parameters except edema and degenerative follicles were detected. Biochemically, a significant decrease in MDA ($p<0.05$) and a significant increase in GSH and SOD were detected ($p<0.05$). No significant decrease was observed in IMA ($p>0.05$). When biochemical and histopathological findings were evaluated, no significant difference was found between anakinra and tocilizumab ($p>0.05$).

Conclusion: In the light of our findings, it was concluded that anakinra and tocilizumab may have a therapeutic effect on rat ovarian I/R injury by reducing oxidative stress and no superiority was determined between them.

Keywords: Experimental, ischemia-reperfusion injury, ovarian torsion, tocilizumab, anakinra.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ovaryan torsiyonla ilişkilendirilen risk faktörleri 15
Tablo 2. Adneksiyel torsiyon sonrası 95 hastanın postoperatif patolojik bulguları 16
Tablo 3. Adneksiyal torsiyonun ayırıcı tanıları 25
Tablo 4. Serbest radikal kaynakları 37
Tablo 5. Oksidatif stres biyobelirteçleri 40
Tablo 6. Antioksidanların sınıflandırılması 45
Tablo 7. Over Hasar Skoru (OHS) 58
Tablo 8. Gruplara ait denek sayıları ve yüzdeleri 59
Tablo 9. Biyokimyasal ve histopatolojik bulgu düzeyleri 59
Tablo 10. Gruplara göre vasküler konjesyon skoru dağılımı 62
Tablo 11. Vasküler konjesyon yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 63
Tablo 12. Gruplara göre hemoraji skoru dağılımı 64
Tablo 13. Hemoraji yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 65
Tablo 14. Gruplara göre ödem skoru dağılımı 66
Tablo 15. Ödem yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 67
Tablo 16. Gruplara göre lökosit infiltrasyonu skoru dağılımı 68
Tablo 17. Lökosit infiltrasyonu yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 69
Tablo 18. Gruplara göre dejeneratif folikül skoru dağılımı 70
Tablo 19. Dejeneratif folikül yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 71
Tablo 20. Gruplara göre OHS dağılımı 72
Tablo 21. Histopatolojik sonuçların gruplar arası p değerleri karşılaştırması 73
Tablo 22. Gruplara göre IMA değeri dağılımı 74
Tablo 23. Gruplara göre MDA değeri dağılımı 75
Tablo 24. Gruplara göre GSH değeri dağılımı 76
Tablo 25. Gruplara göre SOD değeri dağılımı 77
Tablo 26. Biyokimyasal sonuçların gruplar arası p değerleri karşılaştırması 78
Tablo 27. Biyokimyasal ve histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı 81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kadın iç genital organları 4
Şekil 2. Uterus, vajina ve overlerin beslenmesi 4
Şekil 3. Primordiyal germ hücrelerinin primordiyal foliküle gelişme aşamaları 6
Şekil 4. Over dokusu 7
Şekil 5. Normal döngü sırasındaki gonadotropinler ve over hormonlarının yaklaşık plazma konsantrasyonları 9
Şekil 6. Dişi rat genital sistemi 11
Şekil 7. Tubo-ovaryan torsiyon, ovaryan torsiyon, izole fallop tüp torsiyonunun organoaksial ve mezenteroaksial formu 13
Şekil 8. Adneksiyal torsiyonun detorsiyon öncesi cerrahi görünümü 13
Şekil 9. Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmış over dokusu kesitlerinin ışık mikroskobu ile görüntüleri 17
Şekil 10. Ovaryan torsiyon transvajinal USG görüntüsü 22
Şekil 11. Ovaryan torsiyon BT görüntüsü 23
Şekil 12. Ovaryan torsiyon MR görüntüsü 24
Şekil 13. Hücre hasarının nedenleri 30
Şekil 14. Süperoksit radikali oluşumu 35
Şekil 15. Hidrojen peroksit oluşumu 36
Şekil 16. Hidroksil radikali oluşumu, Fenton reaksiyonu ile 36
Şekil 17. Hidroksil radikali oluşumu, Haber-Weiss reaksiyonu ile 37
Şekil 18. Glutatyon sentezi 46
Şekil 19. Glutatyon peroksidaz aracılığı ile hidrojen peroksit yıkımı 47
Şekil 20. Süperoksit dismutaz aracılığı ile süperoksit radikalinin temizlenmesi 48
Şekil 21. H&E ile boyanmış over dokusu kesitlerinden alınan ışık mikroskobu fotoğrafları 61
Şekil 22. Gruplara göre vasküler konjesyon skoru dağılımı 62
Şekil 23. Vasküler konjesyon yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 63
Şekil 24. Gruplara göre hemoraji skoru dağılımı 64
Şekil 25. Hemoraji yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 65

Şekil 26. Gruplara göre ödem skoru dağılımı 66
Şekil 27. Ödem yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 67
Şekil 28. Gruplara göre lökosit infiltrasyonu skoru dağılımı 68
Şekil 29. Lökosit İnfiltrasyonu yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 69
Şekil 30. Gruplara göre dejeneratif folikül skoru dağılımı 70
Şekil 31. Dejeneratif folikül yüzdelerinin gruplara göre dağılımı 71
Şekil 32. Gruplara göre OHS dağılımı 73
Şekil 33. Gruplara göre IMA değeri dağılımı 74
Şekil 34. Gruplara göre MDA değeri dağılımı 75
Şekil 35. Gruplara göre GSH değeri dağılımı 76
Şekil 36. Gruplara göre SOD değeri dağılımı 77

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

4-HNE : 4- Hidroksinoneal

AA : Araşidonik Asit

AcA : Asetaldehit

ADP-riboz : Adenozin Disfosfat-Riboz

ATP : Adenozin Trifosfat

ATPaz : Adenozin Trifosfataz

BAP : Bilimsel Araştırma Projeleri

BT : Bilgisayarlı Tomografi

Ca : Kalsiyum

CA-125 : Kanser Antijeni-125

CAPS : Kriopirinle İlişkili Periyodik Sendrom

CAT : Katalaz

CH_2 : Metilen

CO_2 : Karbondioksit

COVID-19 : Koronavirüs Hastalığı 2019

CRP : C-Reaktif Protein

Cu : Bakır

DHA : Dokosaheksaenoik Asit

DMARD : Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

DNA : Deoksiriboz Nükleik Asit

EC-SOD : Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz

ELISA : Enzime Bağlı İmmünosarban Yöntem

ER : Endoplazmik Retikulum

ESR : Sedimentasyon Hızı

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

Fe : Demir

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GGT : Gama Glutamil Transpeptidaz

GnRH : Gonodotropin Salgılatıcı Hormon

GPx : Glutatyon Peroksidaz

GSH : Redükte Glutatyon

GSR : Glutatyon Redüktaz

GSS : Glutatyon Sentetaz

GSSG : Okside Glutatyon

H&E : Hematoksilen-Eozin

H_2O : Su

H_2O_2 : Hidrojen Peroksit

hCG : İnsan Koryonik Gonodotropin

I/R : İskemi/Reperfüzyon

IL-1 : İnterlökin-1

IL-1Ra : İnterlökin-1 Reseptör Antagonist

IL-6 : İnterlökin-6

IL-6R : İnterlökin-6 Reseptörü

IMA : İskemi Modifiye Albümin

K : Potasyum

kDa : Kilodalton

kg : Kilogram

L· : Lipid Radikali

LH : Lüteinizan Hormon

LOO· : Lipid Peroksil Radikali

LOOH : Lipid Hidroperoksit

MAA : Malondialdehit Asetaldehit

MDA : Malondialdehit

mg : Miligram

ml : Mililitre

Mn : Mangan

MPO : Miyeloperoksidaz

MR : Manyetik Rezonans

MÜHADYEK: Maltepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

MÜDEHAM : Maltepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi

Na : Sodyum

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NF-kB : Nükleer Faktör-Kappa

nm : Nanometre

O_2 : Moleküler Oksijen

$O_2^{\bullet -}$: Süperoksit Radikali

$OH^{\cdot}$: Hidroksil Radikali

OHS : Over Hasar Skoru

OMI : Oosit Matürasyonunu Engelleyici Faktör

pJIA : Poliartiküler Tip Juvenil İdiyopatik Artrit

PMNL : Polimorfonükleer Lökosit

RA : Romatoid Artrit

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

sJIA : Sistemik Tip Juvenil İdiyopatik Artrit

SOD : Süperoksit Dismutaz

SOR : Serbest Oksijen Radikali

TBA : Tiyobarbitürik Asit

TBARS : Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler

TLR : Toll Benzeri Reseptörler

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

USG : Ultrasonografi

XO : Ksantin Oksidaz

Zn : Çinko

α : Alfa

β : Beta

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over torsiyonu, overin kendi pedikülünün etrafında tam veya kısmi dönmesiyle gerçekleşir. Overin kendi ekseni etrafında dönmesi ile overe giden kan akışı yavaşlar ve böylece lenfatik, venöz ve arteryal akım azalarak over iskemisi meydana gelir (1,2).

Adneksiyal torsiyon sıklıkla doğurganlık çağındaki 20-40 yaş arası kadınlarda görülür (1,3). Yapılan bir çalışmada, vakaların %80'inden fazlasında torsiyona eşlik eden bir ovaryan kitle izlenmiştir (4,5). Over torsiyonlarının yaklaşık %20'si pediyatrik popülasyonda izlenir. Bunların %25-50'sinde over normal yapıdadır (6,7).

Uzun yıllar boyunca tromboemboli veya malignite riski gibi sebeplerden dolayı tedavi şekli detorisyon yapmak yerine ooferektomi olmuştur. Ancak ilerleyen yıllarda, cerrahiden sonra tromboemboli riski literatürde yalnızca %0.2-0.3 olarak gösterilmiştir. Detorsiyon ile over koruyucu cerrahinin güvenli olduğu ve postoperatif komplikasyon insidansını arttırmadığı izlenmiştir. Bu yüzden günümüzde tedavi yaklaşımı over koruyucu cerrahidir. Maligniteye dair belirgin kanıtlar var ise ooferektomi düşünülmesi önerilmiştir (8–11).

Over dokusu torsiyondan sonra iskemik hale gelir. Detorsiyon uygulanan overin toksik metabolitlerinin kan akışına yeniden geçişi ve serbest radikallerin oluşması sebebiyle iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı oluşabilir ve iskemiden kaynaklanan hasardan daha ciddi bir hasara yol açabilir (12–14). I/R hasarı, çeşitli hastalıklarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilir (15). Reperfüzyon sırasında aktive olan makrofajlar, IL-1, IL-6, TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinler salgılar ve bunlar serbest radikallerin üretimini ve kemotaksiyi arttırarak I/R hasarının artmasına neden olur (16).

Tocilizumab, interlökin-6 reseptörlerine (IL-6R) karşı yönlendirilmiş bir rekombinant monoklonal antikorudur. IL-6R'ye bağlanır ve IL-6'nın kendi reseptörlerine bağlanmasını engeller. Böylece IL-6 reseptörlerine karşı rekabet ederek sitokinlerin pro-enflamatuvar aktivitesini azaltır (17–20). Antienflamatuvar özellikleri sebebiyle Castleman hastalığı,

romatoid artrit (RA), çocuklarda sistemik tip juvenil idiyopatik artrit (sJIA), poliartiküler tip juvenil idiyopatik artrit (pJIA) hastalıklarının tedavisinde kullanılır (17,19,21).

Anakinra, insan kaynaklı bir rekombinant interlökin-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörü aracılığıyla sinyal iletimini engeller, bloke eder ve sistemik enflamatuvar tepkileri azaltır (22–25). Antienflamatuvar özellikleri sebebiyle RA, sJIA ve Still hastalığı'nın tedavisinde kullanılır (23,24).

Over torsiyonu yaşayan hasta grubu genellikle doğurganlık çağında özellikle de adelosanlarda görüdüğü için buna bağlı gelişecek I/R hasarının over fonksiyonu üzerinde oluşturabileceği uzun dönem zararlı etkileri en aza indirmek ana hedefimizdir.

Bu çalışmanın amacı, sıçan over torsiyon-detorsiyon modelinde iskemi/reperfüzyonun neden olduğu hasarı, histolojik ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirerek tocilizumab ve anakinranın iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine olası sitoprotektif etkilerini incelemek ve birbirleri ile kıyaslamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

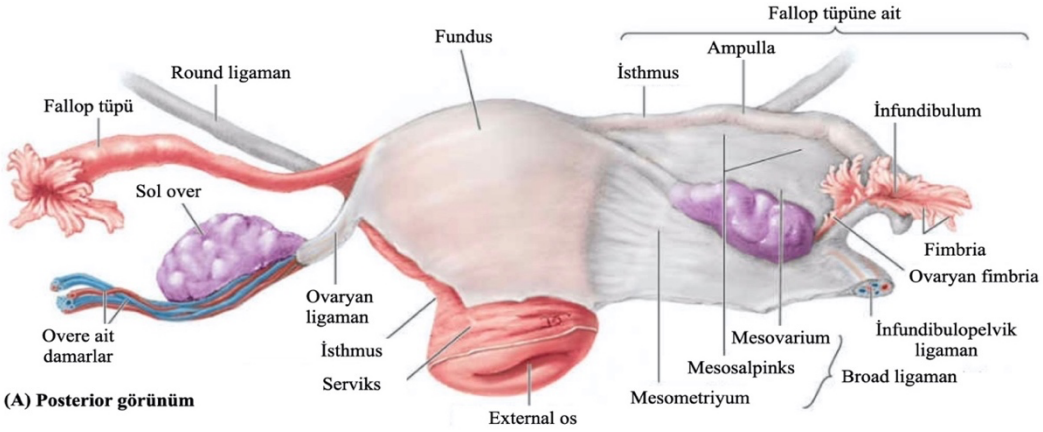
2.1. Over

2.1.1. Over anatomisi

Overler dişi gonaddır. Aynı zamanda bir çift endokrin bezidir. Uterusun her iki tarafında bulunurlar ve çift katlı peritondan oluşan mezovaryum tarafından asılı şekilde lateral pelvik duvara komşudurlar. Puberte öncesi yüzeyini kaplayan over mezotelyumu pürüzsüz iken erişkin dönemde tekrar eden ovulasyon sebebiyle yüzey epitelinde skar meydana gelir. Beyaz-gri renge sahiptir. Her biri badem şeklindedir ve yaklaşık 4x2 santimetre boyutunda, 4-8 gram ağırlığındadır (26,27).

Overler fossa ovaricada bulunurlar. Burası simfizis pubis ve krista iliaka arasındaki seviyede bulunur. Medialini ligamentum latum ve uterin damarlar sınırlarken posterior kısmı üreter ile sınırlıdır. Anteriorda oblitere olmuş arteria umblicalis sınırlar. Vena obturatoria, arteria obturatoria ve nervus obturatorius peritonla örtülü halde fossa ovaricanın bitişiğindedir (26–28).

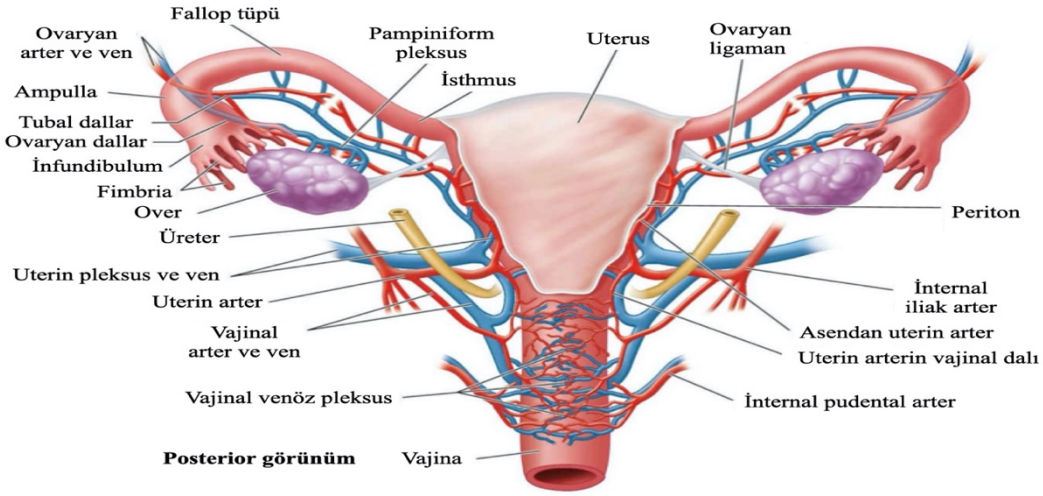
Overleri destekleyen bazı yapılar vardır. Pelvis yan duvarlarına ligamentum suspensorium ovarii (infundibulopelvik ligaman) ve ligamentum latum uteri'nin arka yüzünden mezovaryum ile asılıdırlar. Uterusun lateral duvarına ligamentum ovarii proprium ile bağlıdırlar (Şekil 1) (27,28).



Şekil 1. Kadın iç genital organları. A) Over, fallop tüpleri, uterus ve ilgili yapıları içeren posterior görünüm örneği. Sol tarafta ligamentum latum çıkarılmıştır (27)

Overlerin arterleri, venleri ve sinirleri ligamentum suspensorium ovarii (infundibulopelvik ligaman) içerisinden geçer (27).

Ovaryan arterler abdominal aortun dallarıdır ve renal arterlerin altından köken alır. Her biri retroperitondan geçer, eksternal iliak arter ve veni çaprazlayarak pelvik boşluğa girer. Daha sonra mediale yönlenerek infundibulopelvik ligaman içerisinde ilerler ve mezovaryuma bir dal verir. Bu dal overi besler. Ligamentum latum içinden geçen başka bir dal ise fallop tüplerini besler. İki tarafta da uterus arteriyle birleşen bir dalı vardır. Kalan dallar inguinal bölgenin ve labium majusların beslenmesini sağlar (Şekil 2) (26).



Şekil 2. Uterus, vajina ve overlerin beslenmesi. Arter ve venlerin gösterilmesi için uterusun her iki tarafında ligamentum latum çıkartılmıştır (27)

Ovaryan venler, arteri takip ederek bir hilusta pampiniform pleksusu oluşturur. Buradan iki ven oluşur ve daha sonra genellikle tek bir ven haline gelerek sağ tarafta inferior vena cava'ya, sol tarafta ise renal vene dökülürler (26).

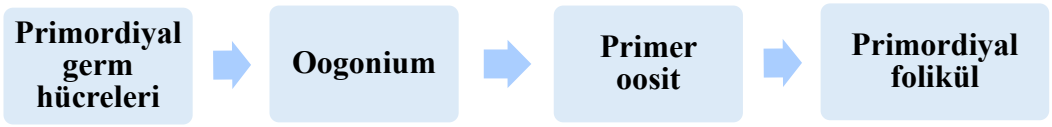
Lenfatik drenaj sistemi ovaryan venleri takip eder ve paraaortik lenf nodlarına drene olur. Ayrıca round ligamanı takip ederek inguinal lenf nodlarına da drene olabilir (26).

Overlerin innervasyonu ana olarak ovaryan pleksus ve kısmen uterovajinal pleksus tarafından yapılır. Sempatik lifler T10–L1 kaynaklı iken parasempatik lifler S2-4 arası kaynaklıdır (27).

2.1.2. Over embriyolojisi

İntrauterin dönemde dişi ve erkek embriyodaki gonadlar 7. haftaya kadar farklılaşma göstermezler. Fertilizasyondan yaklaşık 3 hafta sonra yolk sac duvarında primordiyal germ hücreleri izlenir ve 4-5. haftalarda ürogenital kıvrıma göç ederek farklılaşırlar. Primordiyal germ hücreleri gonadları over veya testis yönünde farklılaşması için uyarıcıdır. Primordiyal germ hücrelerinin ulaşması ile epitel çoğalarak mezenşime infiltre eder ve primitif cinsiyet kordlarını oluşturur (29).

Dişi ve erkekte bu kordların arasında bir fark yoktur, bu yüzden farklılaşmamış gonad ismine sahiplerdir. Y kromozomu eksikliğinde primitif cinsiyet kordu hücre kümeleri halini alarak overin medulla bölümüne yerleşir ve bir stroma yaratarak over medullasını oluşturur. 7. haftada dişi gonadın yüzey epiteli çoğalarak kortikal kordu oluşturur. Primordiyal germ hücreleri dişi bir gonada ulaşınca oogoniumlara farklılaşırlar. 16. hafta civarında kortikal kordlar bölünür, çoğalır ve foliküler hücreler adı verilen bir katman ile oogoniumun etrafını sarar. Oogoniumların çoğu mitozla bölünürken bir bölümü 1. mayozun profaz aşamasında durarak primer oosit haline dönüşürler. Sayıları giderek artar ve 5. ayda maksimuma, yaklaşık yedi milyona ulaşır. Büyük bir kısmı atreziye uğrar ve kalan primer oositlerin tümü profaz evresinde yassı foliküler epitel hücreyle sarılarak primordiyal folikülü oluşturur (Şekil 3) (29,30).

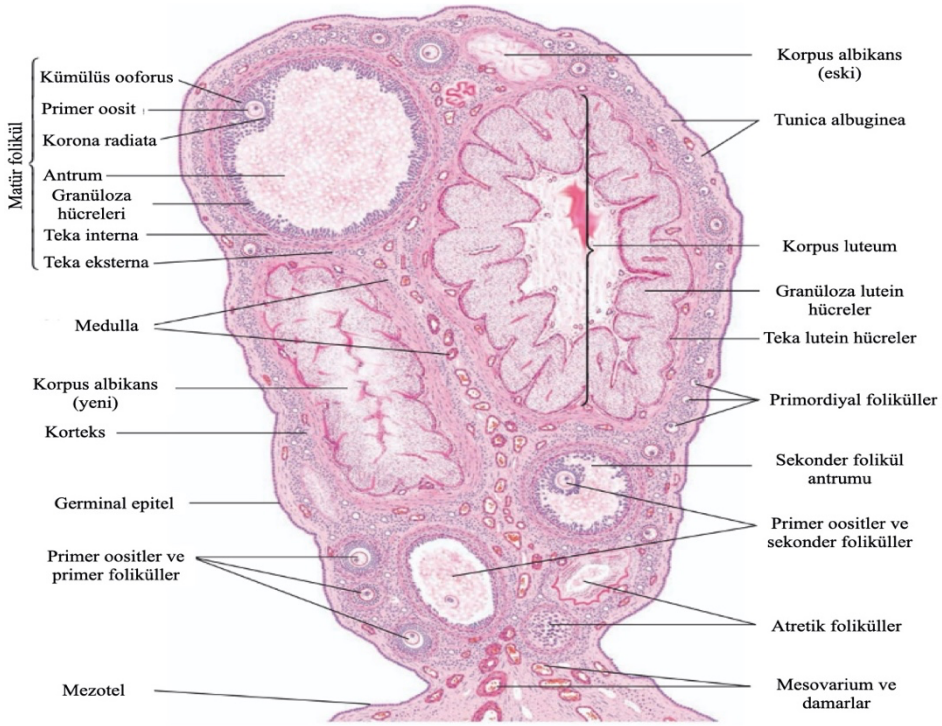


Şekil 3. Primordiyal germ hücrelerinin primordiyal foliküle gelişme aşamaları (29,30)

Primer oositler puberteye kadar profaz evresinde kalır ve bu istirahat dönemine diploten dönemi denir. Bu baskılama folikül hücreleri tarafından salgılanan oosit matürasyonunu engelleyici faktör (OMI) tarafından yapılır. Doğumda primordiyal folikül sayısı yaklaşık 600.000-800.00 kadardır. Pubertede atreziye bağlı olarak 400.000'e düşer. Her siklusta seçilen 15-20 primordial folikül sırasıyla primer (preantral), sekonder (antral) ve preovulatuvar (Graafian folikül) şeklinde olgunlaşır. Sekonder folikül lüteinizan hormon (LH) etkisiyle preovulatuvar evreye girer. Birinci mayoz tamamlanır. Sekonder oosit oluşur ve hemen 2. mayoz bölünmeye girer ve metafaz evresinde duraklar. Döllenme gerçekleşmez ise 24 saat sonra dejenere olur. Dişi doğurganlık döneminde yaklaşık 500 sekonder oosit ovulasyonla dışarı atılır (29).

2.1.3. Over histolojisi

Premenopozal hastalarda over parankimi dört farklı bölümden oluşur. Bunlar tunica albuginea, korteks, primordiyal foliküller ve medulladır (Şekil 4) (31). Over yüzeyi yoğun ve düzensiz bağ dokusu olan tunica albuginea'nın üzerinde yer alan, germinal epitel adı verilen tek katlı yassı ve kübik hücre tabakasıyla kaplıdır. Tunika albuginea'nın altında over korteksi bulunur. Korteksin derininde, overin oldukça vaskülarize bir bağ dokusu içeren merkezi olan medulla bulunur. Korteks ve medulla arasında belirgin bir sınır yoktur. Korteks stromasında gelişimin çeşitli evrelerinde çok sayıda over folikülleri görülmektedir. En çok sayıda görülen folikül, korteksin çevresinde ve tunica albuginea'nın altında yer alan primordiyal foliküllerdir. Primordiyal foliküller yapı olarak en basittir (32). Primordiyal foliküller tek sıra düz granüloza hücreleriyle kaplıdır (31).



Şekil 4. Over dokusu: hematoksilen-eozin boyama, düşük magnifikasyon (32)

Primordiyal foliküller, boyutu yavaş yavaş artan primer oositleri içerir. Ovulasyondan önce gelişmekte olan tüm foliküller birer primer oosit içerir. Primordiyal foliküller büyüyüp genişleyerek primer, sekonder ve matür foliküllere dönüşürler; bunlar kortekse yayılabilir ve over medullasının derinliklerine kadar uzanabilir (32).

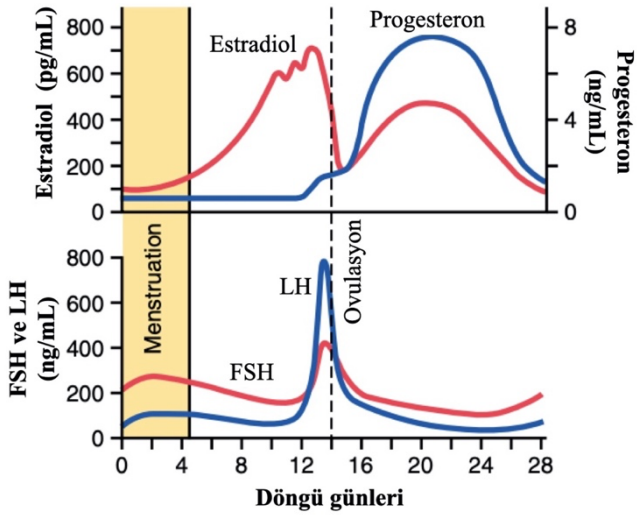
Ovulasyondan sonra folikülden büyük bir korpus luteum oluşabilir. Dejenere olmuş bir korpus luteumdan ise korpus albicans oluşabilir. Ayrıca, gelişimin çeşitli aşamalarındaki over folikülleri atrezi adı verilen bir dejenerasyon sürecine maruz kalabilirler. Atretik hücreler daha sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir. Foliküler atrezi doğumdan önce ortaya çıkar ve bireyin üreme dönemi boyunca devam eder (32).

2.1.4. Over fizyolojisi

Puberte hipotalamustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının artmasıyla başlar. Hipofiz GnRH tarafından uyarılır ve daha duyarlı hale gelerek lüteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve estradiol konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Puberteden sonra antral foliküllerin gelişimi, ovulasyon öncesi aşamaya kadar gonadotropinler tarafından kontrol edilir (33).

Döngünün her ayında hem FSH hem de LH'da bir artış ve azalma görülür. Bu döngüsel varyasyonlar ovaryan değişikliklere neden olur. FSH ve LH over hedef hücre membranındaki FSH ve LH reseptörlerini stimüle eder. Böylece hücrelerin sekresyonlarını ve büyüme hızlarını arttırır. Puberte döneminde ön hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH'ın önemli miktarlarda ortaya çıkmasıyla birlikte, overler ve içlerindeki bazı foliküller büyümeye başlar. Foliküler büyümede bazı foliküllerde ek granüloza hücre katmanları büyür ve bunlara primer foliküller denir. Primer foliküller, sekonder foliküllerin oluşumuna yol açar ve daha fazla gelişime uğrar. Foliküler büyüme devam ettikçe, genellikle sekonder foliküller arasında baskın olan tek bir folikül ortaya çıkar. Bu baskın folikül, olgun bir oositin salınımını işaret eden büyük bir antrum ve çok sayıda granüloza hücre tarafından çevrelenmiş olup Graafian folikül olarak adlandırılır. Graafian folikül, ovulasyondan önceki son foliküler gelişim aşamasıdır. Menstrüel döngünün foliküler fazında, FSH'nın artan seviyeleri, overlerdeki birden fazla folikülün gelişimini uyarır. Ancak genellikle sadece bir folikül baskın hale gelir ve olgunluğa ulaşır (34).

Her ay ön hipofiz bezinden salgılanan hem FSH hem de LH konsantrasyonları hafiften orta dereceye kadar artar, FSH'nin artışı LH'den biraz daha fazladır (Şekil 5). Bu hormonlar, özellikle FSH, her ay 6 ila 12 primer folikülün hızlı bir şekilde büyümesine neden olur. İlk etki, granüloza hücrelerinin hızlı çoğalmasıdır, bu da bu hücrelerin çok daha fazla katmanını ortaya çıkarır. Ayrıca, over interstisyumundan türetilen hücreler, granüloza hücrelerinin dışında birkaç katman halinde bir araya gelir, ikinci bir hücre kümesi olan teka'yı ortaya çıkarır (34).



Şekil 5. Normal döngü sırasındaki gonadotropinler ve over hormonlarının yaklaşık plazma konsantrasyonları. FSH, folikül uyarıcı hormon; LH, lüteinizan hormon (34)

Bu, iki katmana ayrılır. Teka interna'da, hücreler granüloza hücreleriyle benzer epiteloid özellikler kazanır ve östrojen ve progesteron salgılayabilme yeteneğini geliştirir. Dış katman olan teka eksterna, gelişmekte olan folikülün yüksek vasküler bağ dokusu kapsülüne dönüşür. Ardından, granüloza hücrelerinin kütlesi, östrojenin yüksek konsantrasyonunu içeren foliküler bir sıvı salgılar bu sıvının birikimi, granüloza hücre kümesi içinde bir antrumun ortaya çıkmasına neden olur. Primer folikülün erken büyümesi, antral aşamaya kadar özellikle FSH tarafından uyarılır. Ardından büyük ölçüde hızlanan bir büyüme meydana gelir. Bu hızlanan büyümenin nedenleri şunlardır: Östrojen, granüloza hücrelerinin giderek artan sayıda FSH reseptörü oluşturmasına neden olur; bu pozitif bir geri bildirim etkisine yol açar. Hipofiz FSH ve östrojenler, granüloza hücrelerinde LH reseptörlerini uyarır. Böylece FSH uyarısına ek olarak LH uyarısı oluşur. Folikülde artan östrojen ve ön hipofiz bezinden artan LH, foliküler teka hücrelerinin çoğalmasına ve salgılarını arttırmalarına neden olur. Ovum kendi çapında dört katına kadar büyüyebilir. Folikül büyüdükçe, ovum folikülün bir ucu boyunca yer alan granüloza hücre kümesine gömülü kalır (33,34).

28 günlük döngüye sahip bir kadında, ovulasyon, mensturasyonun başlamasından 14 gün sonra gerçekleşir. Ovulasyondan kısa bir süre önce, folikülün çıkıntılı dış duvarı hızla şişer ve foliküler kapsülün merkezindeki küçük bir alan yırtılır, folikülün merkezini işgal

eden viskoz bir sıvının dışarı çıkmasına izin verir. Bu viskoz sıvı, etrafında corona radiata adı verilen birkaç bin küçük granüloza hücresi kümesi bulunan ovumu taşır (33,34).

Ovulasyon için LH'ın pik yapması gereklidir. Bu hormon olmadan, büyük miktarlarda FSH mevcut olsa bile, folikül ovulasyon aşamasına ilerlemez. Ovulasyondan yaklaşık 2 gün önce ön hipofiz bezinin LH salgı hızı belirgin bir şekilde artar ve ovülasyondan yaklaşık 16 saat önce zirveye ulaşır. FSH aynı zamanda yaklaşık iki-üç kat artar. FSH ve LH sinerjik olarak etki eder. LH ayrıca granüloza ve teka hücreleri üzerinde özel bir etkiye sahiptir, onları başlıca progesteron salgılayan hücrelere dönüştürür. Ovumun folikülden atılmasından sonraki ilk birkaç saat içinde, geriye kalan granüloza ve teka interna hücreleri hızla lutein hücrelerine dönüşür. Bu sürece lüteinizasyon denir ve bu hücrelerin tamamı korpus luteum olarak adlandırılır (33,34).

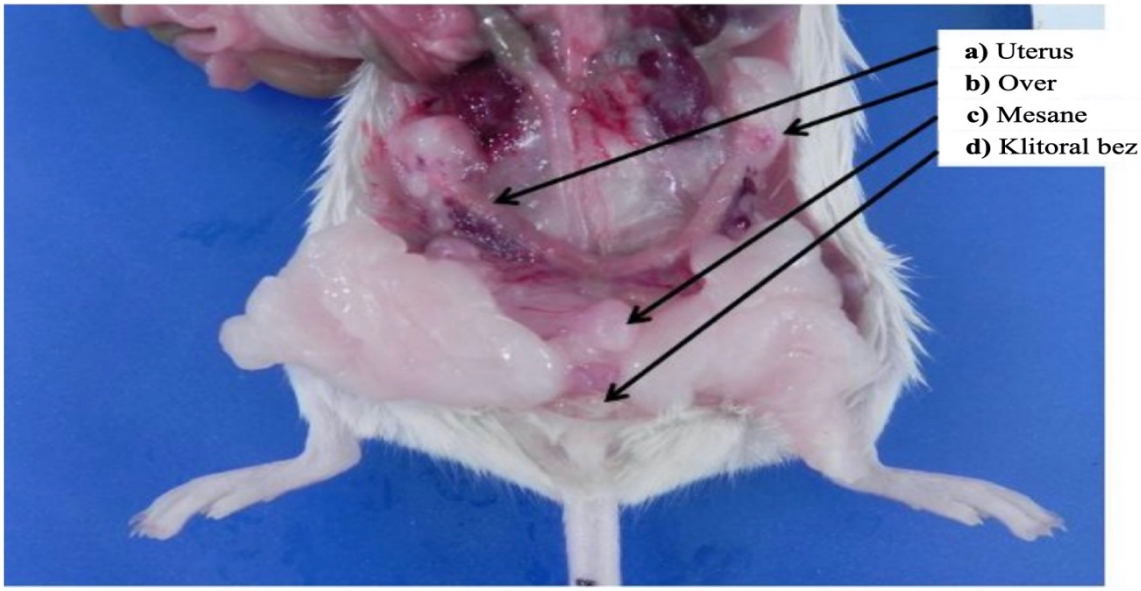
Döllenme gerçekleşmezse, korpus luteum, hormon seviyelerinde bir düşüşe ve menstrüel fazın başlamasına neden olan bir dejenerasyona uğrar (33). Salgı ve fonksiyonunu ve sarı renkli lipid karakterini kaybederek korpus albicans haline gelir. Ardından birkaç hafta içinde bu bağ dokusu ile değiştirilir ve aylar içinde emilir. Normal döngünün 26. gününde korpus luteum tarafından östrojen ve progesteron salınımının aniden durması, hipofiz bezindeki inhibisyonu kaldırır; böylece FSH ve LH artar. FSH ve LH, yeni foliküllerin büyümesini sağlar ve yeni bir over döngüsünü başlatır. Progesteron ve östrojenin bu dönemdeki yetersiz salgılanması menstruasyonu başlatır (34).

2.1.5. Rat genital sistemi

Ratlarda overler böbreklerin kraniyal kutbunun hizasında yer alırlar (35). Psoas kasının lateral sınırı boyunca uzanırlar (36). Sağ over lomber vertebra 4-5 seviyesine, sol over ise 5-6 seviyesine yerleşmiştir. Olgun bir rat overi yaklaşık olarak 5 x 4 x 3 mm^3 ölçülerinde ve yaklaşık 60 mg ağırlığındadır. Sağ overin kanlanması abdominal aortanın bir dalı olan sağ ovaryan arter tarafından olur. Solda ise damarlar renal damarlarla birleşir. Ovaryan ven aracılığıyla vena cava'ya geri döner. Over arterleri ligamentum latum içinden geçerek uterus arterleri ile anastomoz yapar (37).

Ovidukt overe bitişik, 0.4 x 0.5 mm çapında ve 18-30 mm uzunluğunda dar bir yapıya sahiptir, huni şeklinde bir proksimal ucu vardır (37). Kıvrımlı oviduktın açık ucu overe,

distal ucu ise bikornuat uterus içine doğru yer alır (Şekil 6). Ovidukt ovaryan bursayı oluşturan mezosalpenks tarafından çevrelenmiştir (36,38). Oviduktın proksimal kısmının mukozası, uzunlamasına katlanmalara sahiptir ve bu katlanmalara fimbria adı verilir. Mukoza, hem silialı hem de siliasız salgı hücreleri içeren basit bir epitelyumdur. Epitelyumun altında büyük lenfatik kapillerleri içeren vasküler bir lamina propria bulunur. Tüpün ritmik hareketi, döllenmiş ovumun uterusa taşınmasına yardımcı olur. Döllenme, spermatozoonun ovuma girmesi, ovidukt içinde gerçekleşir (37).



Şekil 6. Dişi rat genital sistemi a) Uterus b) Over c) Mesane d) Klitoral bez (38)

Uterin hornlar distalde birleşmiş gibi görünse de, vajinaya açılan iki ayrı ossa uteri bulunmaktadır. Her ossa uteri birer tane ostium interim, externum ve servikal kanala sahiptir. Dişinin üriner sistemle bağlantılı tek genital yapısı klitoristir. Bu organ, klitoral bezlere sahip bir prepus içinde yer alır. Mesane, üretraya boşalır ve üretranın klitoris tabanında bulunan üretral açıklıkta perineuma açılır. Vajina açıklığı, üretranın dorsalında yer alır (36).

Yeni doğan dişilerin puberteye erişmesi yaklaşık 4 haftayı bulur, östrus başlar ve 10-12. aya kadar devam eder (35). Östrus döngüsü 4-5 gün sürer ve 4 aşamadan oluşur: proöstrus, östrus, metestrus ve diestrus. Ovulasyon proöstrusun öğleden sonrasında gerçekleşir (39). Postnatal ovaryum gelişimi 5 döneme ayrılır: Neonatal dönem; postnatal

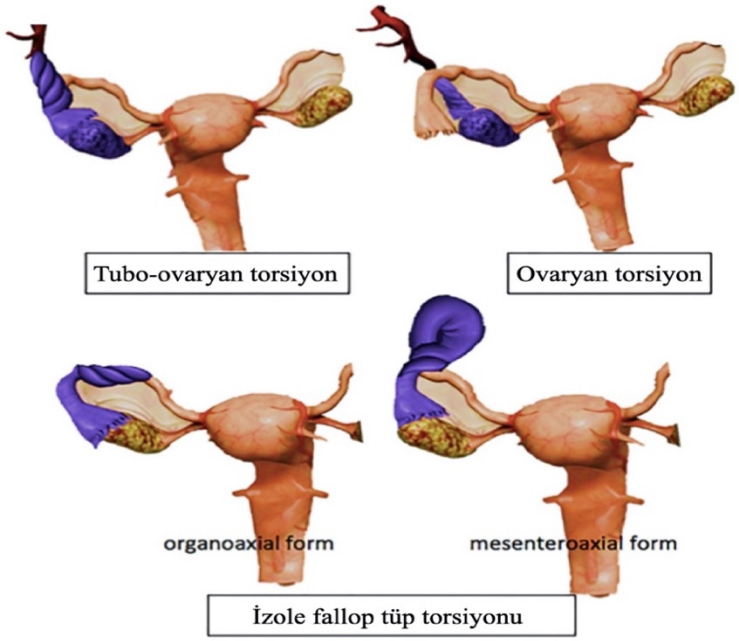
ilk 7 gün, infantil dönem; 8-20 günler arası, jüvenil dönem; 21-32. günler arası, peripubertal dönem; 33-37. günler arası, pubertal dönem; 38-46. günler arasındadır (40).

Ovaryumdaki foliküller büyüdükçe etrafında da katmanlar oluştururlar. Folikül duvarı dıştan içe doğru teka ve granuloza hücrelerinden oluşur. Folikül stimüle edici hormon reseptörleri taşıyan granuloza hücreleri östrojen ve ovulasyondan hemen önce de progesteron salgılarlar (35). Östrojen FSH salınımını uyararak folikül olgunlaşmasını başlatır. Östrojen salınımı, östrus sırasında LH salınımı ve ovulasyonun 8-14 saat içinde gerçekleşmesine kadar devam eder. Teka hücreleri LH reseptörleri taşır ve daha sonra androjenlere dönüşen progesteron hormonunu üretirler (35,36). Progesteron, sinir sistemi aracılığıyla etki eder ve çiftleşme davranışını teşvik eder. Östrojen salınımının azalması ve FSH üzerindeki olumsuz geri bildirim etkisi nedeniyle, FSH salınım seviyeleri artmaya başlar ve bu da bir sonraki döngü için folikül olgunlaşmasını başlatır. Ratların gebelik süresi yaklaşık 21-23 gündür (36).

2.2. Over Torsiyonu

2.2.1. Tanım

Ovaryan torsiyon kadınları etkileyen en yaygın jinekolojik acil durumlardan biridir. Ovaryan torsiyon, adneksi destekleyen bağların üzerinde tam veya kısmi dönme gerçekleştiğinde ortaya çıkan bir durumdur (1,2). Dört patolojik patern tanımlanabilir; tubo-ovaryan torsiyon, ovaryan torsiyon, izole fallop tüp torsiyonunun organoaksial ve mezenteroaksial formu (Şekil 7). Vasküler hasarın şiddeti, dönüş sayısına ve dönüşlerin sıkılığına bağlı olarak değişkenlik gösterir (41).



Şekil 7. Tubo-ovaryan torsiyon, ovaryan torsiyon, izole fallop tüp torsiyonunun organoaksial ve mezenteroaksial formu (41)

Torsiyonla birlikte, over infundibulopelvik ve utero-ovaryen ligamentler etrafında dönecektir. Overin destek bağları olan infundibulopelvik ve utero-ovaryen ligamentler, overin üzerinde döndüğünde yırtılabilir veya over damarlarını sıkıştırabilir. Böylece lenfatik, venöz ve aynı zamanda arteriyel perfüzyonu azaltabilir. Oklüzyon olan venöz ve arteriyel perfüzyon, ödeme ve overin büyümesine yol açar (Şekil 8). Bu da ovaryan nekroz, enfarkt, kanama ve muhtemelen peritonite yol açabilir (1,2,42). Otoamputasyon kronik torsiyonlar sonrası oluşabilir (43).



Şekil 8. Adneksiyal torsiyonun detorsiyon öncesi cerrahi görünümü (42)

2.2.2. Tarihçe

Adneksiyal torsiyon ilk olarak 1890 yılında Bland-Sutton tarafından bildirilmiştir (44). İlk bilateral adneksiyal torsiyon vakası 1895 yılında Warnek tarafından bildirilmiştir (45). Tanımlandığından itibaren pulmoner emboli riski sebebiyle adneksiyal torsiyonun asıl tedavisi uzun yıllar ooferektomi olarak tanımlanmıştır. Pulmoner embolinin ihtimalinin çok düşük olması ilerleyen yıllarda çalışmalarla gösterilmiştir ve detorsiyon tedavisi ilk defa 1946 yılında Way tarafından ovaryan torsiyon için güvenli ve etkili bir tedavi olarak tanımlanmıştır (8).

2.2.3. Epidemiyoloji

Torsiyon, tüm yaş gruplarındaki kadınlarda meydana gelebilir, ancak genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygındır (6). Üreme çağındaki 20 ila 40 yaş arasındaki kadınlarda görülen en yaygın jinekolojik acil cerrahi durumlarından birisidir (1,3).

Yapılan 10 yıllık bir çalışmada, acil jinekolojik cerrahi vakaların %2.7'sinde over torsiyonu gösterilmiştir ve bu en yaygın beşinci sıklıkta karşılaşılan acil cerrahi durumdur (5,6). Hastaların yalnızca %20'si premenarş dönemdedir, bunların da %25-%50'sinde over normal yapıdadır. Torsiyonu olan üreme çağındaki kadınların çoğunluğunda benign over kitlesi bulunmuştur. Ayrıca, gebelik torsiyon için bağımsız bir risk faktörüdür. Torsiyon tanısı konan hastalara yapılan retrospektif bir çalışmada, bu hastaların %8 ila %15'inin gebe olduğu belirlenmiştir (6,7). Genel olarak, vakaların yaklaşık %15'i bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkar. Çalışmalar, pediatrik popülasyon arasında over kitlelerinin yaklaşık %8'inde malignite bulunduğunu göstermektedir (46).

2.2.4. Patogenez ve risk föktörleri

Adneksiyel torsiyon genellikle patolojik olarak büyümüş over ile ilişkilidir. Büyümüş over, tüp ve ligamentler ortasında bir dönme noktası oluşturur ve adneksiyal torsiyona neden olur. Ovaryan torsiyon hastalarının %80'den fazlasında 5 cm veya daha büyük ovaryan kitle bulunmuştur. Bu da ovaryan torsiyondaki ana riskin bir ovariyan kitle

olduğunu göstermektedir. Houry ve ark. yaptığı bir çalışmadaki 87 kadından 12'sinin (%13.7) gebe olduğunu göstermiştir. Ancak ovaryan torsiyon herhangi bir temel patoloji olmaksızın da ortaya çıkabilir (4,5). Ovaryan torsiyonun artmış riski ile ilişkilendirilen çeşitli risk faktörleri aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Tablo 1) (47,48). Sigmoid kolonun sol pelviste bulunması nedeniyle, sağ tarafın sol taraftan daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir; bu, sağ pelviste artan boşluktan kaynaklanan bir sonuç olarak düşünülmektedir (2).

Tablo 1. Ovaryan torsiyonla ilişkilendirilen risk faktörleri (47,48)

Ovaryan Faktörler	Polikistik overler Ovaryan stimülasyon Ovaryan kitleler Endometriozis
Tubal Faktörler	Tubal ligasyon Hidrosalpenks Paratubal kistler
Diğer Faktörler	Gebelik Batın içi cerrahi Geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar

Pansky et al. morfolojik olarak normal overde torsiyon olan hastalarda nüks ihtimalinin %60 olduğunu, bu durumun patolojik adneksi olanlarda %8 olduğunu retrospektif bir çalışmada göstermiştir (7).

Yetişkinlerin aksine, adneksiyal torsiyonlu pediatrik hastaların %25'inde overler normaldir. Normalden uzun bir fallop tüpü, adneksiyal venöz konjesyon, yoğun egzersiz, ani vücut pozisyon değişiklikleri, intraabdominal basınç artışları, travma gibi sebepler normal adneks torsiyonunda olası mekanizmalardır. Çocuklarda ve ergenlerde adneksiyal torsiyon, yetişkinlerde olduğu gibi over kistleri ve tümörleri gibi adneksiyal patolojilerden de kaynaklanabilir. En sık gözlenen anomali türleri; kistik teratomalar,

foliküler veya hemorajik kistler, paraovaryan kistler, kistadenomalar veya hidrosalpenkstir (7,49).

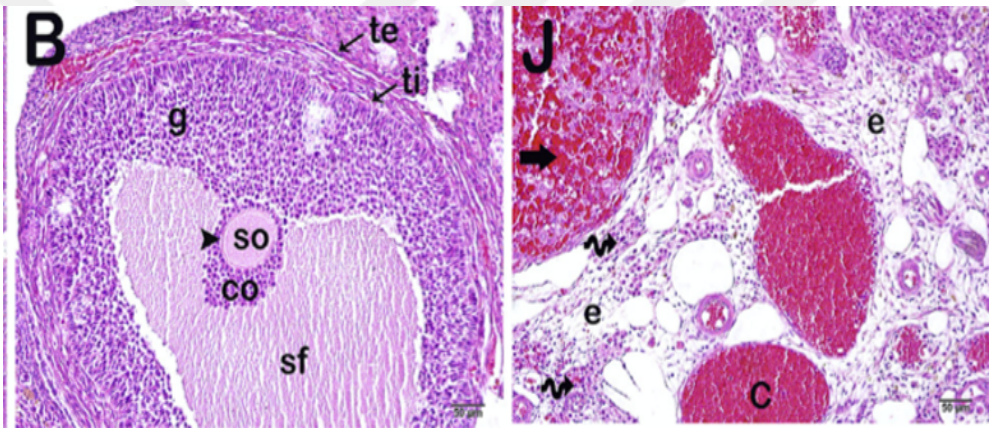
Over hiperstimülasyonu, polikistik over sendromu, endometriozis, adhezyonlar, paratubal kistler, enfeksiyonlar ve müllerian yapıların anomalisi gibi anomaliler de torsiyon riskini artırır (48). Yapılan 95 hastalık bir çalışmada torsiyone overlerin postoperatif patolojileri aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Tablo 2) (49).

Tablo 2. Adneksiyel torsiyon sonrası 95 hastanın postoperatif patolojik bulguları (49)

Patolojik bulgular	**Yüzde (%)**
Matur kistik teratom	33.5
Bening over kisti (epitelyum içermeyen)	12.6
Basit over kisti	11.6
Luteal kist	9.5
Seröz kistadenom	9.5
Müsinöz kistadenom	8.4
Paratubal kist	4.2
Endometiroma	3.1
Hidrosalpenks	2.1
Foliküler kist	1.1
Endometrioid kistik fibroma	1.1
Struma ovari	1.1
Seröz adenokarsinom	1.1
Papiller kistadenom	1.1

Torsiyone over dokusu iskemik kalmıştır. İskemik dokular, hücre yenilenmesi ve toksik metabolitlerin atılması için kan akışını yeniden kazanmak zorundadır. Bu yüzden over torsiyonunun ana tedavisi detorsiyondur. Ancak detorsiyon sonrası, iskemik dokunun reperfüzyonu, iskemiden kaynaklanan hasardan daha ciddi bir hasara yol açabilir (12).

İskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı, over torsiyonu/detorsiyonu gibi bazı klinik tabloların temelini oluşturur. Bu klinik tabloların kaynağının özellikle serbest oksijen radikalleri olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yapılan bir çok çalışmada iskemi/reperfüzyon yaralanmasına maruz kalan over dokusunun histopatolojik değerlendirilmesinde yaygın ödemli alanlar, lökosit infiltrasyonu, kanama ve vasküler konjesyon gösterilmiştir (Şekil 9) (12,50).



Şekil 9. Hematoksilen-Eozin(H&E) ile boyanmış over dokusu kesitlerinin ışık mikroskobu ile görüntüleri**. B (x40):** Normal over; Over dokusu ve foliküller normal bir yapı sergilemektedir. sekonder folikül **(sf)**, sekondor folikül primer oosit **(so**), kümülüs ooforus hücreleri **(co**), granulosa hücreleri **(g)**, teka interna **(ti)** ve teka eksterna **(te)** hepsi normal bir görünüme sahiptir. **J (x40):** İskemi/reperfüzyon hasarına uğramış over; Over dokusu, yaygın ödemli alanlar **(e)**, lökosit infiltrasyonu **(spiralli ok),** kanama **(ok)** ve vasküler konjesyon **(c)** sergiler (50)

Erken teşhisin iskemik hasarı azaltmaya yardımcı olabileceği düşünülse de, reperfüzyon hasarı ve sonuçları hala kaçınılmazdır. Çeşitli reperfüzyon yöntemleri, farklı dokularda hasarı önlemek için denenmiştir. Ancak over dokusu üzerindeki reperfüzyon hasarını önleyecek kesin yöntem literatürde henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çalışmalar daha da önemli hale gelmiştir (12).

2.2.5. Over torsiyonu tanısı

Over torsiyonuna yaklaşımda hastanın anamnezi, fizik muayenesi, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçlarının bir arada değerlendirilmesi esastır.

Ameliyat öncesi tanı oranı, %40'dır (51). Over torsiyonunun kesin tanısı için doğrudan overi visualize etmek gereklidir. Bu nedenle erken tanı, over fonksiyonunun kurtarılması için önemlidir (5).

2.2.5.1. Anamnez

Over torsiyonunun preoperatif tanısı, kliniğinin değişkenliği nedeniyle zordur. Torsiyonun komplet, inkomplet veya spontan detorsiyon dönemleri sebebiyle intermitant olup olmadığına bağlıdır (52). Anamnezde daha önce konulan adneksiyal kitle tanısı, tekrarlayan karın ağrısı ve subfebril ateş sorgulanmalıdır (5). En yaygın belirti unilateral alt karın ağrısıdır ve bu ağrı sürekli veya kolik şeklinde olarak tarif edilir. Genelde birkaç gün boyunca devam eder ve karın hassasiyeti ile birlikte olur (52–54). Bildirilen çoğu hasta, ağrının başlangıcından 1 veya daha fazla gün sonra değerlendirme için başvurmuştur. Premenarş dönemdeki hastalar genellikle ağrıyı lokalize etmeleri zor olduğu için yaygın ağrıdan bahsederler. Bazı hastalarda subfebril ateş saptanmıştır (5). Karın ağrısı genellikle bulantı ve kusma ile birlikte olur (52).

2.2.5.2. Fizik muayene

Adneksiyal torsiyonun fizik muayenesinde karın hassasiyeti ana bulgu olup rebound ve defans gibi periton belirtileri de bulunabilir. Karın hassasiyeti adneksiyal torsiyonlu hastaların %88'inde rapor edilmiştir. Rebound ve periton belirtileri ise sadece hastaların %12–27'sinde rapor edilmiştir (52,55). Huchon ve ark. adneksiyal torsiyon ile ilişkilendirilen 496 hastada beş klinik kriteri incelemiştir, bunlardan 31 tanesine adneksiyal torsiyon tanısı konmuştur. Bu beş klinik kriterin kombinasyonu (unilateral ağrı, dayanılmaz ağrı, over bölgesinde ağrı, kusma, lökore ve metroraji yokluğu) tanı için %87,1 duyarlılık ve %74,2 özgüllük sağlamıştır (56,57). Bazı durumlarda palpabl alt

karın kitlesi de bulunabilir. Bimanuel muayenede etkilenen adnekste hassasiyet vardır ve büyüme hissedilebilir (52). Vajinal muayenede unilateral ağrının varlığı, adneksiyal torsiyonu işaret edebilir. Ancak Lomano ve ark. vakaların %26'sında vajinal muayenede bilateral adneksiyal ağrı saptamıştır (57,58). Özetle, belirsiz muayene bulguları, bu durumun tanısının zorluğunu ve daha fazla tanısal test ihtiyacını göstermektedir (59).

2.2.5.3. Laboratuvar

Laboratuvar incelemeleri, ayırıcı tanı oluşturmada yardımcı olabilir, ancak over torsiyonu için önerilen belirli bir test yoktur. Laboratuvar testleri, tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), serum insan koryonik gonadotropin (hCG)'yi içermelidir. Ayırıcı tanı için idrar analizi de yapılmalıdır. Torsiyon kanamaya sebep olursa tam kan sayımında anemi görülebilir. Özellikle gebelik, torsiyon için bir risk faktörü olduğundan serum hCG önemlidir. Bu laboratuvar anormallikleri belirsizdir ve çoğu zaman torsiyonda laboratuvar değerleri normal olabilir (6,52).

Lökosit sayısında hafif artış (10.3-17.6 x 109/L) over torsiyonu olan kadınların %20-62'sinde görülür. Serumda lökositoz olması ile dokunun nekrozu arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Enflamasyon belirteçleri CRP, sedimantasyon hızı (ESR) over torsiyonu için özgül değildir. Aynı zamanda akut apandisit gibi enflamatuvar süreci arttıran durumlarla da ilişkili olabilirler (4,52,60).

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı over torsiyonunda yükselebilir. Ancak bu durum over torsiyonuna spesifik değildir (61).

D-dimer umut vadeden bir belirteç olabilir, bazı hayvan çalışmalarında over torsiyonundan 2 saat sonra yükselme göstermiştir (52).

Over torsiyonu genellikle bir kitle ile birlikte olduğundan, birçok serum belirteci adneksiyal tümör türünü işaret edebilir. Serum hCG aynı zamanda over germ hücreli tümör tanısında yükselir. Serumda ölçülen kanser antijeni-125 (CA-125), malign over tümörünü veya endometriomayı gösterebilir (5).

Literatürde enflamatuvar belirteç interlökin-6'nın (IL-6) adneksiyal kitlesi olanlarda over torsiyonunu öngörebildiği öne sürülmüştür. Christopoulos ve ark. IL-6 meta-analizi sırasıyla toplam duyarlılık ve özgüllük değerlerinin 0.85 ve 0.84 olduğunu ortaya koymuştur (62–64).

2.2.5.4. Görüntüleme yöntemleri

Adneksiyal torsiyonun görüntüleme ile direkt teşhisi genellikle zordur, çünkü hastanın kliniği özgül değildir ve karın ağrısı için ayırıcı tanılar oldukça fazladır. Ancak hızlı teşhis ve tedavi, iyi klinik sonuçlar ve over ve fallop tüpünün korunması açısından kritiktir (65). Bu yüzden ayrıcı tanılara ve doğru teşhise yardımcı olması açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gereklidir.

2.2.5.4.1. Direkt grafi

Genellikle akut abdomen ile acil servise başvuran hastalara uygulanan ilk görüntüleme yöntemi batın radyografisidir. Radyografiyi dikkatlice incelemek, tanıyı doğrulayıcı başka görüntüleme yöntemi seçmek için önemlidir. Radyografide pelviste büyük bir kitle varsa izlenebilir (66). Röntgenin yaşamı tehdit eden durumlarda duyarlılığı yüksek değildir (67). Over torsiyonunda önemli bir yere sahip olmasa da ayırıcı tanılar için önemli olabilir.

2.2.5.4.2. Ultrason

Ultrasonografi (USG) genellikle akut pelvik ağrının değerlendirilmesinde yapılan ilk incelemedir. Transabdominal ve transvajinal USG taramaları overlerin, uterusun ve ilişkili anatomilerin mükemmel dinamik görüntülerini sağlar. Vaskülerite ve torsiyone pedikülün daha iyi görüntülerini sunar ve varsa adneksiyal kitleyi daha iyi karakterize eder. Doppler USG vasküleritenin gerçek zamanlı değerlendirmesine olanak tanır (68,69). Adneksiyal torsiyon tanısı için ultrasonun duyarlılığı %84,4, pozitif prediktif değeri ise %81,4'tür (70).

Adneksiyal torsiyonun ultrasonografik özellikleri büyümüş over dokusu, periferik yerleşmiş çok sayıda foliküller, ödem sebebiyle over stromasının heterojen görünümesi, douglasta serbest sıvı varlığı, torsiyone pedikül ve varsa adneksiyal kitle varlığıdır. Transvajinal muayenede ağrı, tanı lehine olabilir ancak bu özellik pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik, endometriozis ve hemorajik kistlerde de görülebilir (68,71,72).

Başka bir ultrasonografik bulgu, periferik olarak yer değiştirmiş antral folikülleri çevreleyen hipoekoik bir alanın varlığıdır ve bu da "foliküler halka" işareti olarak bilinir ve kenarın kalınlığı 1-2 mm'dir (69,71).

Ovaryan büyüme, torsiyonda yaygın bir bulgudur. Torsiyone ve normal over arasındaki 5 mL'lik bir hacim farkı önemli kabul edilir. Eğer torsiyone pedikül görülmezse veya adneksiyal kitle oldukça büyükse ultrason yanıltıcı olabilir. Hemorajik değişiklikler tanıyı endometriozis veya tuboovaryan kitle lehine saptırabilir (68).

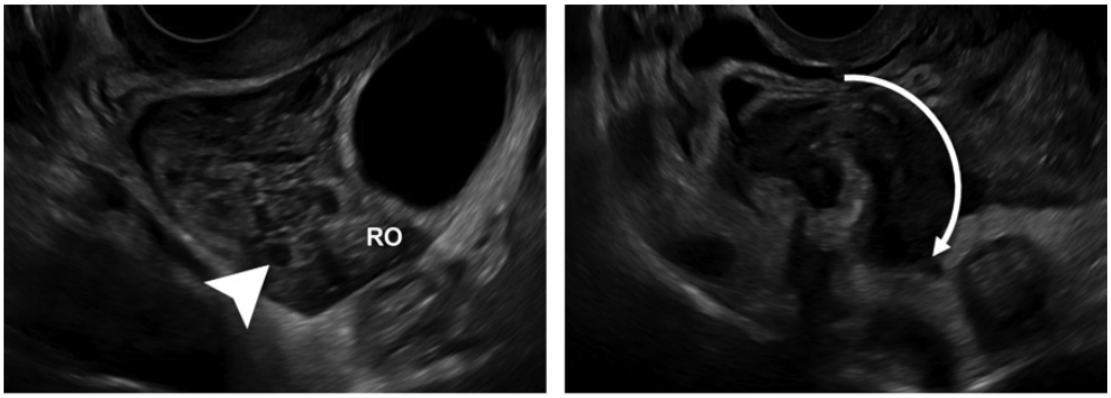
Ovaryan stromal ödemi nedeniyle foliküller kenara itilir ve bu nedenle büyümüş over ve periferik yerleşmiş foliküller torsiyon düşünülen vakalarda tanıya yardımcıdır. Benzer görüntü polikistik overler ve over hiperstimülasyonunda da görülebilir (68,73).

Pelvik serbest sıvının varlığı, çeşitli abdominal-pelvik hastalıklarda görülür, ancak 47 vakayı inceleyen bir çalışmada over büyümesi ile birlikte serbest sıvının olmasının torsiyon için duyarlı bir işaret olduğunu göstermiştir (69).

Vasküler akışın kaybı torsiyonda daha sonra ortaya çıkan bir bulgudur. Akışın varlığı overin canlılığını gösterir. Venöz akış arteriyel akıştan önce yok olacaktır. Kan akışının tamamen kaybından önce, venöz ve arteriyel dalga formunun merkezde kaybı, azalmış arteriyel akış hızı, diyastolik arteriyel akışın yokluğu veya tersine çevrilmesi torsiyonu gösterebilir (72).

Doppler, tanıya yardımcı olan ovaryan venöz ve arteriyel vasküleritenin eksikliğini göstermede önemlidir ancak vaskülerite varlığının, torsiyonu kesin olarak dışlamadığını da bize gösterir. Bu, çift ovaryan beslenme, kısmen torsiyone olmuş over gibi bir çok sebepten olabilir. Arteriyel perfüzyon torsiyonun seyrinin oldukça ilerlemiş bir aşamasına kadar sürdürülebilir (68,69,72).

Dönmüş bir vasküler pedikül genellikle fallop tüpünü içerir ve uterus yanında kalınlaşmış bir tübüler yapı olarak ortaya çıkar. USG de bu bulgu karakteristik "girdap" (hipoekoik damarların dönmesi) işareti olarak görülür. Bu işaretin doğrulanan vakaların %90'ından fazlasında bulunduğu belirtilmiştir. Ancak bu işaret, kaç tane dönme yaptığı ve hangi yapıların içinde bulunduğuna bağlı olarak değişken olabilir. Ovaryan torsiyona ait bazı ultrasonografi görüntüleri aşağıda gösterilmiştir (Şekil 10) (69).



Şekil 10. Ovaryan torsiyon transvajinal USG görüntüsü **(a)** Merkezinde artmış ekojeniteye sahip 7 cm uzunluğundaki sağ overi (**RO)** gösterir, içinde normal foliküller **(ok ile gösterilen alan)** bulunur. **(b)** Kıvrılmış hipoekoik damarlarla oluşan bir girdap işareti **(ok ile gösterilen alan)** gösterir (69).

Torsiyona eşlik eden adneksiyal tümörler görülebilir, en yaygın olanı dermoid tümörlerdir (68,74). Adneksiyal torsiyonun ultrasonografik özellikleri arasında ovaryan büyüme, periferik olarak yerleşmiş foliküller, ödemli over stroması, arteriyel/venöz akımın yokluğu, adneksiyal kitle varlığı, kıvrılmış pedikül, pelvik serbest sıvı, prob hassasiyeti, girdap işareti, foliküler halka işareti bulunur (68,71). Ultrason belirtilerini tanımak, doğru tedaviyi yani gecikmesiz cerrahiyi sunabilmek açısından önemlidir (71).

Bir sistematik derleme ve meta-analiz, over ödemi, girdap işareti ve azalmış over doppler akımının adneksiyal torsiyonu tespit etme konusunda iyi spesifiteye ancak orta sensitiviteye sahip olduğunu göstermektedir (73).

2.2.5.4.3. Bilgisayarlı tomografi

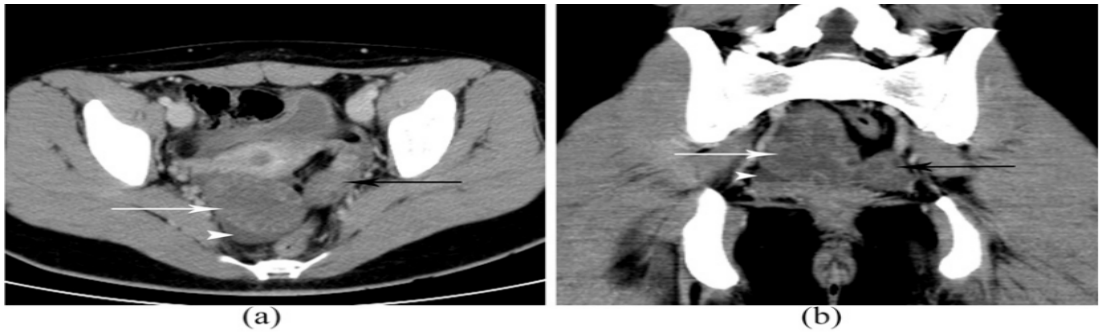
Ultrasonografi (USG), adneksiyal torsiyonun teşhisi için ilk ve en iyi modalitedir. Ancak klinik pratikte, adneksiyal torsiyon diğer jinekolojik olmayan durumları taklit ettiği için bilgisayarlı tomografi (BT) taraması sıklıkla ilk elde edilen modalite haline gelir (69,75).

BT taraması, radyasyon maruziyeti olmasına rağmen özellikle obez bireylerde geniş bir görüş alanı sağlama, tekrarlanabilir olma, operatör bağımsız olma ve diğer ilişkili patolojilerin değerlendirmesine yardımcı olma konusunda birçok avantaj sunar (75).

Bir meta-analiz, over torsiyonunda altı adet BT bulgusunu göstermektedir, ilk üçü özellikle daha yaygın ve kullanışlıdır; adneksiyal büyüme, adneksiyal kitle, torsiyonlu pedikül, kalın duvarlı kitle, tüp kalınlaşması ve adneksanın anormal konumu (76).

BT, yağ dokusunda ödemlenme ile birlikte torsiyonlu pedikülü olan vakaların, adneksiyal torsiyona bağlı infarktüsü öngörmek açısından kullanışlı olabilir. Çünkü bu, adneksiyal torsiyonun 360 dereceden fazla döndüğünü gösterir (77).

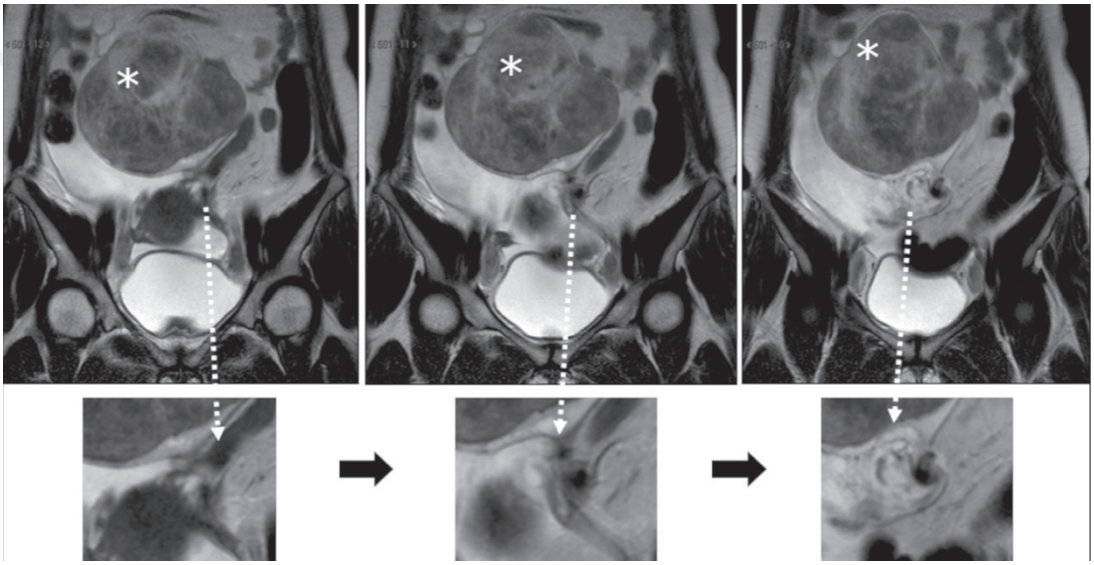
Adneksiyal torsiyonda, BT'de görülen birincil anormallik genellikle büyük bir pelvik kitledir. Uterus genellikle torsiyonun olduğu tarafa çekilir. Over arteri ve veninin büyümesi bazen kontrastlı BT görüntülerinde gözlemlenebilir. Kist duvarının kalınlaşması basit ödem işaretidir, ancak eksantrik veya düzensiz kalınlaşma kanama sonucu infarktüsü gösterebilir. Peritoneal değişiklikler belirsizdir. Serbest sıvı ve çevre yağ dokusunun ödemli görünümü, torsiyon kronikse daha çok izlenir (Şekil 11) (69,78).



Şekil 11. Ovaryan torsiyon BT görüntüsü. 25 yaşında kadın hasta. Aksiyal **(a)** ve koronal **(b)** kontrastlı bilgisayarlı tomografi, boyutu artmış sağ over; üzerinde periferik olarak yerleşmiş çok sayıda folikül, belirgin hipodens ödemli stroma **(uzun beyaz oklar ile gösterilmiştir)** ve az miktarda pelvik serbest sıvı **(beyaz ok başı ile gösterilmiştir)** bulunmaktadır. Sol over ise normal boyuttadır **(ince siyah ok ile gösterilmiştir)**. Yapılan laparoskopide, sağ over torsiyonunu izlenmiştir (78)

2.2.5.4.4. Manyetik rezonans

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, over torsiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir ancak ilk basamakta kullanılan görüntüleme yöntemi değildir (79). Bulgular USG için tarif edilenlere benzerdir. Over büyümesi, varsa over kitlesi, çevre yağ dokusu infiltrasyonu, serbest sıvı veya kanama, fallop tüpü kalınlaşması, kistik kitlelerin duvarının kalınlaşması gözlenebilen bulgulardandır (Şekil 12) (79–82). Uterus genellikle etkilenen overe doğru sapmıştır. Çoğu zaman periferik yerleşmiş foliküller ve torsiyonlu pedikül görülebilir (79).



Şekil 12. Ovaryan torsiyon MR görüntüsü. Koronal T2-ağırlıklı MR dizileri, altta büyütülmüş görüntülerle birlikte gösterilmiştir. Over pedikülünün kendi ekseni etrafında döndüğü izlenmiştir. Sol over, fibroma ile uyumlu, hipointens, heterojen genişleyen bir kitlenin varlığı nedeniyle büyümüştür **(yıldız işaretleri ile gösterilmiştir)** (82)

Hematom varsa kontrast ajan uygulanmadan yapılan BT ve T1-ağırlıklı MR ile en iyi şekilde görülür. Eğer altta yatan bir ovaryan kitle varsa, MR ile rahatça görüntülenebilir (81).

MR görüntüleme, yüksek hassasiyeti nedeniyle over torsiyonunu takiben hemorajik enfarktın tanı alması açısından önemli bir avantaja sahiptir (80,83).

2.2.5.5. Ayırıcı tanı

Adneksiyal torsiyon, alt karın ağrısı şikayetiyle başvuran tüm kadınların ayırıcı tanıları arasında yer almalıdır (84). Bu, teşhisin gecikmesini önlemek açısından kritik bir öneme sahiptir.

Adneksiyal torsiyona ait bulgular bir çok hastalıkla benzer olabilir. Bunlardan bazıları apandisit, renal kolik, pelvik inflamatuvar hastalık, ektopik gebelik, leiyomiyom nekrozu, gastroenterit, over kist rüptürü, ovaryan hiperstimulasyon sendromu, divertikülit, idrar yolu enfeksiyonu ve kabızlıktır (7,47,85–87). Ayırıcı tanılar jinekolojik nedenler ve jinekolojik olmayan nedenler olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Adneksiyal torsiyonun ayırıcı tanıları (7,47,85–87)

Jinekolojik nedenler	Jinekolojik olmayan nedenler
Over kist rüptürü	Apandisit
Ektopik gebelik	Gastroenterit
Pelvik inflamatuvar hastalık	Renal kolik
Leiyomyom nekrozu	İdrar yolu enfeksiyonu
Ovaryan hiperstimulasyon sendromu	Divertikülit
Ovaryan kitle	Kabızlık

Ne yazık ki, hastaların az bir kısmı ilk klinik teşhiste adneksiyal torsiyon şüphesi taşır ve özellikle lökositoz varlığı nedeniyle akut apandisit ile karıştırılır (88). Yapılan bir çalışmada adneksiyal torsiyonlu hastalarda, akut apandisitli hastalara göre anlamlı derecede daha az ağrı migrasyonu, ateş, rebound ve hassasiyet izlenmiştir. Karın ağrısı, bulantı ve kusma gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Lökosit ve CRP değerleri torsiyonda, akut apandisitten anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (7,89).

2.2.6. Over torsiyonunda tedavi

Ovaryan torsiyon şüphesi durumunda over canlılığı, ağrının başlangıcından cerrahi müdahaleye kadar geçen süre arttıkça azalır. Geri dönüşümsüz hasarı oluşturan vasküler perfüzyon kesinti süresi bilinmemektedir. Ancak 72 saat sonrasında over fonksiyonunda keskin bir azalma olduğu düşünülmektedir. Hızlı müdahale, fertilite ve over fonksiyonunu kurtarmak için en iyi şansı sağlar (52).

Over torsiyonunu tedavi etmenin altın standardı cerrahidir ve bu aynı zamanda torsiyonu tanısını kesinleştirmenin tek yoludur. İki cerrahi yöntem bulunmaktadır: laparoskopi ve laparotomi. Lo ve ark. cerrahi müdahale yöntemine yönelik olarak laparoskopi ile laparotomiyi incelemiştir. Laparoskopinin, hastanede yatış süresinin kısa olması, daha az postoperatif komplikasyon olması ve over korunmasında daha etkin olması nedeniyle en uygun müdahele yöntemi olduğunu belirtmiştir. Ancak over veya fallop tüp kanseri şüphesi varsa, laparotomi yapılmalıdır. Cerrahi sırasında over canlılığını değerlendirmek ve fonksiyonunu korumak gereklidir. Torsiyone olmuş bir overin canlılığını cerrahi sırasında belirlemenin tek yolu görsel muayenedir. Geleneksel bakış açısına göre, koyu renkli ve büyümüş overler canlı gibi görünmeyebilir. Ancak patoloji çalışmaları, cerrahın nekroz izlenimi olmasına rağmen canlı over dokusunu göstermiştir. Overin utero-ovaryan damarlar ve infundibulopelvik damarlar aracılığıyla çift taraflı bir kan akışına sahip olması, iskemiye karşı daha büyük bir koruma sağlar. Overin koyu renkli görünümü, iskemi yerine venöz konjesyona sekonder olabilir. Çalışmalar, detorsiyon sonrası over fonksiyonunun %92'ye kadar olabileceğini göstermiştir (5,10,52,90). Bu yüzden overin cerrahi sırasındaki görünümü detorsiyon uygulaması için önyargı oluşturmamalıdır.

Uzun yıllar boyunca, standart tedavi detorsiyon yapmak yerine ooferektomi olmuştur. Bunun temelinde, torsiyonlu overle ilişkilendirilen malignite riski ve over detorsiyonundan sonra bir trombusun sistemik dolaşıma salınma riskiyle ilgili korkular yer almaktaydı. Malignite riski, malignite insidansının düşük olması nedeniyle ooferektomiyi haklı çıkarmak için kullanılmamalıdır. Malign lezyona sahip olan overler genellikle operasyon sırasında belirgindir. Ovaryan torsiyon cerrahisinden sonra tromboembolizm riski literatürde yalnızca %0.2-0.3'tür. Detorsiyon ile venöz tromboemboli teorik riski çürütülmüştür. Laparoskopi veya laparotomi yoluyla yapılan

over koruyucu cerrahi güvenlidir ve postoperatif komplikasyonların insidansını artırmaz. Yalnızca belirgin klinik kanıtlar varsa ooferektomi düşünülmelidir (8–11).

Yaş, histopatolojik tip, adneks büyüklüğü, torsiyon derecesi ve pelvik anatomik yapı ovaryan torsiyon ve adneks nekrozu için risk faktörleridir. Torsiyon derecesi, adneks nekrozu için ana risk faktörüdür. Bir çalışma, torsiyon derecesinin 540°'den az olduğu durumlarda overin başarıyla korunabileceğini göstermiştir. Torsiyona erken müdahale edildiğinde fonksiyonu koruma şansı daha yüksektir. Bu yüzden zamanında yapılan cerrahi müdahele, ciddi şekilde torsiyone overleri hala koruyabilir (5,9–11,91).

Detorsiyon anındaki over nekrozu görünümü, bir overin folikül geliştirmesi için gelecekteki kapasitesi ile uyuşmamaktadır. Yetişkinlerde over detorsiyonu ve korunmasını takiben başarılı gebelikler ve canlı doğumlar kaydedilmiştir. Literatür, kurtarılan overlerde yüksek folikül gelişimi oranını göstermektedir. Bu yüzden over koruyucu cerrahi bir öncelik olmalıdır (8,92).

Postmenarşal hastalarda torsiyonların yarısından fazlası adneksal kitle varlığında meydana gelir. Birçok durumda detorsiyon ve kistektomi aynı anda gerçekleştirilebilir. Nadiren, torsiyone adneks ciddi ödemli ve hasarlı olabilir, bu durumda kistektomi, daha fazla over doku hasarı, kanama ve acil ooferektomi gerekliliğine neden olabilir. Ayrıca ödem nedeniyle büyümüş over, adneks patolojisi bulunmadığında yanlışlıkla kitle olarak yorumlanabilir. Sonuç olarak, detorsiyonla eş zamanlı kistektomi girişimi mümkündür, ancak özellikle ödemli overlerin veya kitle varlığının belirsiz olduğu durumlarda dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır. Hastalara, ameliyat sonrası 6-12 hafta içinde adneksal kitleler, over canlılığı ve interval kistektomi gerekliliği açısından tekrar pelvik görüntüleme yapılmalıdır (52).

Çocuklarda ve adölesanlarda over torsiyonunun yönetimi değişkendir ve cerrahi uzmanlar arasında farklılık göstermektedir (8). Genel olarak, ergenlerde malignite riski düşüktür bu nedenle torsiyon daha az olasıdır. Adölesanlarda detorsiyonla artan tromboembolik olay riski teoriktir ve pediatrik literatürde rapor edilen herhangi bir vaka bulunmamıştır. Over koruyucu cerrahi artmış komplikasyon oranıyla ilişkilendirilmemektedir. Pediatrik hastalarda genel olarak, laparoskopi ile over koruyucu cerrahi birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (9,52,91,93,94).

Tekrarlayan torsiyon, utero-ovaryan ligamentlerde gevşeklik, normalden uzun tüpler ve adneksal kitlenin olmaması gibi nedenlerden dolayı olabilir. Bazı çalışmalar pediatrik hastalarda %5 ile %18 arasında tekrarlayan torsiyon riskini göstermektedir. Ooforopeksinin over üzerindeki faydası tartışmalıdır. Ooforopeksi, rekürrens azaltmanın bir yolu olarak önerilmiştir ve iki yöntemle gerçekleştirilebilir: adneksal ligamentlerin pilikasyonu veya adneksin pelvik yan duvarına absorbe edilmeyen sütür kullanılarak sabitlenmesidir. Bazı çalışmalarda özellikle premenarşal kızlarda ooforopeksinin rutin kullanımı önerilmemiştir. Bu uygulamanın gelişmekte olan overin normal inişini puberte döneminde fiziksel olarak engelleyebileceği, fallop tüp kan akışı ve fonksiyonunu bozarak fertiliteye olumsuz etkisi olabileceğini ileri sürülmüştür. İlk kez over torsiyonu ile başvuran hastalarda ooforopeksiyi destekleyecek net bir kanıt bulunmamaktadır. Ooforopeksi için net kriterler olmasa da tekrarlayan ovaryan torsiyonu, sebebi olmayan over torsiyonu ve tek bir adneksin bulunduğu durumda bu yaklaşımın uygulanması düşünülmektedir (8,52).

Postmenopozal kadınlar over koruyucu cerrahi adayları olarak kabul edilmezler. Adneksiyal torsiyonlu postmenopozal kadınlar için tedavi yöntemi ooferektomi olarak düşünülür. Yapılan bir retrospektif çalışmaya göre bu hastalarda kanser riski %9'dur ve ileri aşamalı tedavi gerektirebilir (10,11).

Gebelerde yönetim, gebe olmayan hastalara benzerdir ve gebelerde torsiyon için laparoskopik cerrahi güvenlidir. Vakaların çoğu dermoid ve fonksiyonel over kistlerinden kaynaklanmaktadır. Adneksiyal torsiyon şüphesinde gebeliği ve adneksin kendisini korumak amacıyla cerrahi uygulanmalıdır (5,95,96).

Detorsiyon sonrası tekrarlama riski vardır nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Son araştırmalara göre, tekrarlama riskini azaltmak için birkaç yöntem kullanılabilir. Bir yöntem de oral kontraseptiflerle over kistlerinin bastırılmasıdır. Ancak bu yaklaşım uzun vadeli takip ve sistemli çalışma eksikliğine sahiptir (5).

2.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı, çeşitli hastalıklarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilir ve ciddi klinik sorunlara yol açar; bunlar arasında akut böbrek hasarı, miyokard enfarktüsü, dolaşım arresti ve periferik vasküler hastalık bulunmaktadır. I/R hasarının patofizyolojisi ve patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür. I/R hasarı, bir organa olan kan akışının başlangıçta geçici bir şekilde durdurulması ile karakterizedir, ardından perfüzyonun ve eş zamanlı reoksijenasyonun yeniden başlaması ile reperfüzyon hasarı gerçekleşir (15).

2.3.1. Akut hücre hasarı nedenleri

Hücreler, genellikle intrasellüler ortamın fizyolojik olarak bir denge durumu olan homeostazı sürdürürler. Hücreler, fizyolojik stresler veya patolojik uyarıcılara maruz kaldıklarında, adaptasyon geçirebilir ve yeni bir denge durumuna ulaşarak canlılıklarını ve fonksiyonlarını koruyabilirler.

Hücre hasarı, hücrelerin artık adaptasyon yapamayacak kadar ciddi bir şekilde stres altında olması, hücrelerin zararlı ajanlara maruz kalması veya hücrenin deoksiriboz nükleik asit (DNA) ve proteinlerinde anormallikler olması gibi durumlarda ortaya çıkar. Belirli sınırlar içinde, hasar geri dönüşümlüdür ve hücreler stabil bir baz seviyesine geri döner; ancak stres şiddetli, sürekli ve hızlı ise bu durum etkilenen hücrelerin geri dönüşümsüz hasar görmesine ve ölmesine neden olabilir (13).

Hipoksi, enfeksiyöz ajanlar, beslenme eksiklikleri, genetik bozukluklar, hücre içi iş yükü dengesizliği, kimyasallar, ilaçlar, toksinler, radyasyon, immünolojik disfonksiyon ve yaşlanma hücre hasarının sebeplerindendir (Şekil 13) (97,98).



Şekil 13. Hücre hasarının nedenleri (97,98)

2.3.1.1. Geri dönüşümlü hasar

Bir hücre, yaralanmanın süresi ve şiddeti sonucunda hayatta kalabilirse, o zaman geri dönüşümlü hücre hasarı meydana gelebilir ve hücre bir dizi adaptif değişiklik sergileyebilir. Şeklini, formunu veya işlevini değiştirebilir; daha büyük veya daha küçük olabilir. Sergilenen adaptasyonlar, hücre tipine, vücuttaki konumuna ve deneyimlediği stres veya yaralanma türüne bağlıdır. Sonuç olarak etkilenen hücrenin büyüme ve farklılaşmasında bir değişiklik olarak ortaya çıkar ve hücreye değişen bir ortamda hayatta kalma yeteneği kazandırır (99).

Hipoksi, oksijenlenmenin azalması anlamına gelir. Aerobik oksidatif solunumu engeller, birçok yaralanmanın en yaygın ve en önemli nedenlerinden biridir; aslında genellikle hücre yaralanmasının nihai nedenidir. Hipoksi, solunum yoluyla havadan alınan oksijenin hemoglobin tarafından emilip vasküler sistem aracılığıyla hücrelere taşınması sırasında herhangi bir noktada azalmış oksijen konsantrasyonunun sonucudur. İskemi, bir dokuya kan akışının lokal olarak azalmasıyla sonuçlanan hücreye giden oksijen, glikoz ve diğer besin maddelerinin azalmasıdır. Solunum veya kardiyovasküler sistemde meydana gelebilecek herhangi bir hasar hipoksiye yol açabileceğinden, genellikle akut hücre

ödeminin nihai nedenidir. Hücresel oksijen tükenirse, oksidatif fosforilasyon durur ve hücre, anaerobik metabolizmaya (glikolize) geçmek zorundadır veya ölür. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi azaldığında veya tamamen durduğunda, adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesi de azalır. Enerjiye bağlı sodyum (Na^+) pompasının aktivitesi hücre membranında bozulur. Bu durumda, hücre içine sodyum girişi ve birikimi artar, aynı zamanda hücre dışına potasyum (K^+) çıkışı meydana gelir. Bu değişikliklerden sonra, su hücre içine girer ve hücresel ödem oluşur (13,97,99,100).

Hücrenin enerji metabolizması bu süreçte giderek glikoza bağımlı hale gelir. Anaerobik glikoliz artar, glikojen depoları hızla azalır. Glikolizin son ürünleri ATP, pirüvat ve ısıdır. Bu anaerobik ATP üretimi, oksidatif fosforilasyondan daha az verimli olmasına rağmen, hücrenin kısa vadeli sağ kalımına katkıda bulunur. Bir yanda hücre içinde laktik asit birikimi meydana gelir, bu da hücre içi pH'ın düşmesine neden olur. Buna bağlı olarak, birçok hücresel enzimin etkinliği azalır. Kalsiyum pompası aktivitesi bozulur, hücre içine kalsiyum (Ca^{+2}) girişi artar ve organellere zarar verebilir. Hücresel ödem, hücrelere yönelik neredeyse tüm hasar türlerinin ilk belirtisidir. Mikroskopik inceleme, sitoplazma içinde küçük, açık boşlukların ortaya çıkmasını gösterebilir; bunlar, endoplazmik retikulumun (ER) sisternaların sıvı ile şişip polizomların granüllü ER'den ayrılması sonucu genişlemiş ve koparılmış segmentlerini temsil eder. Plazma membranındaki değişiklikler arasında kabarcıklanma, körelme, mikrovillilerin bozulması, hücreler arası bağlantıların gevşemesi gibi durumlar bulunabilir. Mitokondri değişiklikleri arasında ödem bulunur. Hücre içi yağlı değişiklikler, sitoplazmadaki lipid yıkım ürünlerinin görünümüdür. Hasar görmüş hücreler ayrıca artmış eosinofilik boyama gösterebilir, bu durum nekroza ilerleme ile çok daha belirgin hale gelir. İskemi devam ederse, membranda hasar meydana gelir ve bu durum geri dönüşümsüz hasara yol açar (13,97,99,100).

2.3.1.2. Geri dönüşümsüz hasar

Geri dönüşümsüz hücre hasarı genellikle hücre zarının bütünlüğünün kaybı ve hücresel içeriğin sızması sonucunda hücre yapılarının sindirilmesiyle sonuçlanan bir süreçtir. Enzimler, öldürücü şekilde hasar görmüş hücreler üzerinde küçültücü etki oluşturur. Hücrenin sindirilmesinden sorumlu enzimler, genellikle lizozomlarda üretilir (13,97,99).

Hücre hasarı, bir veya daha fazla temel hücresel bileşenin işlevsel ve biyokimyasal anormalliklerinden kaynaklanabilir. Mitokondrilerin patolojik koşullar altında ATP ve serbest oksijen radikali (SOR) üretme yetenekleri, kalsiyum homeostazındaki bozulma, hücresel membran zararları ve DNA hasarı bu sebeplerden sayılabilir (13).

Membran hasarı nekroza, yani geri dönüşümsüz hücre zedenlenmesine, yol açan çoğu hücrenin ana özelliğidir. Membran hasarına çeşitli biyokimyasal mekanizmalar katkıda bulunabilir:

SOR: Serbest oksijen radikalleri, hücre membranlarına lipid peroksidasyonu yoluyla hasar verebilir.

Artan fosfolipid parçalanması: Hücre içi Ca^{2+} seviyelerinin artmasına bağlı olarak endojen fosfolipazların aktivasyonu sonucu, membran fosfolipitlerinin artan parçalanması ile ilişkilidir.

Azalan fosfolipid sentezi: Hücrelerde fosfolipid üretimi, ATP seviyelerinde bir düşüş olduğunda, enerji bağımlı enzimatik aktivitelerin azalmasına neden olarak azalabilir. Azalan fosfolipid sentezi, mitokondri membranları dahil olmak üzere tüm hücresel membranları etkileyebilir.

Lipid parçalanma ürünleri: Serbest yağ asitleri, açil karnitin ve lizofosfolipitler hasar görmüş hücrelerde birikir. Bu katabolik ürünler, membranlar üzerine zararlı etki oluşturur.

Sitoskeletal anormallikler: Sitoskeletal filamentler, plazma membranını hücre içine bağlayan ve normal hücresel mimariyi, hareketi ve sinyal iletimini sürdürmede birçok işlevi olan bağlantı noktalarıdır. Artan hücre içi Ca^{2+} seviyeleri tarafından proteazların aktive edilmesi, sitoskeletal elemanlarına hasar verebilir ve bu da membran hasarına yol açabilir (13,97).

Membran hasarının yanı sıra ATP tükenmesi sonucu mitokondiri hasarı olur ve enerji bağımlı hücresel fonksiyonlar devam ettirilemez. Hücre içi Ca^{+2} artışı sonucu hücresel bileşenlere zarar veren enzimlerin aktivasyonu olur. SOR birikimi sonucu hücresel proteinler, lipidler, nükleik asitler modifikasyona uğrar. DNA hasarı pro-apoptotik

proteinleri aktive eder. Bunların hepsi geri dönüşümsüz hücre hasarının mekanizmasında rol oynar (13).

2.3.2. Reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi

İskemi, çeşitli nedenlerle dokulara kan akışının azalması veya tamamen durması sonucunda doku oksijenin yetersiz olmasıdır. İskemi uzun sürdüğünde, hücre, aerobik solunum için gerekli olan oksijeni alamaz ve anaerobik solunuma başvurmak zorunda kalır. Hücrenin enerji kaynakları bir sonraki aşamada tükenir ve bir dizi kimyasal süreç, hücre işlev bozukluğuna ve nekroza yol açar. Bu nedenle, iskemik dokuya reperfüzyon sağlamak, gerçekleştirilmesi gereken ilk müdahaledir. Eğer hücreler geri dönüşümlü bir şekilde hasar görmüşse, kan akışının yeniden sağlanması hücrenin iyileşmesine neden olabilir. Ancak, iskemik ama canlı dokulara kan akışının geri sağlanması, aslında geri dönüşmüş hasar görmemiş olan hücrelerin ölümüne yol açabilir. Reperfüzyon, hücre ölümünü ve enflamatuvar yanıtları tetikleyerek iskemik dokuya daha fazla zarar verir. Bu I/R hasarı bir çok organda doku hasarına sebep olan klinik olarak önemli bir süreçtir. Reperfüzyondan kaynaklanan hücre hasarını açıklayan birkaç mekanizma bulunmaktadır (13,14,101,102).

Bu hasar iskemik dokunun reperfüzyon sırasında büyük miktarda moleküler oksijen (O_2) alması ile başlar. Oksijenin arttığında, özellikle mitokondri hasarı nedeniyle oksijenin tam olarak indirgenmemesi ile lökositlerde, endotel hücrelerde veya parankimal hücrelerde oksidazın etkisi nedeniyle serbest oksijen radikalleri üretiminde bir artış olur. Dokudaki ksantin oksidaz (XO) tarafından depolanan hipoksantin, metabolizmasını artırarak dokunun oksijen ihtiyacını arttırır. Hipoksantin metabolizması nedeniyle serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu SOR'lar, reperfüzyon mediatörleri olarak da bilinir, hücre membran lipidlerini oksitleyerek malondialdehit (MDA) gibi tehlikeli bileşiklerin oluşmasına neden olur. Aynı zamanda hücresel antioksidan savunma mekanizmaları iskemiden etkilenebilir, bu da serbest radikallerin birikmesini destekler. Reperfüzyon sırasında hücre içerisine dışardan Ca^{+2} girişi olur ve bu doku hasarına neden olur. SOR tarafından sodyum-potasyum pompası bozulur ve bu hücre içi Ca^{+2}'nın daha da artmasına sebep olur. ER hücre membran hasarına bağlı sitoplazmaya Ca^{+2} salınımı yapar. Ca^{+2} bir çok

litik enzimi aktive eder ve hücre yıkımı başlar. Artmış olan Ca^{+2} konsantrasyonu ATPaz enzimini inaktive eder ve zaten azalmış olan ATP depolarının daha da azalmasına neden olur (13,14).

Polimorfonükleer lökositler (PMNL'ler) reperfüzyon kaynaklı sekonder hasarın patofizyolojisine katılır ve oksidatif stresi şiddetlendirir. Aktive olan lökositlerin ürünleri ek doku hasarına neden olabilir. Kompleman sisteminin aktivasyonu, iskemi-reperfüzyon hasarına katkıda bulunur. Kompleman proteinleri, yaralı dokulara veya dokulara depo edilmiş antikorlar üzerine bağlanabilir, hücre hasarını ve enflamasyonu arttıran yan ürünler oluşturabilir. I/R reaksiyonlarında aktive olan proteazlar, organlarda tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) artışına neden olur (13,14,103).

2.3.3. Serbest radikaller ve oksidatif stres

Serbest radikaller, dış yörüngesinde tek, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküllerdir. Normalde, elektronlar bir atom veya molekülde eşlenmiş olarak bulunur, bu nedenle molekül stabildir. Ancak, moleküle bir elektron eklenmesi veya molekülden bir elektron kaybı, onu reaktif hale getirebilir. Bu dengesiz durumun yarattığı enerji, organizmadaki proteinler, karbohidratlar, lipidler ve inorganik kimyasallar ile olan tepkimeler sonucu açığa çıkar (104,105).

Serbest radikallerin oluşumu ile ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlanırsa organizma, serbest radikallerden etkilenmez. Radikallerin oluşum hızı artar veya ortadan kaldırılma hızı düşerse denge bozulur. Bu doku hasarına yol açan duruma oksidatif stres denir (104).

2.3.3.1. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu

Serbest radikal tipleri ikiye ayrılır. Bunlar oksijen veya nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar serbest oksijen radikalleri, nitrojen kaynaklı olanlar serbest nitrojen radikalleri olarak isimlendirilir (106). Oksijenden oluşan radikaller biyolojik sistem üzerinde en önemli etkiye sahiptir (107,108).

Bir serbest radikal 3 yolla oluşabilir:

1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkılması ile oluşabilir.

2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da heterolitik bölünme ile oluşabilir. Kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.

3. Normal bir moleküle bir elektron eklenmesi ile olusabilir.

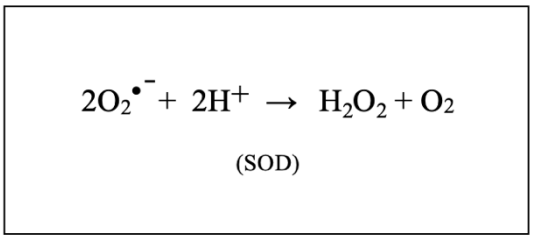
Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler (104).

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet -}$): Oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur (Şekil 14). Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet -}$) zayıf bir oksidandır. Hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumuna substrat oluşturur. Önemli hücre hasarlarına neden olmasa da oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonu başlatabilir (105,109–111).

$$O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\bullet -}$$

Şekil 14. Süperoksit radikali oluşumu (105,109–111)

Hidrojen peroksit (H_2O_2): H_2O_2, $O_2^{\bullet -}$ radikaline bir elektron transferiyle ya da O_2'ye iki elektron ilavesiyle oluşur (Şekil 15) (105,109–111).



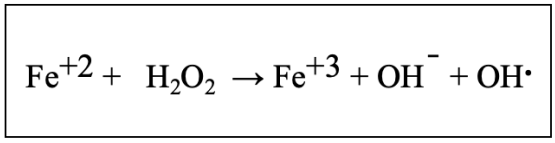
Şekil 15. Hidrojen peroksit oluşumu (105,109–111)

Süperoksit radikali, serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit'e indirgenir.

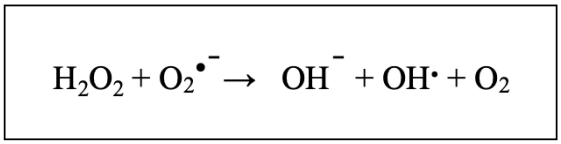
Hidrojen peroksit metallerle reaksiyona girerek veya nötrofiller içerisinde bulunan miyeloperoksidaz (MPO) vasıtasıyla radikallere dönüşebilirler. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonuna girmesi sebebiyle hasar oluşturma potansiyeli yüksek bir radikaldir. Ayrıca hidroksil radikalinin oluşmasında substrat görevi görür (105,109–111).

Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$): Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), oldukça reaktif bir ajandır. Biyolojik membranları kolaylıkla geçen bu nedenle radikal zincir reaksiyonlarını başlatan, molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi moleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda ciddi oksidatif hasara neden olan bir moleküldür.

Fenton reaksiyonuyla, geçiş elementlerinin varlığında hidrojen peroksitin indirgenmesi ile oluşur (Şekil 16). Süperoksit radikali ve hidrojen peroksitin Haber-Weiss reaksiyonu ile de oluşabilir (Şekil 17) (105,109,110).



Şekil 16. Hidroksil radikali oluşumu, Fenton reaksiyonu ile (105,109,110)



Şekil 17. Hidroksil radikali oluşumu, Haber-Weiss reaksiyonu ile (105,109,110)

2.3.3.2. Serbest radikal kaynakları

Serbest radikal kaynakları endojen ve eksojen olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 4) (112–114). Endojen olarak, hücre içinde üretilirler, hücre içinde etki ederler. Serbest radikallerin eksojen kaynakları arasında iyonlaştırıcı radyasyon önemli bir rol oynar. İyonlaştırıcı parçacıklar, suya enerji transfer eder ve suyu iyonlaştırır. Bu iyonlaşmış su molekülü, serbest radikalleri üretir (112,113).

Tablo 4. Serbest radikal kaynakları (112–114)

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Ksantin oksidaz	Hava ve su kirliliği
Aldehit oksidaz	Sigara
Otooksidasyon reaksiyonları	Alkol
Metal iyonlar	Uyuşturucu maddeler
İndolamin dioksigenaz	İlaçlar
Triptofan dioksigenaz	Radyasyon
Galaktoz oksidaz	Kimyasal
Siklooksigenaz	Virüsler, bakteriler, parazitler
Lipooksigenaz	Travma
Monoamino oksidaz	
Fagositik enflamasyon	
Metabolik hastalıklar	
Yaşlanma	

2.3.3.2.1. Endojen Kaynaklar

Endojen kaynaklarlar bir çok mekanizma ile oluşabilir. Enzimler ve taşıma molekülleri (aldehit oksidaz, ksantin oksidaz vb.), hücre içi moleküllerin otooksidasyon reaksiyonları (ferrodoksin, hemoglobin, flavinler, tioller, katekolaminler ve kadmiyum, civa, demir, krom, alüminyum, nikel gibi metal iyonlar) yaygın kaynaklar arasındadır (112).

2.3.3.2.2. Eksojen kaynaklar

Eksojen kaynaklar; hava ve su kirliliği, sigara, alkol, uyuşturucu madde, ilaçlar (özellikle antineoplastik ajanlar), iyonlaştırıcı radyasyonlar, kimyasal maddeler (pestisitler), virüsler, bakteriler, parazitler gibi dış etkenlerden oluşur. Aşırı alkol ve stresli koşullar da serbest radikallerin oluşumuna neden olabilir (112–114).

2.3.3.3. Serbest radikallerin hücre hasarındaki rolü

Serbest oksijen radikalleri düşük yoğunluklarda bulunduğunda bazı yararlı etkileri görülebilir. Fagasitoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı koruma, mitokondiride ATP üretimi, nükleer transkripsiyon faktör salınımı, lenfosit ve makrofajlar ile neoplastik hücrelerin ölümü, prostaglandin ve tiroksin biyosentezine katılma, platelet agregasyonu gibi önemli olaylarda rol oynayabilir. I/R hasarı gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin normalden fazla birikimi biyomoleküllere saldırma eğilimi yaratır ve oksidatif stresse neden olur. Lipid, protein, DNA ve karbonhidrat gibi biyomoleküllerde yapısal değişikliklere ve doku hasarlarına yol açarlar (106,115).

Lipidler serbest radikal hasarına karşı ileri derecede hassas olup reaksiyona girer ve lipid peroksidasyonu sonucu toksik ürünler oluşur. Proteinlerin SOR'dan etkilenmesi aminoasit içeriklerine göre değişir. Metiyonin, sistein, triptofan, tirozin, histidin gibi aminoasitler serbest radikallerle daha yüksek reaktiviteye sahiptir. Bu aminoasitleri içeren proteinlerin enzim aktivitesini ve fonksiyonunu bozarak protein hasarına neden olabilirler. Bu reaksiyon sonucunda protein hidroperoksitler gibi yüksek reaktif ürünler meydana gelebilir. Reaktif oksijen türleri aynı zamanda DNA ile etkileşime geçer ve

hidrojen atomlarının kaybına sebep olabilir. Özellikle pirimidinin C4-C5 bağı ve pürinler, OH• radikalinin saldırılarına karşı hassastır. Bu reaksiyon sonucu pirimidin ve pürin hasar ürünleri meydana gelir. Ayrıca serbest radikal saldırıları polisentetaz enzimi adenozin difosfat-ribozu (ADP-riboz) aktive eder ve bu DNA parçalanmasına yol açar. OH• gibi SOR'lar karbonhidratlarla da reaksiyona girerek karbon atomlarından bir hidrojen atomu ayırarak karbon merkezli radikal üretimine sebep olurlar. Bunlar hyaluronik asit gibi moleküllerde zincir kırılmalarına neden olabilir (106).

2.3.3.3.1. Lipid peroksidasyonu

Serbest oksijen radikallerinin en önemli etkileri lipidler üzerinedir. SOR'lar lipidler ile reaksiyona girdiklerinde oluşan lipid peroksidasyonu ve yan ürünleri toksik etkilere sahiptir. Özellikle hücre zarının yapısındaki fosfolipidlerin yükseltgenerek peroksit türevlerine dönüşmesine neden olur. Bu yüzden membran lipid yapısı farklılaşır ve hücre fonksiyonları bozulur. Lipid peroksidasyonunun genel süreci üç aşamadan oluşur: başlangıç, gelişme ve sonlanma. Başlangıç aşamasında çoklu doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması sonucunda ortasında karbon atomu olan bir lipid radikali (L·) meydana gelir. Yayılma aşamasında, L· hızla oksijenle reaksiyona girerek bir lipid peroksil radikali (LOO·) oluşturur ve bir başka lipid molekülünden bir hidrojen soyarak yeni L· ve lipid hidroperoksit (LOOH) oluşturur. Gelişme aşamasındaki tepkimeler, doymamış yağ asitlerinin miktarına bağlı olarak sürekli şekilde devam eder.

Sonlandırma reaksiyonu iki şekilde oluşabilir. Meydana gelen gruplar birbirleri ile tepkimeye girerek etkisiz ürünlere dönüşürler ya da antioksidan maddeler ile tepkimeye girerek tepkimeyi bitirirler. Lipid peroksidasyon sırasında ortaya çıkan lipid hidroperoksitler dayanıksız ürünlerdir ve yapıları bozularak aldehidler, alkanlar, ketonlar, karboksilik asitler gibi metabolik ürünlere dönüşürler. Bu ürünlerden MDA, peroksidasyonun şiddetini belirleyen en önemli maddelerdendir. MDA miktarı lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılır. MDA, hücrelerde mutajeniktir ve kanserojik etki gösterir (116–121).

2.3.3.4. Oksidatif stres biyobelirteçleri

Oksidatif stresin belirteçleri olarak rapor edilen biyobelirteçlerden bazıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 5) (122).

Tablo 5. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri (122)

Biyobelirteç Tipleri
Lipid Peroksidasyonu
Malondialdehit (MDA)
F2-isoprostane
4-Hidroksinonalin
Plazma Vitaminleri
Vitamin C
Vitamin E
Antioksidanlar
Süperoksitdismutaz(SOD)
Katalaz (CAT)
Glutatyon peroksidaz (GPx)
Redükte glutatyon (GSH)
Prooksidan Enzimler
Ksantin oksidaz (XO)
NADPH oxidase
Diğerleri
Endotel mikropartikülleri
Endotelyal progenitör hücreler
İskemi modifiye albümin (IMA)

2.3.3.4.1. Malondialdehit

Serbest yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Enzimatik mekanizmalar, lipojenazların, miyeloperoksidazların, siklooksijenazların ve sitokrom P450'nin aktivasyonunu içerir (120,123–127).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin metilen (CH_2) grubundan, hidrojenin enzimatik olarak çıkarılmasından sonra, oksijen eklenir ve bir radikal oluşturulur. Bu daha sonra bir anyona dönüşür ve reaksiyon, ilk reaksiyon adımında oluşan protonun geri aktarımıyla sonlandırılır. Bu da bir LOOH molekülünün oluşmasına neden olur. Enzimatik olmayan mekanizmalara, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazları ve nitrik oksit sentazları tarafından dolaylı olarak üretilen serbest radikaller tarafından aracılık edilir. Serbest radikaller, sırasıyla çoklu doymamış yağ asitlerinin CH_2 grubundan hidrojeni çıkarabilir, bu da LOOH molekülleri ve bu zincir reaksiyonunu devam ettiren yeni dienil radikalleri oluşturur. Her iki reaksiyonla oluşturulan LOOH'lar daha sonra ayrışır ve bozulmaları sırasında MDA, 4-hidroksinonenal (4-HNE) ve oksitlenmiş fosfolipidlerin kalan çekirdek aldehitleri gibi çeşitli ikincil ürünler üretilir. Lipid peroksidasyonun bu son ürünleri oldukça reaktif aldehitlerdir, oksidatif hasarı daha da yayabilirler. MDA oluşumunda bir çok yolak etkilidir. Malondialdehit, kimyasal formülü $C_3H_4O_2$ olan bir aldehittir ve fizyolojik pH'da genellikle enol formunda bulunur. MDA'nın in vivo oluşumunun ana substratları, membran fosfolipidlerinde bulunan araşidonik asit (AA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'dir. Serbest MDA iki fonksiyonlu bir elektrofil olarak mevcuttur ve reaktivitesi pH'a bağlıdır. MDA'nın reaktivitesi pH'nın düşürülmesiyle artırılabilir, bu da beta-hidroksiakroleinin oluşumunu teşvik eder ve böylece MDA'nın çevresindeki nükleofilik moleküllere karşı ilgisini arttırır. Ayrıca, asidik bir ortamda (pH aralığı 4-7) yüksek konsantrasyonlarda MDA'nın uzun oligomerlerinin oluştuğu ve bu durumun yeni oluşan MDA oligomerlerinin hidrolitik parçalanmasına neden olduğu gösterilmiştir, bu da MDA ve asetaldehiti (AcA) oluşturur. Bu gözlem, AcA ve MDA'nın bir araya gelerek malondialdehit asetaldehit (MAA) adlı daha karmaşık bir formu oluşturabileceği için çok önemlidir. Kimyasal yapısı gereği serbest AcA ve MDA, farklı dokularda ana hücresel makromoleküller üzerinde epitoplar oluşturma yeteneğine sahiptir ve oksidatif stresin aracıları olarak kabul edilirler.

Biyomoleküllerle stabil epitoplar oluşturmanın, MDA'nın in vivo yarı ömrünü artırdığı öne sürülmüştür. Endojen moleküllerin MDA-modifikasyonları genellikle makromoleküllerin yapısal değişiklikleriyle ilişkilidir ve dolayısıyla işlevsel değişikliklere neden olur. MDA-modifikasyonları artan oksidatif stresin bir sonucu olarak meydana gelir ve dolayısıyla doku hasarını belirtir. Bu nedenle, lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin toplam düzeyleri, özellikle MDA, organizmalarda oksidatif stres belirteci olarak yaygın bir şekilde kullanılır ve akut yaralanma ve kronik hastalıklardaki doku hasarı derecesi ile ilişkilendirilmiştir. MDA'nın yüksek reaktivitesi, temel amino asit artıkları (örneğin, lizin, histidin veya arginin) gibi nükleofillere karşı güçlü reaktivite sağlayan elektrofilikliğine dayanmaktadır. Ayrıca, lipidlerin, nükleotidlerin, serbest amino asitlerin ve proteinlerin MDA ile modifikasyonları, fonksiyon kaybına, yapısal bütünlük kaybına ve değişmiş hücresel yanıtlara yol açabilir. Oluştuğunda, MDA enzimatik olarak metabolize edilebilir, hücresel ve doku proteinleriyle veya DNA'yla reaksiyona girerek addüktler oluşturarak biyomoleküler hasara neden olabilir. Erken çalışmalar, MDA metabolizması için muhtemel bir biyokimyasal yolun, mitokondriyal aldehit dehidrogenaz tarafından oksidasyonunu ve ardından dekarboksilasyonunu içerdiğini ve asetaldehit ürettiğini, aldehit dehidrogenaz tarafından asetata ve daha sonra karbondioksit (CO_2) ve su'ya (H_2O) oksitlendiğini göstermiştir. MDA, lipid peroksidasyonunun hasarı ile iyi korelasyon sağlaması nedeniyle oksidatif hasar düzeyinin saptanmasını sağlayan bir gösterge olarak kullanılır. MDA'nın kimyasal analizi, spektrofotometri veya florimetri ile tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin (TBARS) bir bileşeni olarak ölçülmesiyle başlamıştır. Bu, güçlü bir şekilde görünebilen ışığı (λmaksimum, 532 nm) ve floresanı (λuyarıcı, 515 nm; λemisyon, 553 nm) soğuran bir moleküldür. TBARS testi, MDA ve tiyobarbitürik asitin (TBA) oluşturduğu MDA-TBA2'yi saptayarak lipid peroksidasyonunu göstermek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (120,123–127).

2.3.3.4.2. İskemi modifiye albümin

Oksidatif stresi değerlendirmek için çeşitli belirteçler mevcuttur, son çalışmalar, iskemi-modifiye albüminin (IMA) sadece iskeminin bir göstergesi değil, aynı zamanda oksidatif stresin bir belirteci olduğunu göstermektedir. Hipoksi ve iskemi koşullarında, ROS, albüminin yapısında değişikliklere neden olur ve değiştirilmiş bir molekül olan IMA'yı oluşturulur. Bu nedenle, IMA, iskemi ve oksidatif stresin bir araya geldiği hastalıklar için bir belirteç olarak önerilmiştir (128).

Albümin vücutta en çok bulunan proteinlerdendir ve %40'ı kan dolaşımındadır. Aynı zamanda lenf, interstisyel ve serebrospinal sıvılar da dahil olmak üzere çoğu ekstrasellüler sıvının önemli bir bileşenidir. Albüminin özelliklerinden biri, oksidatif stres, ROS üretimi ve asidozun gelişimi ile ilişkili iskemik saldırılar altında bazı değişiklikler yaşamasıdır. Kobalt, bakır ve nikel gibi geçiş metalleri, genellikle iskemi, hipoksi, asidoz, sodyum ve kalsiyum kanallarının disfonksiyonu, serbest demir ve bakır iyonlarına maruz kalma ve iskemik durumların ardından reperfüzyon döneminde albüminin N-terminal ucuna bağlanır. Ancak, belirli bir kapasitenin aşıldığı durumlarda, sonuçta değişmiş olan albümin artık metalleri bağlayamaz ve bu nedenle iskemi modifiye albümin (IMA) oluşur (129–134).

IMA ilk kez 2000 yılında miyokard iskemisinin erken tanısında bir bulgu olarak kullanılmıştır. Bu bağlamda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), akut koroner sendromun erken belirteci olarak albümin kobalt bağlama testini düşük riskli hasta grupları arasında onaylamıştır . IMA'nın kullanımı zamanla genişletilmiş, bunlar arasında mezenterik iskemi, kas iskemisi ve periferik vasküler hastalığın değerlendirilmesi yer almıştır. İlerleyen klinik uygulamalar, hiperkolesterolemi, Tip 2 diyabet mellitus ve pulmoner tromboemboli gibi durumların tanısal çalışmalarını kapsamıştır. Ayrıca, cerrahi müdahalelerin IMA üzerindeki etkisini incelemek için çalışmalar yapılmıştır (129,132,133,135,136).

IMA ölçüm prensipleri, albümin tarafından serbest oksijen radikallerinin modifikasyonuna dayanmaktadır. Artan serbest oksijen radikalleri sonucunda albüminin kobalt bağlama kapasitesi yetersiz hale gelir. Bunun sonucunda dolaşan serbest kobalt seviyeleri artar ve dolaylı IMA ölçümlerine olanak sağlar. Serbest kobalt seviyelerinin

ölçümü için kullanılan reaktan, ditiyotretol'dür. Ölçüm için iki farklı yöntem vardır, ya manuel test ya da otomatik test yöntemi kullanılabilir. Manuel yöntemler ölçüm sonuçlarını emilim biriminde kaydeder. Yukarıda bahsedilen yöntemlere ek olarak, nadiren kullanılan bir başka yöntem olan enzime bağlı immünosorban yöntem (ELISA) de U/ml veya ng/ml cinsinden sonuçlar verir (129,131).

Over torsiyon ve serum IMA düzeyleri arasındaki ilişki, Guven ve meslektaşları tarafından incelenmiştir. Yapılan çalışmada over torsiyonu olan hastalar, hem over torsiyonu olmayan akut pelvik ağrı grubuna hem de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek ortalama serum IMA düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (129,137).

2.3.4. Antioksidanlar

Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi önleyebilen, oksidasyonu geciktirebilen ve stabilize edebilen maddelere antioksidan adı verilir. Ayrıca, "serbest radikal avcıları" olarak da adlandırılırlar çünkü radikaller aracılığıyla minör reaktif türler oluştururlar. Antioksidanlar, SOR'un zararlı etkilerinin azaltarak oksidatif stresle ilişkili hastalıkları önler veya ortadan kaldırırlar. Antioksidanlar serbest radikalleri hafifletir ve en iyi hücresel fonksiyonları korumada kritik rol oynarlar (138–141).

Oksidanları başlıca dört yol ile etkisiz hale getirirler (105):

1- Oksidanların gücünü azaltarak daha zayıf bir molekül yaratırlar.
2- Oksidanları bir hidrojen aktarımı ile inaktive ederler.
3- Oksidanları kendine bağlayıp inaktive ederek zincir reaksiyonlarını kırarlar.
4- Oksidanlar tarafından zarar görmüş biyomolekülleri onarırlar.

Kökenlerine göre, iki türlü sınıflandırılırlar: eksojen ve endojen antioksidanlar (Tablo 6) (105,138,140).

Tablo 6. Antioksidanların sınıflandırılması (105,138,140)

ANTİOKSİDANLAR		
Endojen Antioksidanlar		**Eksojen Antioksidanlar**
Enzimatik	**Enzimatik Olmayan**	**Vitaminler**
Süperoksit dismutaz	Glutatyon	α-tokoferol (vitamin E)
Glutatyon peroksidaz	Serüloplazmin	Vitamin A
Glutatyon S-Transferaz	Bilirubin	Askorbik asit (vitamin C)
Katalaz	Ferritin	Folik asit
Glutatyon redüktaz	Melatonin	
	Albumin	
	Ürik Asit	

2.3.4.1.Endojen antioksidanlar

2.3.4.1.1. Glutatyon

Glutatyon, γ-L-glutamil-L-sisteinil-glisin adında tripeptid bir bileşiktir ve tüm memeli dokularında bulunur, özellikle karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (142).

Glutatyon, detoksifikasyon, antioksidan savunma ve hücre proliferasyonunun modülasyonu gibi çeşitli fonksiyonlara sahip yaygın bir hücre içi peptitdir (142).

Redükte glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG) formlarda mevcuttur. GSH, karaciğerde 5–10 milimolar olmak üzere çoğu hücrede milimolar konsantrasyonlarda mevcut olan baskın formdur. GSSG içeriği GSH'nin %1'inden azdır. Ökaryotik hücrelerin

üç ana GSH rezervuarı vardır. Yaklaşık %90'ı sitoplazmada bulunur, %10'u mitokondrilerde ve küçük bir yüzdesi endoplazmik retikulumdadır (142).

GSH, hücreleri oksidatif hasardan ve ksenobiyotik elektrofillerin toksisitesinden koruma gibi kritik roller oynar. GSH hücrelerde sentezlenen en önemli düşük molekül ağırlıklı antioksidandır (143).

GSH'nin de novo sentezi iki temel adımdan oluşur: İlk olarak, glutamin-sistein ligaz, glutamin ve sisteini birleştirerek γ–glutamil sistein'i oluşturur. Ardından glutatyon sentetaz (GSS), γ–glutamil sisteini glisin ile birleştirerek GSH'nin son molekülünü oluşturur (Şekil 18) (142,144).

L-glutamate + L-sistein + ATP → γ-glutamil-L-sistein + ADP + Pi

γ-glutamil-L-sistein + L-glisin + ATP → GSH + ADP + Pi

Şekil 18. Glutatyon sentezi (142)

GSH ayrıca GSSG'yi tekrar GSH'ye geri dönüştürerek sentezlenebilir. Bu, NADPH'yi bir kofaktör olarak kullanan glutatyon redüktaz (GSR) tarafından gerçekleştirilir. GSR, GSSG'yi redükte ederek GSH'ye dönüştürür. GSH metabolizmasında önemli bir rol oynayan bir enzim de gama glutamil transpeptidaz (GGT)'dir. Ekstrasellüler GSH, tüm molekül olarak hücreye taşınamaz. Hücre zarında bulunan GGT, GSH'yi γ-glutamil bağlantısından keserek glutamin ve sisteinil glisini serbest bırakır. Sisteinil glisin daha sonra aminopeptidaz tarafından sistein ve glisin oluşturmak üzere parçalanır. Sistein hücrelere taşınır ve GSH'nin de novo sentezi için bir reaktan olarak kullanılır (144).

Glutatyonun asıl görevi hücreyi SOR'lardan korumaktır. Endojen olarak üretilen ve oksidatif strese sebep olan hidrojen peroksit, GSH'nin varlığında selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (GPx) tarafından yıkılır (Şekil 19). Bu süreçte, GSH oksitlenerek GSSG'ye dönüşür, bunun üzerine GSSG redüktaz tarafından GSH'ye indirgenir ve bir redoks döngüsü oluşturur (142).

$$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$$

(GPx)

Şekil 19. Glutatyon peroksidaz aracılığı ile hidrojen peroksit yıkımı (116)

Hidrojen peroksit ayrıca yalnızca peroksizomda bulunan katalaz tarafından da indirgenebilir. Mitokondride katalaz bulunmadığından, GSH burada özellikle önemlidir. Mitokondiriyal GSH, hem fizyolojik hem de patolojik olarak oluşan oksidatif strese karşı savunmada kritiktir (142).

Glutatyon proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını oksidasyona karşı korur böylece enzimlerin aktif olarak çalışmasını sağlar. Hemoglobinin oksidasyona uğrayıp methemoglobine dönüşümünü engeller. Aminoasitlerin membran transportunda rol oynar (105).

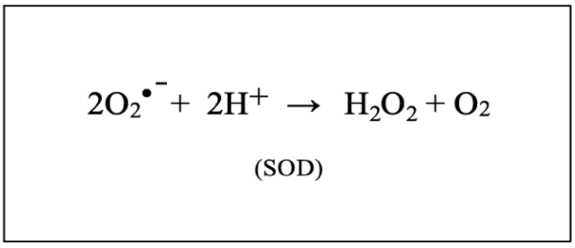
Glutatyonun ve GSSG'nin hücrelerdeki farklı formlarının ölçümü, oksidatif stresin belirlenmesinde önemlidir (143).

2.3.4.1.2. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD), hücredeki ilk detoksifikasyon enzimi ve en güçlü antioksidandır. Reaktif oksijen türlerine karşı birinci basamak savunma sisteminin bir bileşeni olarak işlev görür (145).

In vivo'daki oksijen radikallerinin miktarının düzenlenmesi ve oksidatif stresle ilişkili hastalıkların tedavisi açısından çok önemlidir. SOD, süperoksidi temizleme yeteneğine sahiptir (146).

Süperoksit dismutazlar süperoksidi hidrojen peroksite dönüştürürler (Şekil 20).



Şekil 20. Süperoksit dismutaz aracılığı ile süperoksit radikalinin temizlenmesi (150)

Hidrojen peroksitin daha sonra katalaz veya glutatyon peroksidaz tarafından uzaklaştırılması gerekir (147).

SOD bir metalloenzimdir ve bu nedenle etkinliği için bir metal kofaktör gerektirir. SOD'un kofaktör olarak gerektirdiği metal iyonun türüne göre, enzimin çeşitli formları bulunmaktadır. Normalde SOD tarafından bağlanan metal iyonları demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu) ve mangan (Mn) gibi metal iyonlarıdır. Bu bağlamda, üç tür süperoksit dismutaz bulunur, her biri belirli bir hücresel alt konum ve farklı doku dağılımına sahiptir (145).

İnsanlarda SOD'un üç formu bulunur. Bunlardan Cu ve Zn içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) sitoplazmada, Mn içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) mitokondride ve ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC-SOD) hücre dışı sıvılarda bulunur (148).

SOD izoformlarının her biri belirli bir genomik yapıya ve hücre içinde bölgesel yerleşime sahiptir. SOD1 veya Cu/Zn SOD, sitoplazmada ve nükleer bölmelerde bulunur. Katalitik merkezinde bakır ve çinko bulunur. Dimeriktir, 32 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir. Hücrelerde en bol bulunan SOD formudur. SOD2 veya Mn SOD, hücrelerin mitokondri matriksinde lokalizedir ve katalitik merkezinde mangan bulunur. 80 kilodalton (kDa) molekül ağırlığına sahiptir. Dört eşit alt üniteye sahiptir. Aktif bölgesinde Mn^{+3} bulundurmaktadır. Cu/Zn SOD ile farklı olmasına rağmen aynı reaksiyonu katalizlemektedir. SOD3 veya EC-SOD, çeşitli bölgelerde bulunan ekstrasellüler bir enzimdir. Marklund tarafından 1982'de tanımlanmıştır. 135,000 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Organizmalarda öncelikli olarak homotetramer formda bulunmasına rağmen, multimer formlarda da bulunabilir. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz, her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir.

Bakır ve çinko enzimatik aktivite için gereklidir. SOD3 heparine yüksek afiniteye sahiptir ve dokuları oksidatif hasardan korumak için kritiktir. EC-SOD fibroblast hücreleri, glia hücreleri ve endotel hücreleri tarafından salgılanmakta ve sentezlenmektedir. Özellikle plazma, lenf, asit, beyin omurilik sıvısı ve akciğerde yoğunlukla bulunur. Ekstrasellüler düzeyde enzimatik olarak oksijen radikallerini etkisizleştirebilen tek antioksidan olması sebebiyle, EC-SOD fibrozis gibi bir çok akciğer hastalıklarından korunmada çok önemlidir. EC-SOD, vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynayabilir, çünkü nitrik oksit plazmada süperoksit tarafından nötralize edilir (147–151).

SOD enzimleri, redoks dengesini korumak ve oksidatif hasara karşı koruma sağlamak için kritik roller oynamaktadır, bu da onları oksidatif stresle ilişkili çeşitli hastalıklarda terapötik müdahalelerin hedefi haline getirir (147–151).

2.3.4.2. Eksojen antioksidanlar

Vitamin E, vitamin A, vitamin C, folat gibi bazı vitaminler bu grupta sayılabilir (152).

2.4. İnterlökin-1 ve İnterlökin-6

Sitokinler, otokrin, parakrin sinyal iletiminde önemli olan, küçük (15-20 kDa) ve kısa ömürlü proteinlerdir (153). İnterlökinler, lökositler ve diğer doku hedeflerinde etki gösteren polipeptitlerdir (154). İnterlökinler, hem immün hem de immün olmayan hücrelerle etkileşimleri kolaylaştıran sinyalcilerdir. İmmün hücrelerin aktivasyonu, farklılaşması, proliferasyonu, olgunlaşması, göçü ve yapışması için gereklilerdir. IL'lerin birincil işlevi, immünolojik ve enflamatuvar yanıtlar sırasında hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve aktivasyonunu kontrol etmektir. Parakrin ve otoendokrin işlevleri gerçekleştirirler. İnterlökinler pro-enflamatuvarlardır. İmmün ve enflamatuvar yanıtları düzenlemeye yardımcı olurlar (155). IL-1 ve IL-6, immün sistemin önemli iletişimcileridir ve bir dizi biyolojik işlevin düzenlenmesinde kilit roller oynarlar (156,157).

İnterlökin-1 (IL-1): IL-1, pro-enflamatuvar ve immün regülasyon dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynayan bir sitokin ailesinin bir parçasıdır. Bu aile, IL-1α, IL-1β ve interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) dahil olmak üzere 11 üyeden oluşur. IL-1α ve IL-1β, hücre hasarı veya doku stresi gibi uyaranlarla indüklenen pro-IL-1 formunda sentezlenir ve daha sonra aktif formuna döner. IL-1Ra, IL-1 reseptörlerine bağlanarak IL-1'in pro-enflamatuvar etkilerini engeller (156,157).

IL-1, immün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda önemli bir rol oynar. Özellikle, IL-1, enfeksiyonlar ve doku hasarı gibi durumlarda enflamasyonun başlatılmasında etkilidir. Endotel hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve diğer immün hücreler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ve enflamasyon sürecini başlatan sinyalleri ileterek immün yanıtları koordine eder (158).

IL-I neredeyse her hücre tipini etkiler ve genellikle bir diğer pro-enflamatuvar sitokin olan TNF ile birlikte etki gösterir. İmmünoadjuvan olarak işlev görebilir ancak aynı zamanda son derece enflamatuvar bir sitokindir. İnsanlarda klinik fayda ile toksisite arasındaki sınır son derece dar bir aralıktadır. Enflamasyonda oynadığı önemli rol sebebiyle IL-I üretimini veya aktivitesini azaltan ajanların, klinik tip üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (159).

İnterlökin-6 (IL-6): Interlökin-6 ailesi sitokinleri, enflamatuvar yanıtlarda merkezi bir rol oynayan, ortak bir sinyal iletim reseptörü alt birimi glikoproteinini kullanan sitokinler olarak tanımlanır. IL-6 ailesi sitokinleri, B hücreleri uyarımı ve karaciğerde akut faz proteinlerinin indüksiyonu da dahil olmak üzere birçok fonksiyonda rol oynarlar (153,157). IL-6, doğal bağışıklığın hayati bir sitokini olup, savunma, hücre düzenlemesi, çoğalma ve farklılaşma ile ilişkilendirilen geniş fizyolojik fonksiyonlara sahiptir (160).

IL-6, patojenlere veya enflamasyonla ilgili hasara yanıt olarak, başlıca makrofajlar tarafından hızla üretilir, akut faz ve immün yanıtların indüksiyonu yoluyla enfeksiyöz ajanları temizler. Monositler, T-lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücre tipi IL-6 üretir ve üretim, enflamasyonun olduğu bölgelerde güçlü bir şekilde artar. Enfeksiyonlarda, toll benzeri reseptörler (TLR) bakteriyi veya virüsü tanır ve çeşidine bağlı olarak IL-6 ve diğer enflamatuvar sitokinlerin üretimini nükleer faktör-kappa B (NF-kB) sinyal yolakları aracılığıyla doğrudan veya dolaylı

olarak indükleyebilirler. IL-1 ve TNF-α'nın üretimi de IL-6'nın üretimini uyarır. IL-6, vücudun enflamatuvar yanıtını artıran bir akut faz proteinidir. Etkilerinin çoğu karaciğerde elde edilir, burada işlenir ve enflamatuvar bir kaskad başlatır. Doğal bağışıklık açısından, IL-6, enflamatuvar infiltratın olgunlaşmasından sorumludur. Nötrofil göçünü ve mononükleer hücre infiltrasyonunu teşvik eder. Ayrıca, enflamasyon bölgesinde monositler için kemotaktik bir ajan olarak görev yapar. IL-6, enflamasyonun yanında fibrozisi de arttırır. Yapılan çalışmalarda birçok enflamatuvar hastalıktaki rolünün önemi gösterilmiştir. Son yıllarda, özellikle Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi sırasında, interlökinlerin hastalıktaki rolü yoğun bir şekilde incelenmiş ve tedavide yer verilmiştir (161).

2.4.1. İnterlökin-1 ve interlökin-6'nın iskemi reperfüzyon hasarındaki mekanizması

Reperfüzyon sırasında aktive olan makrofajlar, proliferasyonu, serbest radikallerin üretimini ve kemotaksiyi teşvik eden TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi çeşitli proenflamatuvar sitokinler salgılar. Bu proenflamatuvar sitokinler kemokinlerin de ekspresyonunu artırarak iskemi-reperfüzyon (I/R) yaralanmasına karşı mediatör yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve daha fazla enflamasyona neden olabilir (16).

IL-6, başlangıçta B hücrelerinin uyarılması için önemli olan immünglobulin sentezini teşvik etmesi ile tanımlanmıştır Ancak enfeksiyonlar veya doku yaralanmaları meydana geldiğinde, IL-6 hızla sentezlenir ve konak savunmasına katkıda bulunur. Bu süreçte aşırı miktarda IL-6 üretimi, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve sitokin salınım sendromu gibi akut, ciddi komplikasyonların gelişiminde rol oynayabilir. Son çalışmalar, iskemi-reperfüzyon döneminde IL-6 ve reseptörünün belirgin şekilde arttığını ve bunun hastalar için prognostik bir öneme sahip olabileceğini göstermiştir (162,163).

Temel mekanizmalar arasında birçok enflamatuvar aracının etkileşimi bulunmaktadır. Bu bağlamda, IL-1α ve β, IL-1 tip I reseptörleri aracılığıyla ve NFκB'nin aktivasyonu yoluyla klasik enflamatuvar sitokinler olarak hareket ederek lökosit kemotaksisi, makrofaj aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, endotel disfonksiyonu yer alır (164,165).

IL-1 salınımı, yaralanma bölgesindeki lokal enflamatuvar yanıtı sürdüren başlatıcı olaylardan biri olarak kabul edilir. Inflamazomun indüksiyonu ve oluşumu, bu süreçteki anahtar bir olaydır. İnflamazomun aktivasyonunun I/R yaralanması sırasında daha fazla hasara sebep olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, I/R yaralanması sırasında IL-1 salınımının inflamazomun aktivasyonuna ve daha fazla hasara yol açtığı düşünülmektedir (166).

Proenflamatuvar sitokin olan interlökin-1 beta (IL-1β), I/R hasarında artmaktadır. Son çalışmalar, I/R hasarının, dokuların oksijen yoksunluğu ile başlayan, oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine değişmesiyle devam eden ve enflamatuvar yanıtla şiddetlenen çok yönlü bir patolojik süreç olduğunu öne sürmektedir. Dolayısıyla, antioksidan ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip ilaçların, özellikle interlökin etkilerini antagonize edenlerin, I/R hasarında faydalı olacağı düşünülmektedir (164,167).

2.4.2. İnterlökin-1 ve interlökin-6 inhibitörleri

IL-1 ve IL-6 inhibitörleri sırasıyla IL-1 ve IL-6'nın etkilerini engelleyerek enflamatuvar yanıtı modüle ederler. Birçok çeşit interlökin inhibitörünün varlığı bilinmektedir. Ancak onay almış ve klinikte kullanımı en sık olan IL inhibitörleri tocilizumab ve anakinra'dır.

Anakinra: Anakinra, insan kaynaklı bir rekombinant interlökin-1 reseptör antagonistidir. Hem IL-1α hem de IL-1β'nin rekabetçi bir inhibitörü olarak hareket ederek IL-1 reseptörü aracılığıyla sinyal iletimini engeller, biyolojik etkileriyle rekabet eder ve bloke eder, sistemik enflamatuvar tepkileri azaltır (22–25).

Tocilizumab: Tocilizumab, insan immunoglobulin G1k alt sınıfına ait, çözünür ve membran bağlı interlökin-6 reseptörlerine (IL-6R) karşı yönlendirilmiş bir rekombinant monoklonal antikorudur (21). IL-6R'ın hem çözünür hem de membran bağlı formlarına bağlanabilir, IL-6'nın reseptörlere bağlanmasını engeller ve böylece IL-6 reseptörlerine karşı rekabet ederek sitokinlerin pro-enflamatuvar aktivitesini azaltır (17–20).

2.4.2.1. İnterlökin-1 ve interlökin-6 inhibitörlerinin klinikte kullanımı

Anakinra Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2001 yılında romatoid artrit (RA) tedavisi için ve 2013 yılında kriyopirinle ilişkili periyodik sendromun (CAPS) tedavisi için onaylanmıştır. Romatoid artritli hastalarda IL-1'in pro-enflamatuvar etkilerini bloke etmek için onaylanan ilk biyolojik ajandır. Son zamanlarda sistemik tip juvenil idiyopatik artrit (sJIA) ve Still hastalığı için onaylanmıştır (23,24).

Anakinra'nın önerilen dozu, günde 100 mg'dır ve deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanır. Anakinra, steril, berrak, renksizden beyaza kadar değişen, koruyucu madde içermeyen bir çözelti olarak formüle edilmiştir. Formülasyon, tek kullanımlık 1 ml'lik cam enjektörlerde bulunmaktadır. Bu ilacın büyük bir avantajı, hızlı etki başlangıcı ve 4-6 saatlik kısa yarı ömrüdür. 50 kilogram'dan (kg) az ağırlığı olan çocuklarda başlangıç dozu günde 1-2 mg/kg'dir; 50 kg veya daha fazla ağırlığı olan hastalara günde 100 mg doz verilir (23,24).

Tocilizumab ilk olarak 2005 yılında Japonya'da Castleman hastalığının tedavisi için onaylanmıştır. Tocilizumab şu anda, Avrupa Birliği'nde, yetişkin hastalarda orta şiddetli ila ciddi aktif RA olan hastaların tedavisinde, 2 yaşından büyük çocuklarda sJIA veya 2 yaşından büyük çocuklarda poliartiküler tip juvenil idiyopatik artrit (pJIA) olan hastaların tedavisi için tek başına veya hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ile birlikte kullanım için lisanslanmıştır. Ayrıca sitokin salınım sendromunu yönetmek için kullanılır. Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematozus, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, polimiyalji romatika ve dirençli yetişkin başlangıçlı Still hastalığı gibi diğer durumların tedavisi için de incelenmiş ancak henüz bu endikasyonlarda lisans almamıştır (17,19,21).

Tocilizumab monoterapisi veya kombinasyon tedavisinin klinik ve radyografik sonuçlarında yaşam kalitesinde hızlı ve sürekli iyileşmeler izlenmiştir. Tocilizumab'ın güvenlik profili zaman içinde tutarlı izlenmiş ve genel olarak diğer immünomodülatör ajanlarınkiyle uyumlu bulunmuştur (18).

Tocilizumab hem intravenöz infüzyon hem de subkutan enjeksiyon olarak mevcuttur. İntravenöz infüzyon olarak, berrak opalesan, 20 miligram/mililitre (mg/mL) çözelti olarak formüle edilmiş olup, 3 adet flakon çeşidi bulunmaktadır: 400mg/20mL, 200mg/10

mL ve 80mg/4mL. Orta ila şiddetli RA durumunda, intavenöz tocilizumab, İngiltere'de 8mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Tocilizumab'ın subkutan formülasyonu, 0.9 mL'de 162 mg dozda hazır bir şekilde sarıya yakın berrak bir sıvı olarak formüle edilmiştir. Subkutan yönetiminin önerilen dozlaması haftada bir kez 162 mg'dir (21).

2.4.2.2. İnterlökin-1 ve interlökin-6 inhibitörleri yan etkileri

Anakinra, yalnız veya metotreksat ile kombinasyon halinde kullanıldığında genellikle iyi tolere edilir, en sık görülen advers olay geçici süreli hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonudur. Bu reaksiyonlar yaklaşık 14-28 gün sürer. Bunun yanında bulantı, artraljiler, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, ishal, sinüzit, grip benzeri semptomlar ve karın ağrısı diğer yan etkileridir. Doza bağlı (özellikle ≥ 100mg dozlarda) artmış enfeksiyon riski plasebo alanlara kıyasla anakinra alanlarda daha sık görülmesine rağmen, klinik çalışmalarda anakinra tedavisinin kesilmesinin bir nedeni olmamıştır. Önceki çalışmalar, nötropeni ve enfeksiyonların çok daha az yaygın yan etkiler olduğunu göstermiştir, ancak nötropeni klinik olaylarla ilişkilendirilmemiştir. Bazı hastalarda geçici transaminaz yüksekliği de gözlemlenmiştir (22,24,25).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, bulantı, karın ağrısı, ağız ülserasyonu, gastrit, artmış serum kolesterolü, hipertansiyon, baş ağrısı, ishal ve cilt döküntüsü tocillizumab'ın en yaygın yan etkileridir. Nötropeni, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi, tocilizumab'ın muhtemel yan etkisidir; bu nedenle mutlak nötrofil sayısı 2000/mm3'ün altında veya trombosit sayısı 100.000/mm3'ün altında olan hastalara önerilmez. Nötropeninin geçici olduğu gözlemlenmiştir. Tocilizumab uygulamasını takiben tüberküloz, kriptokokal enfeksiyon, aspergilloz, kandidiyazis ve pnömokistoz gibi bakteriyel, mikobakteriyel, fungal, viral, protozoal ve fırsatçı enfeksiyonlar nadiren bildirilmiştir. Stafilokok selülit, sepsis ve anjiyoödem izlenen vakalar mevcuttur. Hamile hastalar için C grubunda kategorize edilmiş ve IgG'nin süt dağılımı nedeniyle emzirme döneminde önerilmez (17,21).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Maltepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (MÜ-HADYEK) tarafından 30.01.2023 tarihinde 2022.12.01 protokol kodu ile onaylanmıştır. (EK-1)

Çalışmanın mali giderleri için T.C. Maltepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamında destek sağlandı.

Bu çalışmanın deneysel basamağı 2023-Mart ayında T.C. Maltepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (MÜDEHAM), biyokimyasal çalışmaları Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler Laboratuvarı'nda ve histopatolojik incelemeleri ise T.C. Maltepe Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

Bu çalışmada biyokimyasal ve histopatolojik tetkikler kör olarak çalışılmıştır. Kişiler ve kurumlarla alakalı olarak hiçbir manevi ve maddi çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

3.1. Deneysel Hayvan Modeli

Çalışmamızda üreme çağında olgun, 12-14 haftalık, 250-300 gr ağırlığında, 35 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar her kafeste 4'er tane olacak şekilde randomize olarak yerleştirildi. 18-24 °C sıcaklıkta, aynı diürnal ritimde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık fotoperiyot uygulanarak, %45-60 sabit nem oranında yemleri ve suları ad libitum olacak şekilde muhafaza edildiler. Sıçanların beslemesinde pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı.

3.1.1. Ameliyat öncesi hazırlık

Her kafesten bir adet sıçana vajinal smear yapılarak aynı fazda oldukları saptandı. Genel anestezi uygulaması için ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) 80-100 mg/kg dozunda ve ksilazin hidroklorür (Rompun %2, Bayer, Almanya) 8-10mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı. Denekler üzerinde yapılan tüm işlemler genel

anestezi altında yapıldı. Operasyon başlamadan önce deneklerin parmak kıstırma yanıtları ile ağrı ve uyanıklık durumları kontrol edildi.

Deneklerin bulunduğu kafeslerin üzerinde hayvanların cinsi ve çalışmacının ismi belirtilen etiketler yerleştirildi. Kafeslerin bakımı ameliyat öncesinde günlük olarak yapıldı.

3.1.2. Gruplandırma ve ameliyat tekniği

Çalışmanın başlangıç aşamasında hayvanlar tartılarak randomize edildi ve 5 gruba ayrıldı:

Grup 1 Sham grubu (n=7): Anestezi uygulandıktan sonra median hatta insizyon yapıldı ve adneksler torsiyone edilmeden insizyon kapatıldı. 3 saat sonra relaparatomi ile adneksler çıkarıldı ve kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

Grup 2 İskemi grubu (n=7): Anestezi uygulandıktan sonra median hatta insizyon yapıldı ve torsiyon modeli için sağ overe 360^{o} torsiyon uygulandıktan sonra overin 0.5 cm altından overi besleyen vasküler yapılar 2/0 ipek sütür ile bağlandı ve insizyon kapatıldı. 3 saat sonra relaparatomi ile adneks çıkarıldı ve kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

Grup 3 İskemi-reperfüzyon grubu (n=7): Anestezi uygulandıktan sonra median hatta insizyon yapıldı ve torsiyon modeli için sağ overe 360^{o} torsiyon uygulandıktan sonra overin 0.5 cm altından overi besleyen vasküler yapılar 2/0 ipek sütür ile bağlandı ve insizyon kapatıldı. 3 saat sonra relaparatomi ile yapılarak adneksler detorsiyone edildi ve 30 dakika reperfüzyona izin verildi. Daha sonra detorsiyone adneks çıkarıldı ve kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

Grup 4 İskemi-reperfüzyon + Tocilizumab grubu (n=7): Anestezi uygulandıktan sonra median hatta insizyon yapıldı ve torsiyon modeli için sağ overe 360^{o} torsiyon uygulandıktan sonra overin 0.5 cm altından overi besleyen vasküler yapılar 2/0 ipek sütür ile bağlandı ve insizyon kapatıldı. Detorsiyondan 30 dakika önce 8mg/kg Tocilizumab (Actemra, Roche, İsviçre) intraperitoneal olarak enjekte edildi. 3 saat sonra relaparatomi

yapılarak adneksler detorsiyone edildi ve 30 dakika reperfüzyona izin verildi. Daha sonra detorsiyone adneks çıkarıldı ve kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

Grup 5 İskemi-reperfüzyon + Anakinra grubu (n=7): Anestezi uygulandıktan sonra median hatta insizyon yapıldı ve torsiyon modeli için sağ overe 360^{o} torsiyon uygulandıktan sonra overin 0.5 cm altından overi besleyen vasküler yapılar 2/0 ipek sütür ile bağlandı ve insizyon kapatıldı. Detorsiyondan 30 dakika önce 2mg/kg Anakinra (Kineret, Sobi, İsveç) intraperitoneal olarak enjekte edildi. 3 saat sonra relaparatomi yapılarak adneksler detorsiyone edildi ve 30 dakika reperfüzyona izin verildi. Daha sonra detorsiyone adneks çıkarıldı ve kan örnekleri alındı. Sıçan sakrifiye edildi.

3.1.3. Örneklerin toplanması

Sağ over örnekleri histopatolojik incelemeler için grup ve denek numaralarının etiketlendiği %10 formaldehit içeren kaplara konularak beklemeye alındı. Toplanan kan örnekleri biyokimyasal incelemeler için grup ve denek numaralarının etiketlendiği ependorf tüplerine konuldu ve -80 °C'de inceleme gününe kadar donduruldu.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

%10 tamponlu formaldehit solüsyonu içinde fikse edilen over materyalleri 12.5 saatlik doku takip (Slee MTP, Almanya) sürecinden geçirildi, parafine gömülerek bloklama işlemi gerçekleştirildi. Parafin bloklar kayan bir mikrotom (Slee Cut 6062, Almanya) kullanılarak 3-4 μm kalınlığında kesildi ve su banyosundan (Maxotech MX1923, Türkiye) lama alındı. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra rutin hematoksilen/eozin boyama yöntemi ile boyandı. Uzman bir patolog tarafından ışık mikroskobu (Olympus CX31, Japonya) altında analiz edildi. Overlerden elde edilen kesitler histolojik açıdan vasküler konjesyon, hemoraji, ödem, lökosit infiltrasyonu, dejeneratif folikül açısından değerlendirildi. İzlenen değişiklikler skorlandı ve her bir over için over hasar skoru elde edildi (Tablo 7) (50).

Tablo 7. Over Hasar Skoru (OHS) (50)

Patolojik bulgular	**Skor**			
	<25%	≥25%	≥50%	≥75%
Vasküler Konjesyon	1	2	3	4
Hemoraji	1	2	3	4
Ödem	1	2	3	4
İnfiltrasyon	1	2	3	4
Dejeneratif Folikül	1	2	3	4

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Analizlerin yapıldığı gün kan örneklerinin uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra örnekler MDA (Rat malondialaldehyde, MDA ELISA KIT 96T, CAT No:E0156Ra, BT-LAB, Çin), SOD (Rat Super Oxidase Dimutase, SOD ELISA KIT 96T, CAT No:E0168Ra, BT-LAB, Çin), GSH (Rat Glutathione, GSH ELISA KIT 96T, CAT No:EA0113Ra, BT-LAB, Çin), IMA (Rat Ischemia Modified Albumin, IMA ELISA KIT 96T, CAT No:EA0053Ra, BT-LAB, Çin) ticari ELIISA kitleri kullanılarak üreticinin önerdiği standart protokole uygun olarak "Farmasina ©" firması laboratuvarında bulunan ELISA reader cihazında (Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics Inc., ABD) analiz edildi.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. Analizlerde IBM SPSS Version 28.0 istatistik paket programı (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi "$p<0.05$" olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Sıçanların ağırlıkları ölçüldü ve ortalamaları hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm sıçanlarda deney başarıyla tamamlandı ve deney sırasında kayıp yaşanmadı. Gruplara ait denek sayıları ve yüzdeleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 8). Deneye ait biyokimyasal ve histopatolojik bulgu düzeyleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 8. Gruplara ait denek sayıları ve yüzdeleri

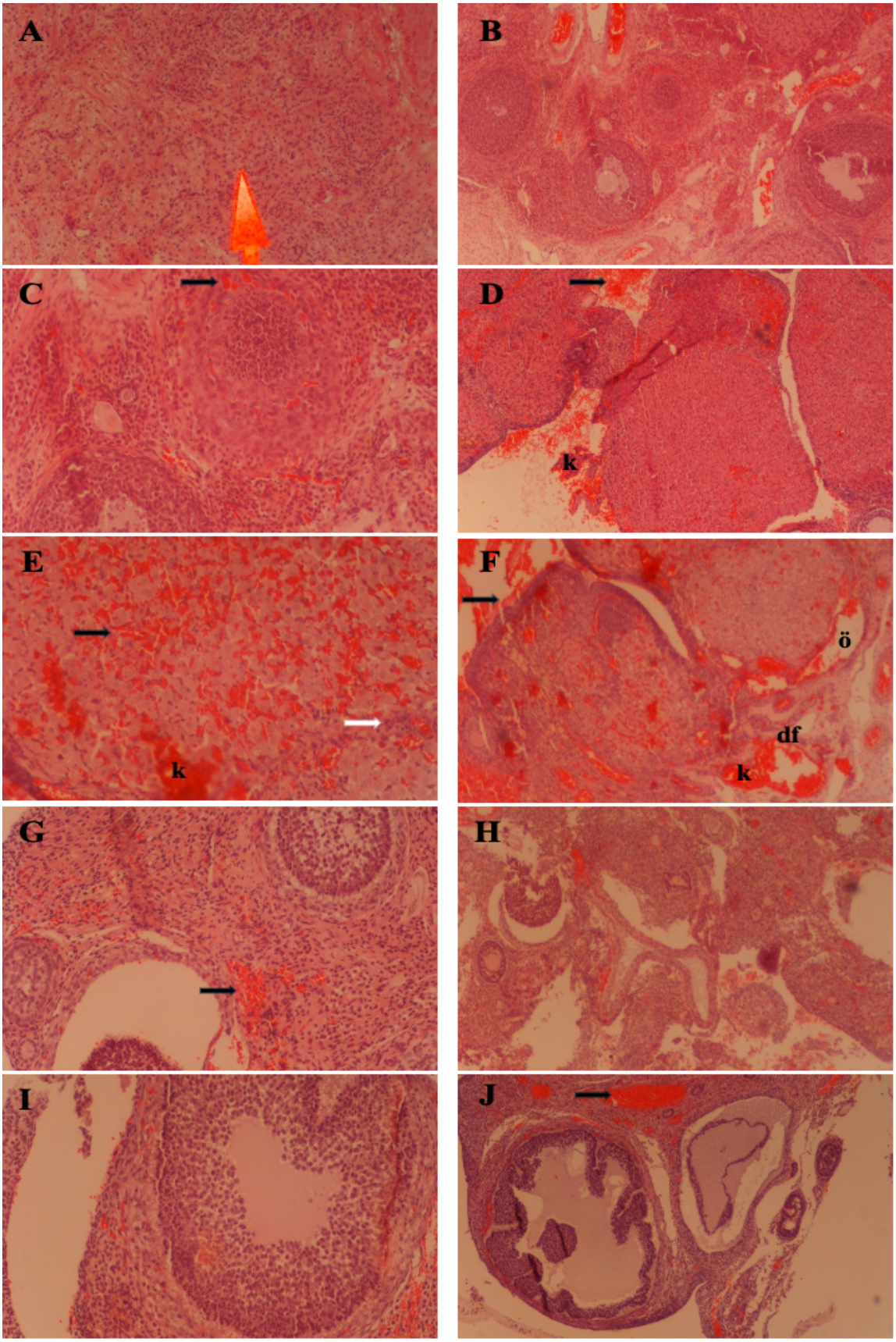
		Ort.	±ss/n-%
Grup	Kontrol Grubu	7	20.0%
	İskemi Grubu	7	20.0%
	İskemi-Reperfüzyon Grubu	7	20.0%
	İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu	7	20.0%
	İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu	7	20.0%

Tablo 9. Biyokimyasal ve histopatolojik bulgu düzeyleri

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss
IMA	1.07 - 5.92	3.78	3.74 ± 1.01
MDA	1.03 - 1.83	1.42	1.43 ± 0.20
GSH	1.90 - 2.56	2.29	2.27 ± 0.16
SOD	2.05 - 4.26	3.28	3.26 ± 0.53
Vasküler Konjesyon	1.00 - 4.00	2.00	2.09 ± 0.89
Hemoraji	1.00 - 4.00	2.00	1.97 ± 0.89
Ödem	1.00 - 3.00	2.00	1.89 ± 0.63
Lökosit İnfiltrasyonu	1.00 - 3.00	2.00	1.60 ± 0.60
Dejeneratif Follikul	1.00 - 3.00	2.00	1.60 ± 0.55
OHS	5.00 - 16.00	10.00	9.14 ± 2.89

4.1. Histopatolojik Bulgular

H&E ile boyanmış over dokusu kesitlerinden alınan ışık mikroskobu fotoğraflarında;
A (x4)- B (x20): Sham grubu; Over dokusu ve folikülleri normal bir yapı sergiler (OHS: 5,3 ± 0,5).
C (x4)- D (x20): İskemi grubu; Over dokusunda orta düzey hemoraji (siyah ok) ve vasküler konjesyon (k) izlenmiştir (OHS: 10,3 ± 1,8).
E (x4)- F (x20): İskemi/Reperfüzyon grubu; Over dokusunda yaygın ödemli alanlar (ö), lökosit infiltrasyonu (beyaz ok), yaygın hemoraji (siyah ok) ve vasküler konjesyon (k) görülür. Dejeneratif foliküller (df) de görülebilir (OHS: 12,4 ± 2,2).
G (x4)- H (x20): İskemi/Reperfüzyon+Tocilizumab grubu; Over dokusunda minimal hemoraji (siyah ok) görülebilir. İnterstisiyel alanda ödem, hemaroji, vasküler konjesyon ve lökosit infiltrasyonunda I/R grubuna göre azalma olduğu gözlendi (OHS: 8,4 ± 2,5).
I (x4)- J (x20): İskemi/Reperfüzyon+Anakinra grubu; Over dokusu orta düzeyde hemoraji (siyah ok) görülebilir. İnterstisiyel alanda ödem, hemaroji, vasküler konjesyon ve lökosit infiltrasyonunda I/R grubuna göre azalma olduğu gözlendi (OHS: 9,3 ± 0,8) (Şekil 21).



Şekil 21. H&E ile boyanmış over dokusu kesitlerinden alınan ışık mikroskobu fotoğrafları.

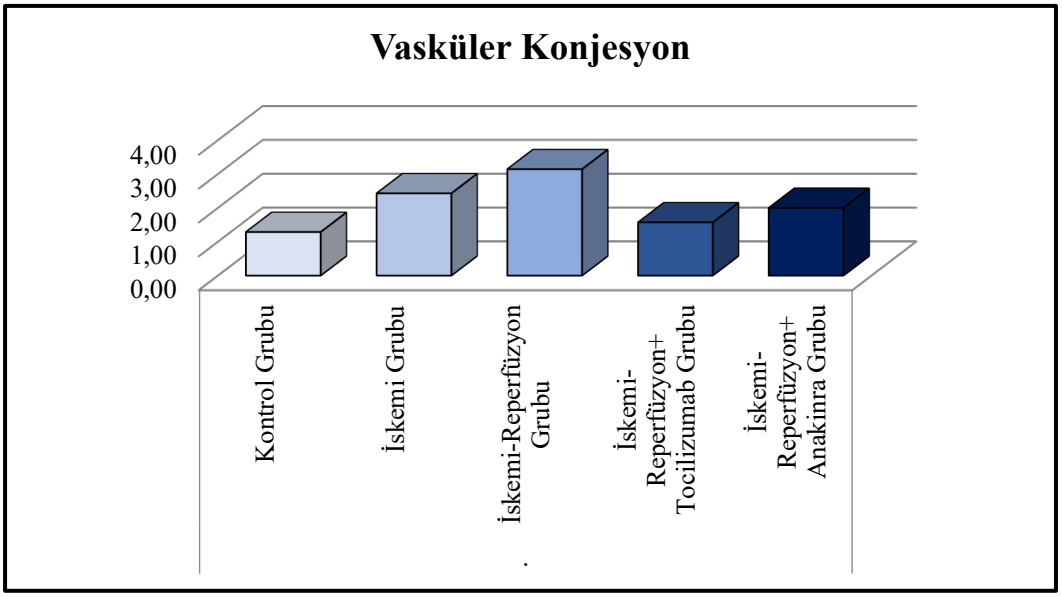
İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında vasküler konjesyon kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubu arasında vasküler konjesyon anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi, iskemi-reperfüzyon gruplarında vasküler konjesyon iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon grubunda vasküler konjesyon iskemi-reperfüzyon+anakinra grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubu ile iskemi-reperfüzyon+anakinra grubu arasında vasküler konjesyon anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10). Gruplara göre vasküler konjesyon skoru dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 22).

Tablo 10. Gruplara göre vasküler konjesyon skoru dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss	
Vasküler Konjesyon				
[1] Kontrol Grubu	1.00 - 2.00	1.00	1.29 ± 0.49	***0.001*** [K]
[2] İskemi Grubu [1]	2.00 - 3.00	2.00	2.43 ± 0.53	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	2.00 - 4.00	3.00	3.14 ± 0.69	
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [23]	1.00 - 3.00	1.00	1.57 ± 0.79	
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [13]	1.00 - 3.00	2.00	2.00 ± 0.58	

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$

[2] İskemi grubu ile fark $p<0.05$, [3] İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



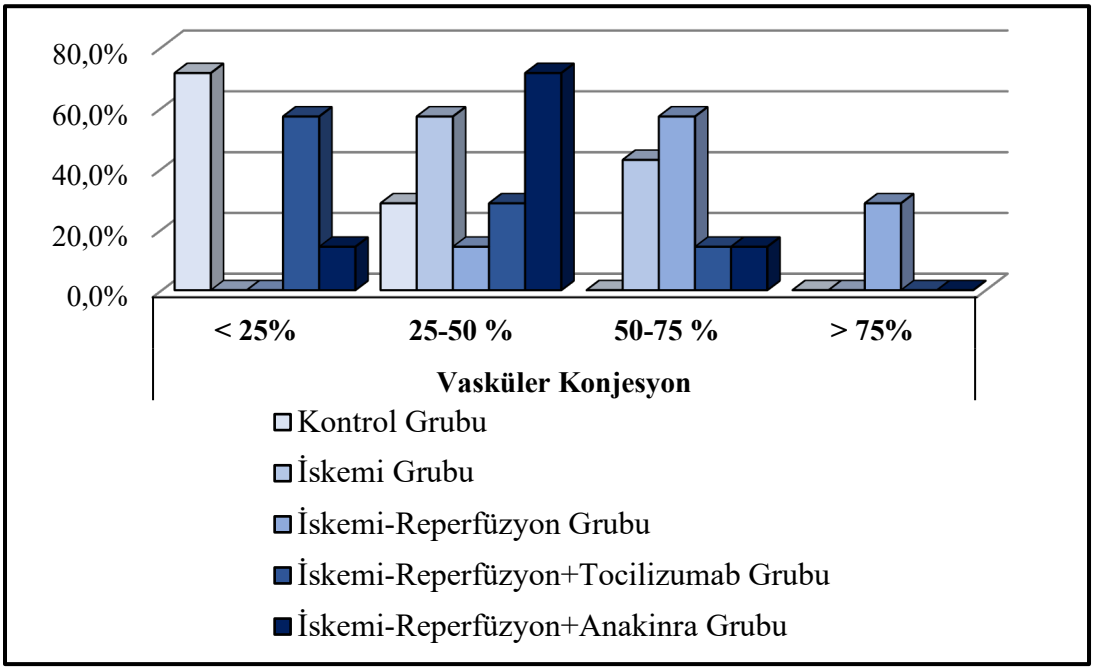
Şekil 22. Gruplara göre vasküler konjesyon skoru dağılımı

İskemi ve iskemi-reperfüzyon gruplarında vasküler konjesyon>25% olan hastaların oranı kontrol ve iskemi-reperfüzyon+tocilizumab gruplarından anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+anakinra grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grupları arasında vasküler konjesyon>25% olan hastaların oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 11). Vasküler konjesyon yüzdelerinin gruplara göre dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 23).

Tablo 11. Vasküler konjesyon yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

	< 25%		25-50 %		50-75 %		> 75%		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Vasküler Konjesyon									
[1] Kontrol Grubu	5	71.4%	2	28.6%	0	0.0%	0	0.0%	
[2] İskemi Grubu [14]	0	0.0%	4	57.1%	3	42.9%	0	0.0%	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [14]	0	0.0%	1	14.3%	4	57.1%	2	28.6%	
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu	4	57.1%	2	28.6%	1	14.3%	0	0.0%	***p<0.05*** [X²]
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu	1	14.3%	5	71.4%	1	14.3%	0	0.0%	

[X²] Ki-kare test (Fischer test) [1] Kontrol Grubu ile fark p<0.05, [4]İskemi-reperfüzyon+ Tocilizumab grubu ile fark p<0.05



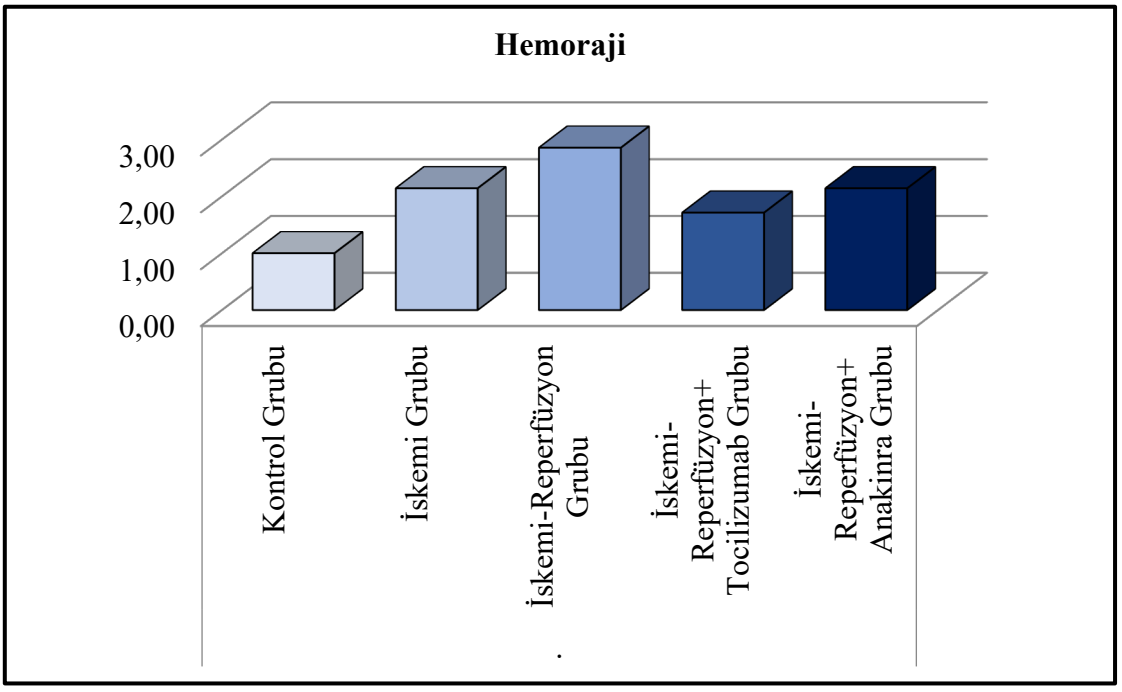
Şekil 23. Vasküler konjesyon yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında hemoraji, kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubu arasında hemoraji ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon grubunda hemoraji, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+anakinra grubu ile iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grupları arasında hemoraji anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 12). Gruplara göre hemoraji skoru dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 24).

Tablo 12. Gruplara göre hemoraji skoru dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss	
Hemoraji				
[1] Kontrol Grubu	1.00 - 1.00	1.00	1.00 ± 0.00	
[2] İskemi Grubu [1]	1.00 - 3.00	2.00	2.14 ± 0.69	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	2.00 - 4.00	3.00	2.86 ± 0.90	***0.000*** [A]
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [3]	1.00 - 3.00	2.00	1.71 ± 0.76	
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [1]	1.00 - 3.00	2.00	2.14 ± 0.69	

[A] ANOVA / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$/ [3] İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



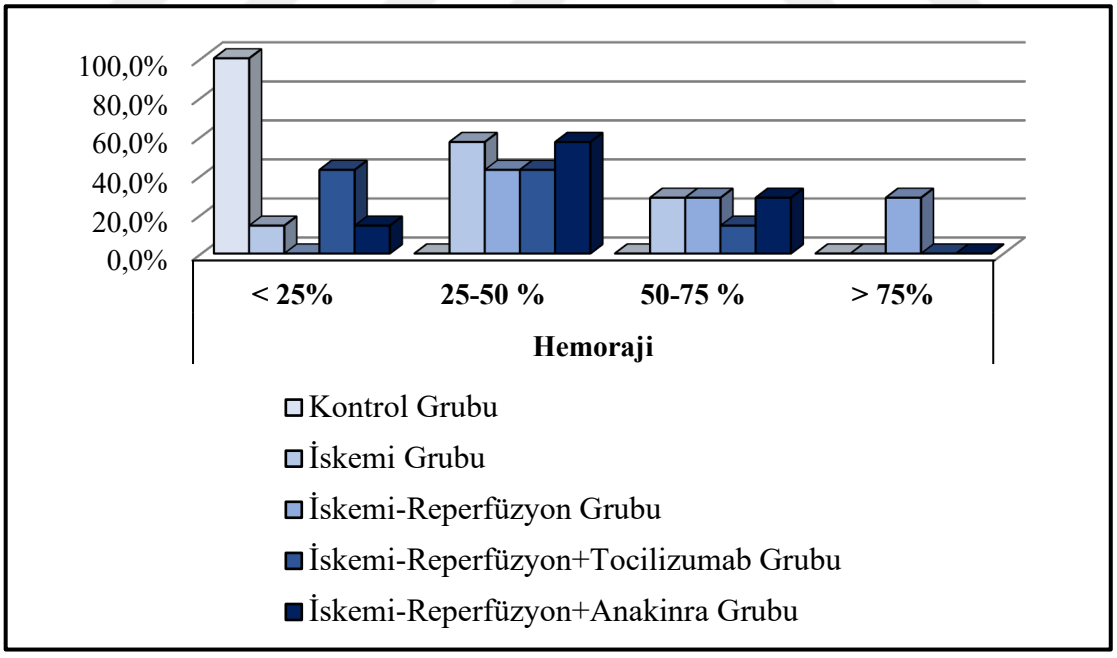
Şekil 24. Gruplara göre hemoraji skoru dağılımı

İskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubu ile iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında hemoraji >25% olan hastaların oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 13). Hemoraji yüzdelerinin gruplara göre dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 25).

Tablo 13. Hemoraji yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

	< 25%		25-50 %		50-75 %		> 75%		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hemoraji									
[1] Kontrol Grubu	7	100%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
[2] İskemi Grubu [1]	1	14.3%	4	57.1%	2	28.6%	0	0.0%	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	0	0.0%	3	42.9%	2	28.6%	2	28.6%	
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [1]	3	42.9%	3	42.9%	1	14.3%	0	0.0%	***p<0.05*** X^2
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [1]	1	14.3%	4	57.1%	2	28.6%	0	0.0%	

X^2 Ki-kare test (Fischer test), [1] Kontrol Grubu ile fark p<0.05)



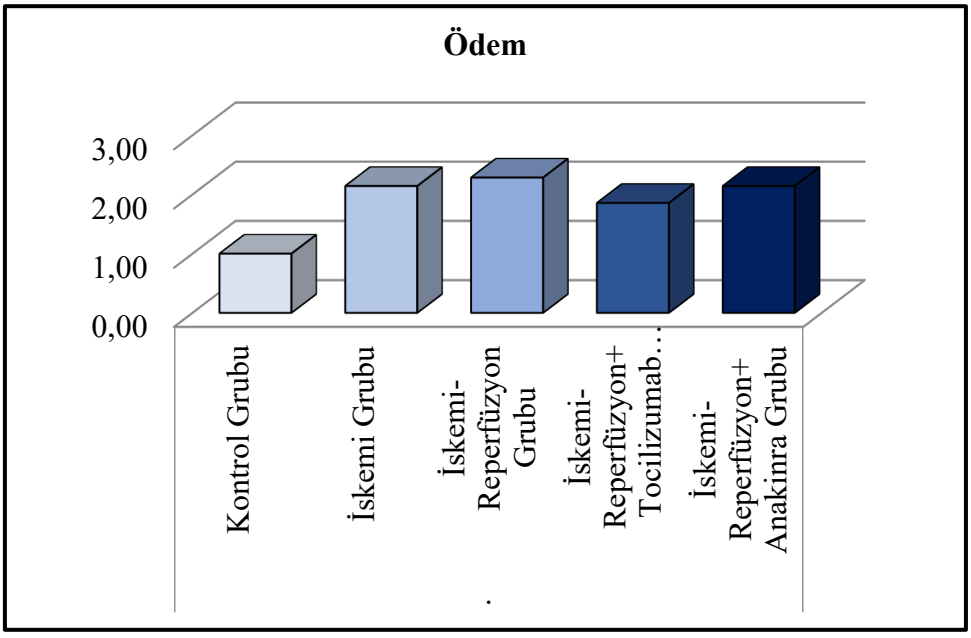
Şekil 25. Hemoraji yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında ödem kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi grubu ile iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında ödem anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında ödem anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında ödem anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 14). Gruplara göre ödem skoru dağılımı aşaıda gösterilmiştir (Şekil 26).

Tablo 14. Gruplara göre ödem skoru dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss	
Ödem				
[1] Kontrol Grubu	1.00 - 1.00	1.00	1.00 ± 0.00	
[2] İskemi Grubu [1]	2.00 - 3.00	2.00	2.14 ± 0.38	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	2.00 - 3.00	2.00	2.29 ± 0.49	***0.000*** [K]
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [1]	1.00 - 3.00	2.00	1.86 ± 0.69	
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [1]	2.00 - 3.00	2.00	2.14 ± 0.38	

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$



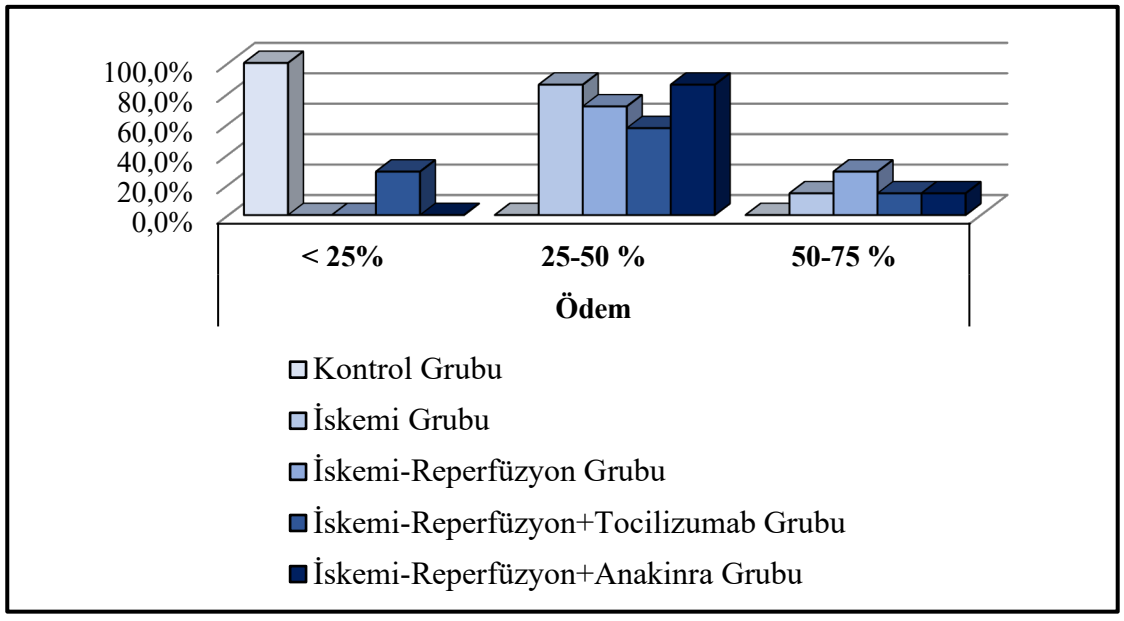
Şekil 26. Gruplara göre ödem skoru

İskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubu ile iskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında ödemi >25% olan hastaların oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 15). Ödem yüzdelerinin gruplara göre dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 27).

Tablo 15. Ödem yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

	< 25%		25-50 %		50-75 %		p
	n	%	n	%	n	%	
Ödem							
[1] Kontrol Grubu	7	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
[2] İskemi Grubu [1]	0	0.0%	6	85.7%	1	14.3%	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	0	0.0%	5	71.4%	2	28.6%	
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu[1]	2	28.6%	4	57.1%	1	14.3%	***p<0.05*** X^2
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [1]	0	0.0%	6	85.7%	1	14.3%	

X^2 Ki-kare test (Fischer test), [1] Kontrol Grubu ile fark p<0.05)



Şekil 27. Ödem yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

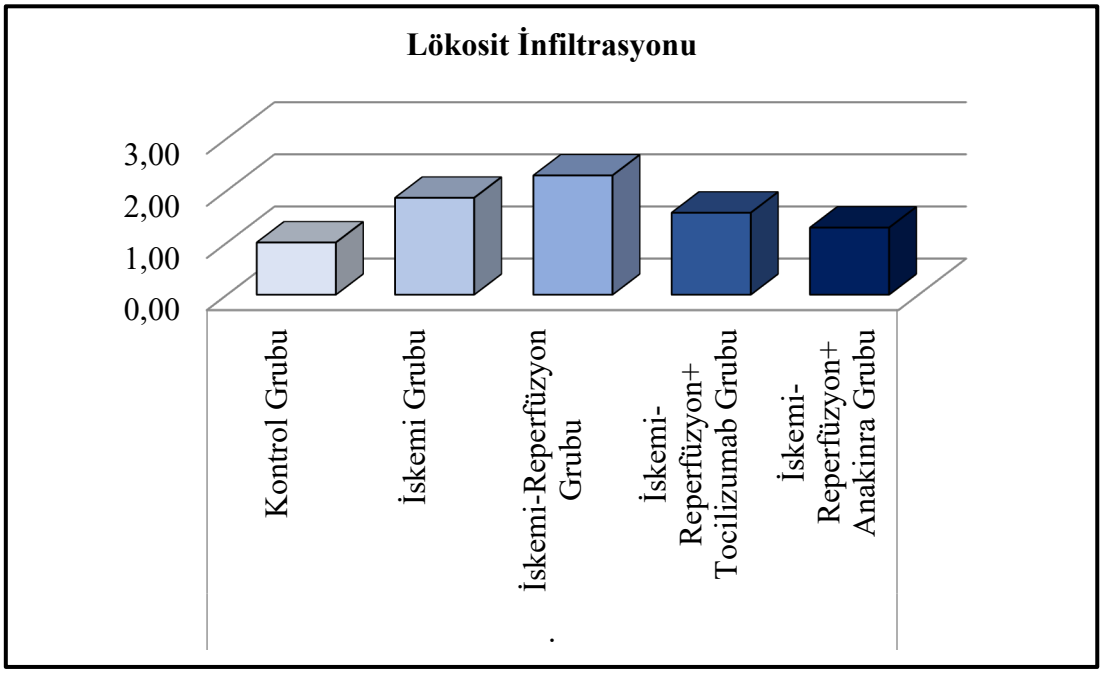
İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab gruplarında lökosit infiltrasyonu kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında lökosit infiltrasyonu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon grubunda lökosit infiltrasyonu iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında lökosit infiltrasyonu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 16). Gruplara göre lökosit infiltrasyonu dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 28).

Tablo 16. Gruplara göre lökosit infiltrasyonu skoru dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss		
Lökosit İnfiltrasyonu					
[1] Kontrol Grubu	1.00 - 1.00	1.00	1.00 ± 0.00		
[2] İskemi Grubu [1]	1.00 - 2.00	2.00	1.86 ± 0.38	***0.001***	K
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	2.00 - 3.00	2.00	2.29 ± 0.49		
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [13]	1.00 - 2.00	2.00	1.57 ± 0.53		
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [23]	1.00 - 2.00	1.00	1.29 ± 0.49		

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$

[2] İskemi grubu ile fark $p<0.05$, [3] İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



Şekil 28. Gruplara göre lökosit infiltrasyonu skoru dağılımı

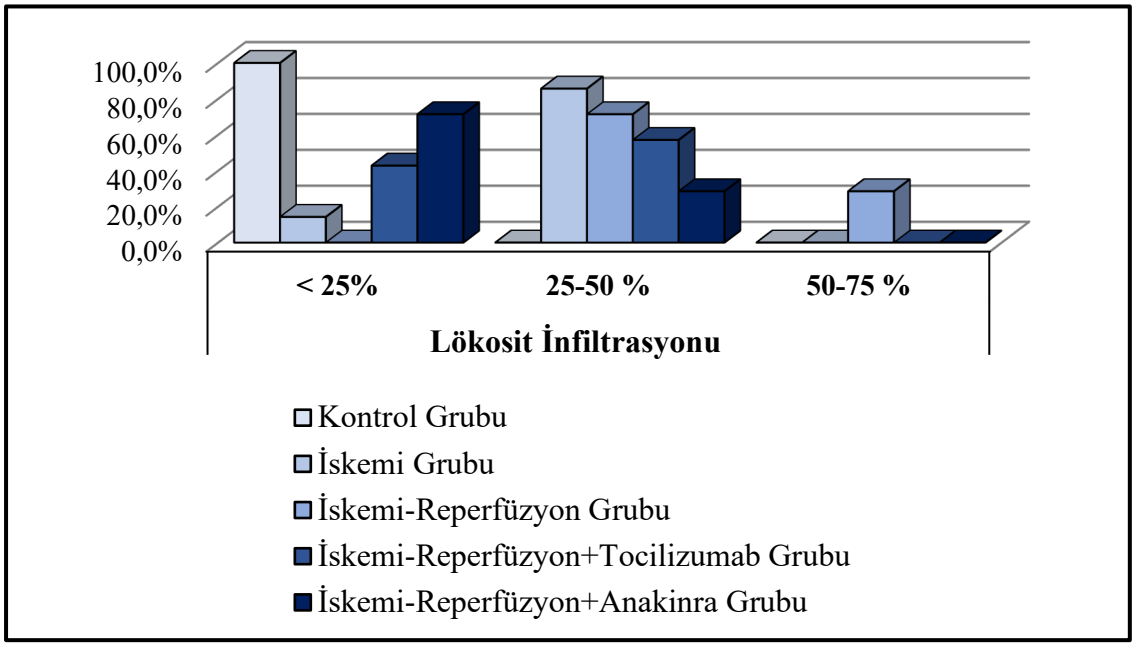
İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab gruplarında lökosit infiltrasyonu >25% olan hastaların oranı kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon grubunda lökosit infiltrasyonu >25% olan hastaların oranı iskemi-reperfüzyon+anakinra grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+anakinra grubu, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grupları arasında lökosit infiltrasyonu >25% olan hastaların oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 17). Lökosit infiltrasyonu yüzdelerinin gruplara göre dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 29).

Tablo 17. Lökosit infiltrasyonu yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

	< 25%		25-50 %		50-75 %		p
	n	%	n	%	n	%	
Lökosit İnfiltrasyonu							
[1] Kontrol Grubu	7	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
[2] İskemi Grubu [1]	1	14.3%	6	85.7%	0	0.0%	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	0	0.0%	5	71.4%	2	28.6%	
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu[1]	3	42.9%	4	57.1%	0	0.0%	***p<0.05*** X^2
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [3]	5	71.4%	2	28.6%	0	0.0%	

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

[1] Kontrol Grubu ile fark p<0.05), [3] İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark p<0.05



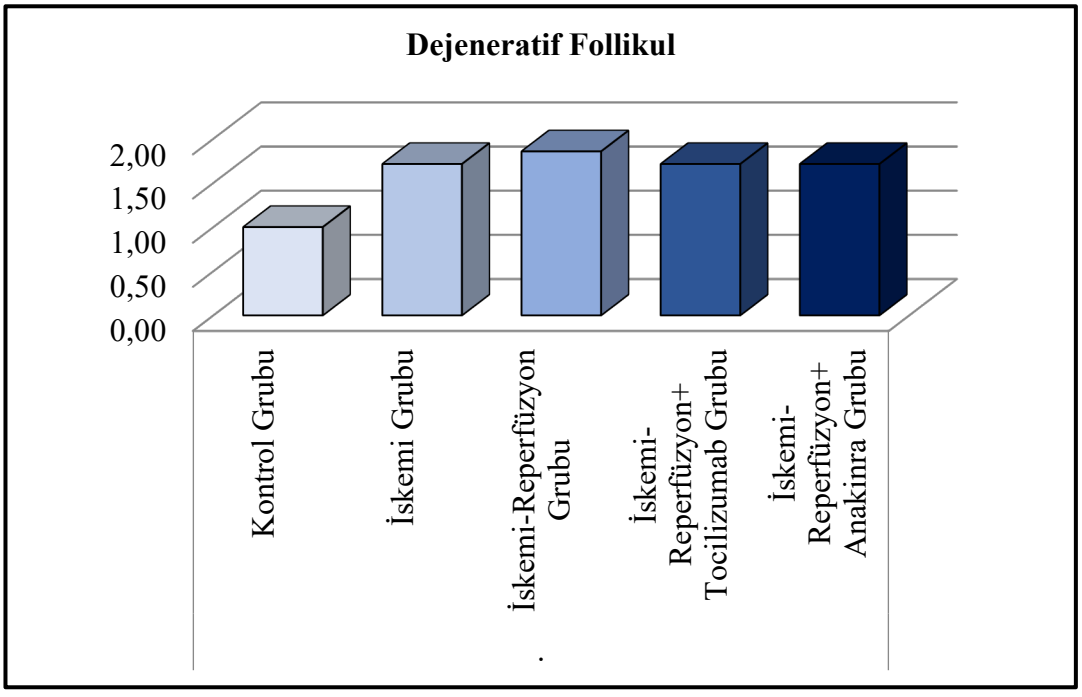
Şekil 29. Lökosit İnfiltrasyonu yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında dejeneratif folikül kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında dejeneratif folikül anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında dejeneratif folikül anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 18). Gruplara göre dejeneratif folikül skoru dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 30).

Tablo 18. Gruplara göre dejeneratif folikül skoru dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss	
Dejeneratif Folikül				
[1] Kontrol Grubu	1.00 - 1.00	1.00	1.00 ± 0.00	
[2] İskemi Grubu [1]	1.00 - 2.00	2.00	1.71 ± 0.49	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	1.00 - 3.00	2.00	1.86 ± 0.69	***0.026*** [K]
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [1]	1.00 - 2.00	2.00	1.71 ± 0.49	
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [1]	1.00 - 2.00	2.00	1.71 ± 0.49	

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$



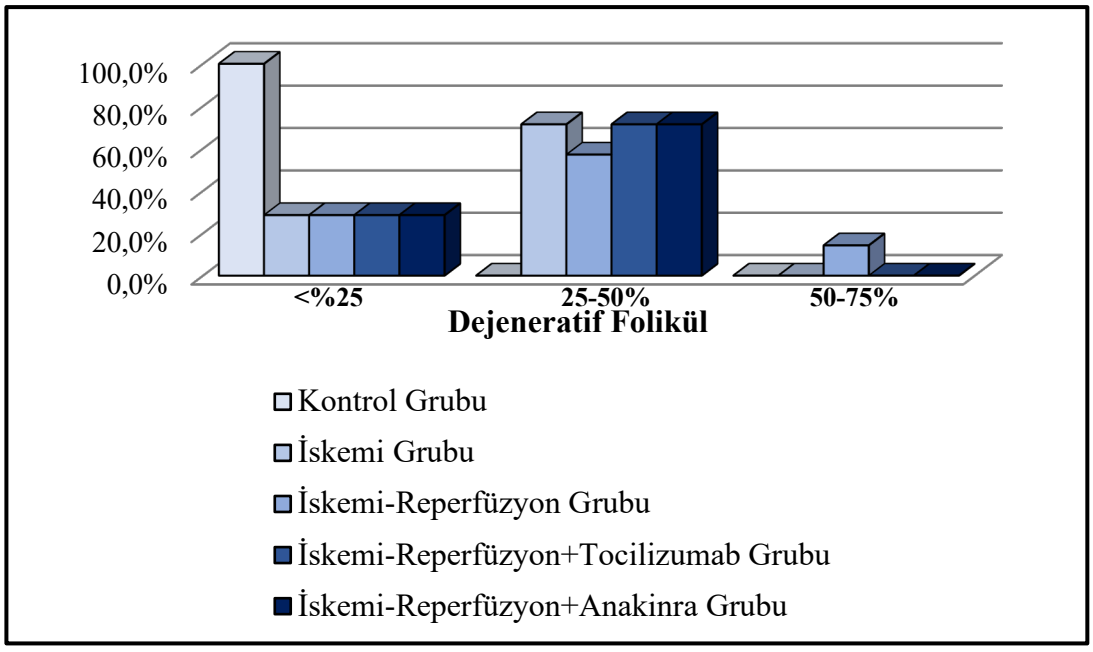
Şekil 30. Gruplara göre dejeneratif folikül skoru dağılımı

İskemi-reperfüzyon grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında dejeneratif follikul >25% olan hastaların oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubu ile iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında dejeneratif follikul >25% olan hastaların oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 19). Dejeneratif folikül yüzdelerinin gruplara göre dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 31).

Tablo 19. Dejeneratif folikül yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

	< 25%		25-50 %		50-75 %		p
	n	%	n	%	n	%	
Dejeneratif Folikül							
[1] Kontrol Grubu	7	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
[2] İskemi Grubu [1]	2	28.6%	5	71.4%	0	0.0%	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	2	28.6%	4	57.1%	1	14.3%	
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu[1]	2	28.6%	5	71.4%	0	0.0%	***p<0.05*** [X²]
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [1]	2	28.6%	5	71.4%	0	0.0%	

[X²] Ki-kare test (Fischer test), [1] Kontrol Grubu ile fark p<0.05)



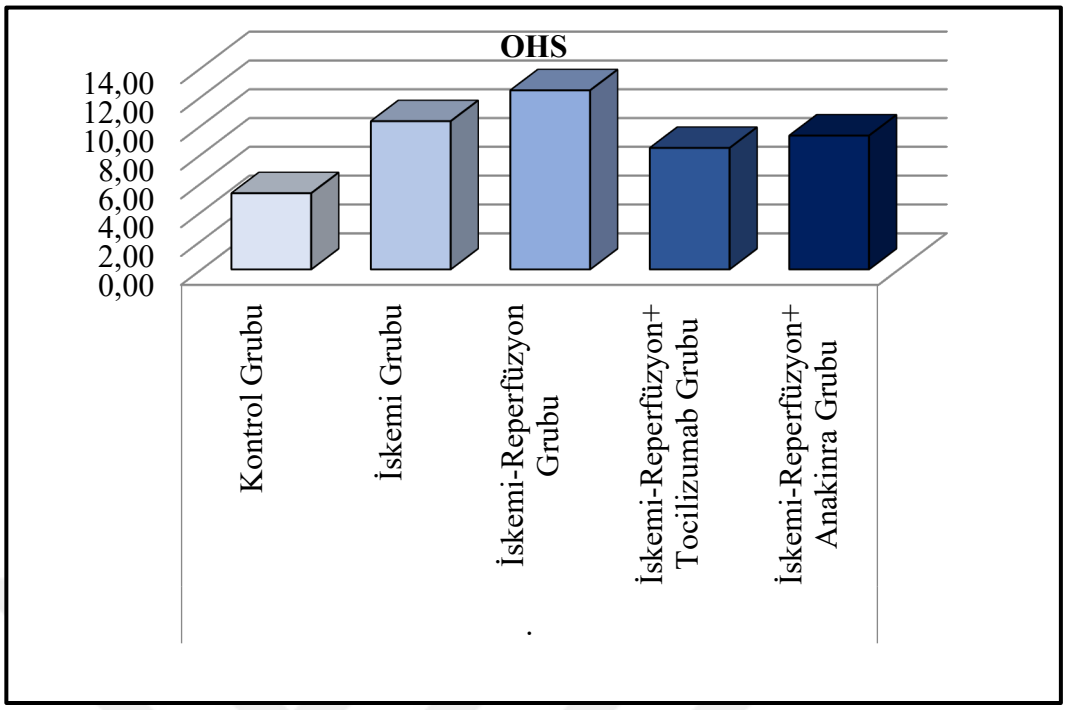
Şekil 31. Dejeneratif folikül yüzdelerinin gruplara göre dağılımı

İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında OHS kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon grubunda OHS iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında OHS anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 20). Gruplara göre OHS dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 32).

Tablo 20. Gruplara göre OHS dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss		
OHS					
[1] Kontrol Grubu	5.0 - 6.0	5.0	5.3 ± 0.5	***0.000***	K
[2] İskemi Grubu [1]	7.0 - 13.0	10.0	10.3 ± 1.8		
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [1]	10.0 - 16.0	12.0	12.4 ± 2.2		
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [13]	6.0 - 13.0	8.0	8.4 ± 2.5		
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [13]	8.0 - 10.0	9.0	9.3 ± 0.8		

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$
[3] İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



Şekil 32. Gruplara göre OHS dağılımı

Histopatolojik sonuçların gruplar arası p değerleri karşılaştırması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Histopatolojik sonuçların gruplar arası p değerleri karşılaştırması

Gruplar arası p değerleri

	1,2	1,3	1,4	1,5	2,3	2,4	2,5	3,4	3,5	4,5
Vasküler Konjesyon	**0,005**	**0,002**	0,496	**0,032**	0,058	**0,041**	0,174	**0,006**	**0,010**	0,207
Hemoraji	**0,029**	**0,000**	0,311	**0,029**	0,311	0,766	1,000	**0,029**	0,311	0,766
Ödem	**0,000**	**0,001**	**0,008**	**0,000**	0,530	0,335	1,000	0,202	0,530	0,335
Lökosit İnfiltrasyonu	**0,002**	**0,001**	**0,023**	0,141	0,091	0,254	**0,037**	**0,030**	**0,006**	0,298
Dejeneratif Folikül	**0,007**	**0,008**	**0,007**	**0,007**	0,705	1,000	1,000	0,705	0,705	1,000
OHS	**0,001**	**0,001**	**0,003**	**0,001**	0,067	0,092	0,082	**0,015**	**0,003**	0,238

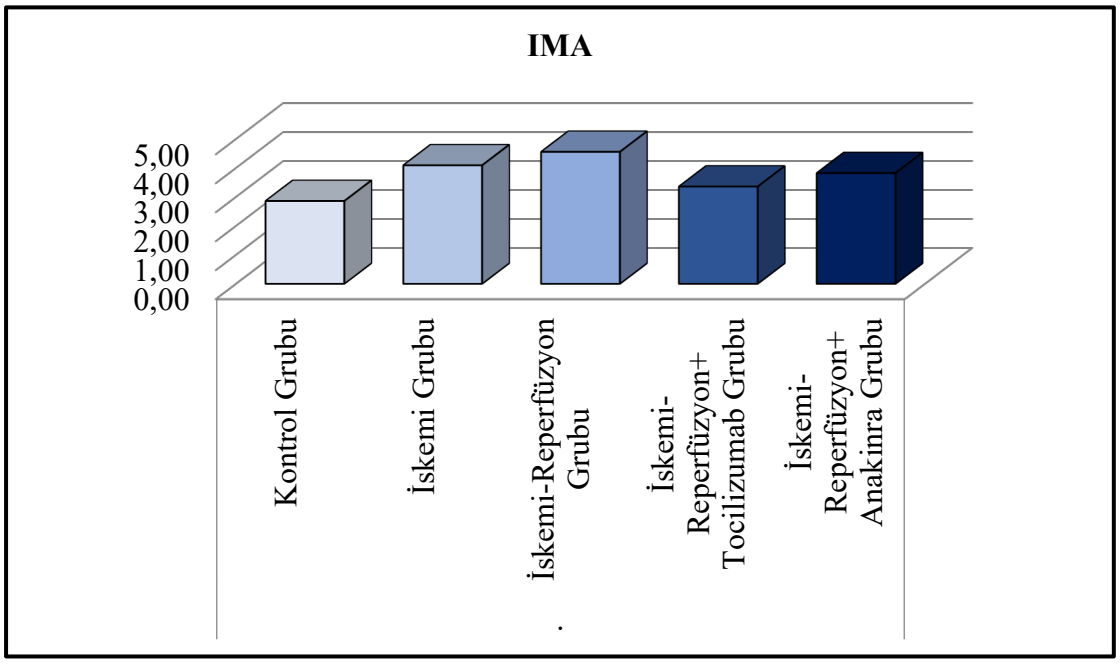
4.2. Biyokimyasal Bulgular

İskemi-reperfüzyon grubunda IMA değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile iskemi, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında IMA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında IMA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab ve iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında IMA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 22). Gruplara göre IMA değeri dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 33).

Tablo 22. Gruplara göre IMA değeri dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss	
IMA				
[1] Kontrol Grubu [3]	1.07 - 3.86	3.02	2.86 ± 0.87	
[2] İskemi Grubu	2.63 - 5.11	3.98	4.09 ± 0.85	
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu	3.03 - 5.92	4.41	4.56 ± 1.08	***0.010*** [A]
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu	2.39 - 4.53	3.14	3.36 ± 0.79	
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu	2.84 - 4.68	3.97	3.82 ± 0.72	

[A] ANOVA / [3] İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



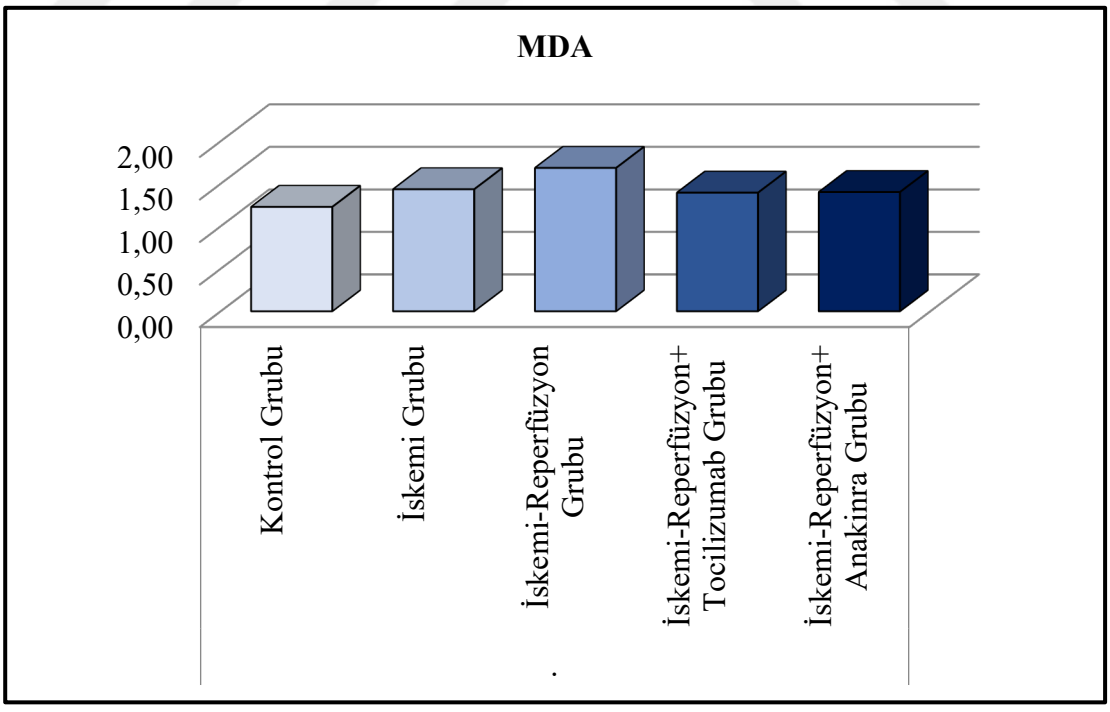
Şekil 33. Gruplara göre IMA değeri dağılımı

İskemi-reperfüzyon grubunda MDA değeri kontrol, iskemi, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında MDA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab ve iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında MDA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 23). Gruplara göre MDA değeri dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 34).

Tablo 23. Gruplara göre MDA değeri dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss		
MDA					
[1] Kontrol Grubu [3]	1.03 - 1.52	1.21	1.23 ± 0.17		
[2] İskemi Grubu [3]	1.26 - 1.59	1.44	1.43 ± 0.12		
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu	1.53 - 1.83	1.72	1.69 ± 0.11	***0.000***	[A]
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [3]	1.24 - 1.57	1.41	1.39 ± 0.10		
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [3]	1.21 - 1.64	1.42	1.40 ± 0.14		

[A] ANOVA / [3] İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



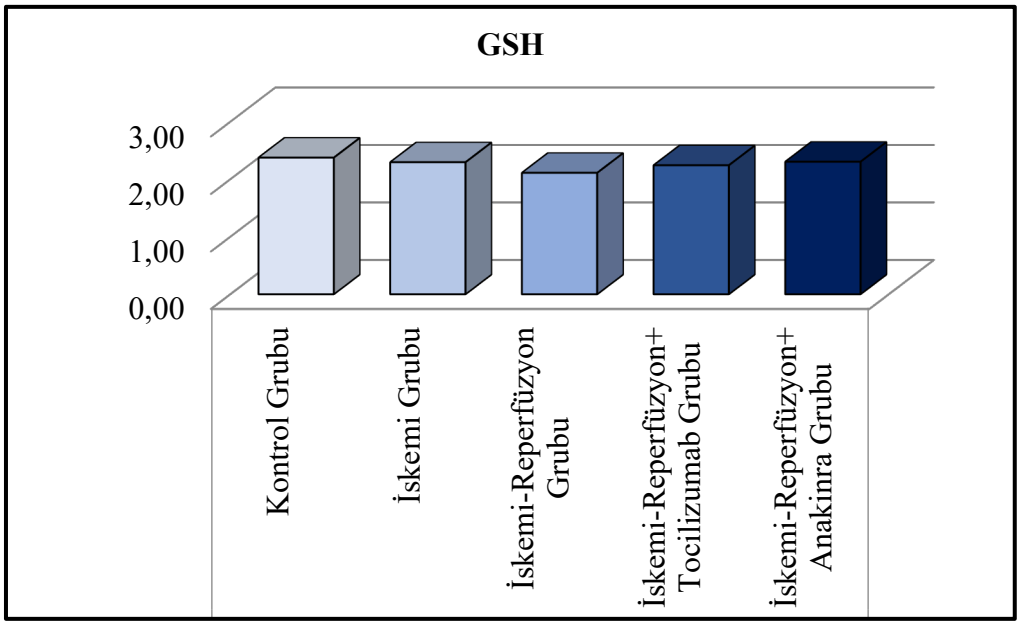
Şekil 34. Gruplara göre MDA değeri dağılımı

İskemi-reperfüzyon grubunda GSH değeri kontrol ve iskemi gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında GSH değeri iskemi-reperfüzyon grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları ile kontrol grupları arasında GSH değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında GSH değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 24). Gruplara göre GSH değeri dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 35).

Tablo 24. Gruplara göre GSH değeri dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss		
GSH					
[1] Kontrol Grubu [3]	2.23 - 2.56	2.32	2.38 ± 0.14		
[2] İskemi Grubu [3]	2.12 - 2.45	2.28	2.30 ± 0.11		
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [12]	1.90 - 2.30	2.18	2.11 ± 0.15	***0.024***	K
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [3]	1.96 - 2.38	2.26	2.24 ± 0.14		
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [3]	1.97 - 2.51	2.32	2.30 ± 0.16		

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$, [2]İskemi-grubu ile fark $p<0.05$, [3]İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



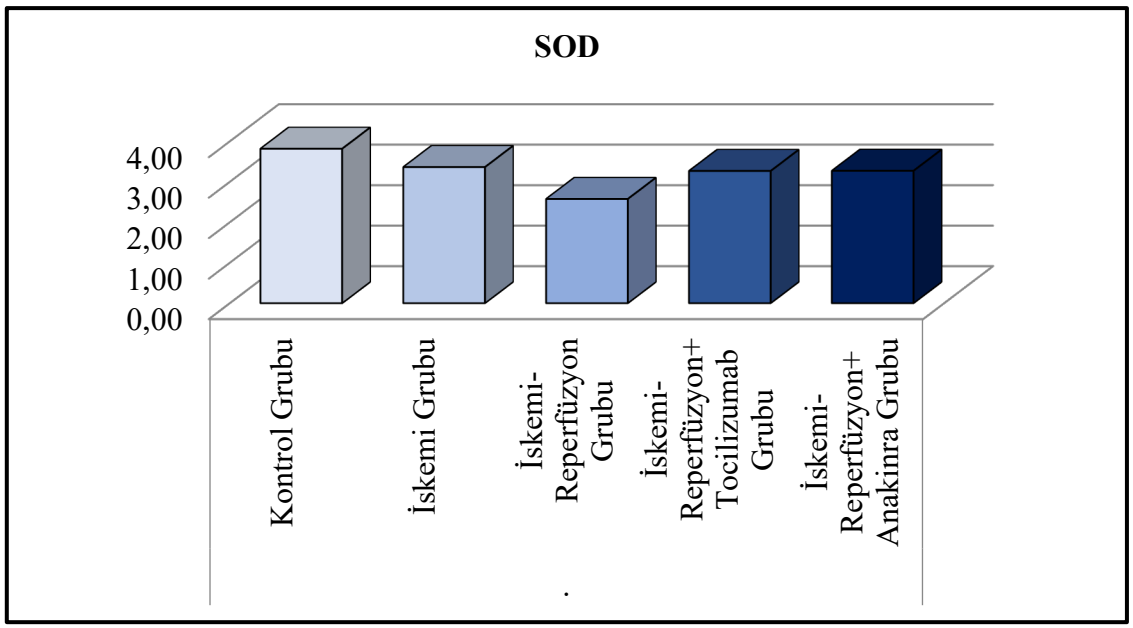
Şekil 35. Gruplara göre GSH değeri dağılımı

İskemi-reperfüzyon grubunda SOD değeri kontrol ve iskemi gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında SOD değeri iskemi-reperfüzyon grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları ile kontrol grupları arasında SOD değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 25). Gruplara göre SOD değeri dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 36).

Tablo 25. Gruplara göre SOD değeri dağılımı

	Min-Max	Medyan	Ort.±ss		
SOD					
[1] Kontrol Grubu [3]	3.34 - 4.26	3.84	3.82 ± 0.30		
[2] İskemi Grubu [3]	2.78 - 4.08	3.36	3.36 ± 0.44		
[3] İskemi-Reperfüzyon Grubu [12]	2.05 - 3.24	2.45	2.58 ± 0.44	***0.000***	A
[4] İskemi-Reperfüzyon+Tocilizumab Grubu [3]	2.97 - 3.75	3.23	3.27 ± 0.25		
[5] İskemi-Reperfüzyon+Anakinra Grubu [3]	2.75 - 3.62	3.28	3.27 ± 0.34		

[A] ANOVA / [1] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$, [2]İskemi- grubu ile fark $p<0.05$, [3]İskemi-Reperfüzyon grubu ile fark $p<0.05$



Şekil 36. Gruplara göre SOD değeri dağılımı

Biyokimyasal sonuçların gruplar arası p değerleri karşılaştırması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 26).

Tablo 26. Biyokimyasal sonuçların gruplar arası p değerleri karşılaştırması

Gruplar arası p değerleri

	1,2	1,3	1,4	1,5	2,3	2,4	2,5	3,4	3,5	4,5
IMA	0,085	**0,008**	0,818	0,256	0,853	0,520	0,977	0,099	0,522	0,852
MDA	***0,050***	**0,000**	0,160	0,132	**0,011**	0,980	0,990	**0,003**	**0,003**	1,000
GSH	0,338	**0,006**	0,201	0,796	**0,025**	0,482	0,607	**0,048**	**0,015**	0,223
SOD	0,162	**0,000**	0,059	0,062	**0,003**	0,987	0,989	**0,010**	**0,010**	1,000

5. TARTIŞMA

Over torsiyonu, overin kendi pedikülünün etrafında tam veya kısmi dönmesiyle gerçekleşir. Overin kendi ekseni etrafında dönmesi ile overe giden kan akışı yavaşlar ve böylece lenfatik, venöz ve arteryal akım azalarak over iskemisi meydana gelir (1,2).
Doku hipoksisi sonucunda başlayan bir dizi reaksiyon sonrasında dokuda hasar gelişirken, kanlanmanın tekrar sağlanmasını takiben serbest oksijen radikallerinin yeniden artmasına bağlı olarak reperfüzyon hasarı da tabloya eklenir (12–14).

Bu çalışmada deneysel olarak sıçan overlerinde iskemi ve reperfüzyon oluşturulmuş ve bunun sonucu olarak oluşan hasarın histolojik ve biyokimyasal parametreleri incelenerek bu hasara neden olan ana yolaklardan IL-1 ve IL-6 blokajının bu hasar üzerindeki olası olumlu etkileri araştırılmıştır. Tocilizumab, interlökin-6 reseptörlerine (IL-6R) karşı yönlendirilmiş bir rekombinant monoklonal antikorudur. Böylece IL-6 reseptörlerine karşı rekabet ederek sitokinlerin pro-enflamatuvar aktivitesini azaltır (17–20). Anakinra, insan kaynaklı bir rekombinant interleukin-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörü aracılığıyla sinyal iletimini engeller, bloke eder ve sistemik enflamatuvar tepkileri azaltır (22–25).
Son yıllarda da birçok iskemi-reperfüzyon sonucu dokuda oluşan hasar, bu hasarda serbest oksijen radikallerinin önemi ve birçok farklı ajanın bu hasarı gidermedeki etkileri araştırılmıştır (168–174). Ancak hala I/R sonrası over hasarının ve hücre ölümünün nedeni net olarak anlaşılamamıştır (175).
Biz çalışmamızı planlarken COVID-19 pandemisi sırasında sitokin fırtınasının önüne geçmek için yaygın kullanılmış bu iki ajanın, hasar verici olaylar zincirini kıracağını ve en sık üreme çağında görülen dolayısıyla fertilite üzerine olumsuz etkileri olabilecek over torsiyon vakalarında yine antienflamatuvar etkileri olabileceğini, böylece uzun dönemde fertilitenin korunmasına da faydalı olabileceğini düşündük. Topcu ve ark. yaptığı sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan over iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde metforminin etkisini gösteren bir çalışmada, over fonksiyonunu daha iyi değerlendirmek adına over dokuları ışık mikroskobu altında incelenerek histolojik olarak vasküler konjesyon, hemoraji, ödem, lökosit infiltrasyonu, dejeneratif folikül yüzdelerine göre

skorlandırılmış ve bunların toplamıyla bir ovaryan hasar skoru elde edilmiştir. Bu skorlamanın bir çok değişkene bağlı olması, ovaryan hasar skorunu over hasarının histolojik olarak doğru saptanması açısından değerli kılmaktadır. Biz de bu hipotezden yola çıkarak çalışmamızın histopatolojik incelemelerini detaylandıran, uzun dönemde over fonksiyonunu ve fertilite üzerine etkilerini öngörmede yardımcı olacak OHS'yi kullandık (Tablo 7) (50).

Kullandığımız anakinra ve tocilizumab dozları literatür araştırmalarının sonucu insanda kullanılan dozlara göre sıçanlara uyarlandı (21,23,24).

Yapılan literatür taramasında rat modellerinde torsiyonun 3 saat olduğu görüldü. Biz de deneyimizde literatür ile uyumlu olarak torsiyon yani iskemi süresini 3 saat olarak kullandık. Elde ettiğimiz verilerde de kontrol grubu ile iskemi grubunun kıyaslanmasında hem biyokimyasal hem de histolojik bulgular iskemi oluşturmakta başarılı olduğumuzu göstermektedir (Tablo 27).

Bizim reperfüzyon süremiz 30 dakika olup literatür geneline göre kısadır ancak reperfüzyon grubu ile kontrol grubunda istatiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenmiş olup reperfüzyon hasarının gerçekleştiğini kanıtlanmıştır. Yine iskemi grubu ile kıyaslandığında sayısal olarak I/R grubunda daha fazla hasar gösterilmiştir. Ancak bu, biyokimyasal parametrelerde istatiksel olarak anlamlı iken histolojik parametrelerde istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. Bunun nedeni reperfüzyon süresinin daha kısa olmasıdır. Biz deneyimizdeki reperfüzyon süresini belirlerken kendi ülkemizde cerrahi sırasında genel olarak detorsiyon sonrası yaklaşık 30 dakika beklenmesinden yola çıktık.

Tablo 27. Biyokimyasal ve histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı

	[1] Kontrol Grubu		[2] İskemi Grubu		[3] İskemi-Reperfüzyon		[4] İskemi-		[5] İskemi-		p	
	Mean±sd	Median	Mean±sd	Median	Mean±sd	Median	Mean±sd	Median	Mean±sd	Median		
Biyokimyasal Bulgular												
IMA	2,86 ± 0,87	3,02	4,09 ± 0,85	3,98	4,56 ± 1,08	4,41	3,36 ± 0,79	3,14	3,82 ± 0,72	3,97	***0,010***	A
MDA	1,23 ± 0,17	1,21	1,43 ± 0,12	1,44	1,69 ± 0,11	1,72	1,39 ± 0,10	1,41	1,40 ± 0,14	1,42	***0,000***	A
GSH	2,38 ± 0,14	2,32	2,30 ± 0,11	2,28	2,11 ± 0,15	2,18	2,24 ± 0,14	2,26	2,30 ± 0,16	2,32	***0,024***	K
SOD	3,82 ± 0,30	3,84	3,36 ± 0,44	3,36	2,58 ± 0,44	2,45	3,27 ± 0,25	3,23	3,27 ± 0,34	3,28	***0,000***	A
Histopatolojik Bulgular												
Vasküler Konjesyon	1,29 ± 0,49	1,00	2,43 ± 0,53	2,00	3,14 ± 0,69	3,00	1,57 ± 0,79	1,00	2,00 ± 0,58	2,00	***0,001***	K
Hemoraji	1,00 ± 0,00	1,00	2,14 ± 0,69	2,00	2,86 ± 0,90	3,00	1,71 ± 0,76	2,00	2,14 ± 0,69	2,00	***0,000***	A
Ödem	1,00 ± 0,00	1,00	2,14 ± 0,38	2,00	2,29 ± 0,49	2,00	1,86 ± 0,69	2,00	2,14 ± 0,38	2,00	***0,000***	K
Infiltrasyon	1,00 ± 0,00	1,00	1,86 ± 0,38	2,00	2,29 ± 0,49	2,00	1,57 ± 0,53	2,00	1,29 ± 0,49	1,00	***0,001***	K
Dejeneratif Follikul	1,00 ± 0,00	1,00	1,71 ± 0,49	2,00	1,86 ± 0,69	2,00	1,71 ± 0,49	2,00	1,71 ± 0,49	2,00	***0,026***	K
OHS	5,29 ± 0,49	5,00	10,29 ± 1,80	10,00	12,43 ± 2,23	12,00	8,43 ± 2,51	8,00	9,29 ± 0,76	9,00	***0,000***	K

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Yapılan birçok çalışmada I/R'ye maruz kalan over dokusunda vasküler konjesyon, yaygın ödemli alanlar, lökosit infiltrasyonu, hemoraji gösterilmiştir (175–177). Türkler ve ark. yaptıkları çalışmada I/R sonrası overde vasküler konjesyon ve hemorajinin arttığını bildirmiştir (178). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak iskemi ve I/R gruplarında vasküler konjesyon, hemoraji, ödem, lökosit infiltrasyonu ve dejeneratif folikül sayısı kontrol grubuna göre gruplarında anlamlı olarak fazla idi ($p<0.05$). İstediğimiz hasar histolojik olarak oluşturuldu.

Vasküler konjesyon ve hemoraji over torsiyonunda arteriyal ve venöz kan akım kesildikten sonra histolojik olarak saptanan ilk bulgulardır. İskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında vasküler konjesyon ve hemoraji kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti ancak kontrol grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubu arasında vasküler konjesyon ve hemoraji anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İskemi-reperfüzyon grubunda vasküler konjesyon ve hemoraji, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 10) (Tablo 12). Bu da tocilizumab'ın vasküler konjesyon ve hemorajiyi önlemede rolünü, yani hasarın ilk oluşum mekanizmalarında da oldukça etkin olduğunun göstergesidir. İskemi-reperfüzyon grubunda vasküler konjesyon, iskemi-reperfüzyon+anakinra grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Bu da anakinranın da özellikle I/R sonrası hasarlarda etkinliğini kanıtlamıştır. Her iki ilaç grubu kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı fark olmasa da konjesyonu ve hemorajiyi önlemede tocilizumab daha etkili bulunmuştur. Bu durumda konjesyon oluşumunda IL-6 nın daha önemli rolü olduğunu iddia edebiliriz.

Hücresel ödem incelendiğinde; kontrol grubu ile diğer grupların tümü arasında anlamlı ($p<0.05$) fark bulunmuştur. Ancak kontrol grubu dışındaki gruplar birbirleriyle kıyaslandığında ilaç verilen gruplarda ödem daha az olmakla beraber anlamlı istatiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14). Ödem, dokuda iskemi ve I/R'nin hasar oluşturmasından önce yani torsiyonun ilk aşamasında oluşan histolojik bulgudur. Ana oluşumu mekanik etki iledir ve mekanik etki kalktıktan sonra yani klinikte detorsiyondan sonra da en son düzelen bulgudur. Dolayısıyla her ne kadar over hasarı sınıflandırılmasında parametrelerden biri olsa da aslında oluşma mekanizmasında iskemi veya I/R'nin oluşturacağı hasardan çok mekanik blokaj yatar. Bu durum bizim

çalışmamızda ödem açısından dokular incelendiğinde farklılıkların istatiksel olarak anlamlı olmamasının nedenini açıklamaktadır.

Uzun süreli iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalındığında hücrelerde apopitoz, nekroz, nekroptoz ve otofaji oluşur (179). Orta düzeyde I/R hasarı, otofaji yoluyla hücre disfonksiyonuna neden olabilir ve hayatta kalmak için iyileşme sistemlerini aktive ederek hücre kurtarılabilir. Hasar şiddetliyse, hücre ölümü apoptotik veya nekrotik yollarla tetiklenebilir (180). Bizim çalışmamızda amaç orta düzey bir hasar oluşturup, ki bunu reperfüzyon süresini kısa tutarak yaptık, kurtarılabilir hücrelere sayısal ve fonksiyonel olarak katkıda bulunmak idi.

Kalogeris ve ark. 2014'de rapor ettiği gibi iskemik dokularda reaktif oksijen moleküllerinin artış oranı hücre ölümüne yol açar (181). Bu artış ortamda bulunan antioksidan miktarına bağlıdır ya da bu artışa neden olacak mediatörlerin inhibe edilmesi ile durdurulabilir. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz lökosit infiltrasyon sonuçları literatür ile uyumlu buna örnektir (182,183).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında iskemi, iskemi-reperfüzyon, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab gruplarında lökosit infiltrasyonu anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ancak kontrol grubu ile iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında lökosit infiltrasyonu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Yani anakinra kullanılan grupta lökosit infiltrasyonu ciddi olarak inhibe edilmiştir. Yine anakinra ve tocilizumab kullanılan gruplar ile I/R grubu kıyaslandığında lökosit infiltrasyonunun ilaç gruplarında inhibe edildiğini istatiksel olarak anlamlı şekilde gösterdik ($p<0.05$). Her iki ilaç grubu birbirleriyle kıyaslandığında anakinra grubunda sayısal olarak lökosit infiltrasyonunu azaltmada daha etkin olmakla beraber, istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 16).

Yapca ve ark. hücresel lökosit infiltrasyonunun özellikle reperfüzyon hasarında oksidatif stresin alevlenmesinde ve enfamatuvar sürecin başlamasında anahtar rol oynadığını kanıtlamışlardır (183). Bizim bulgularımızda bu kanıtla uyumlu olarak reperfüzyon süresinin literatüre göre kısa olmasına rağmen lökosit infiltrasyonunun anakinra daha etkin olmak üzere her iki ilaç grubunda da etkili inhibe edilmesiyle, kullanılan ilaçların histolojik olarak reperfüzyon hasarının önlenmesinde önemli olduğunu göstermiştir.

Buradan yola çıkarak reperfüzyon hasarında ana etken yolağın IL-1 olduğunu hipotez olarak sunabiliriz. İskemik hasar oluşumunda IL-6 aracılığının daha önemli olduğu, reperfüzyon hasarında IL-1'in daha etkin role sahip olduğu söylenebilir. Literatüre bakılacak olursa over torsiyonu ile IL-6 ilişkisi birçok çalışmada görülmüştür. Daponte ve ark. over kitlesi ve karın ağrısı olan hastalarda over torsiyon tanısında IL-6 kullanılabileceğini belirtmiştir. Cohen ve ark. over torsiyonu tanısında IL-6 düzeylerinin belirgin öneme sahip olduğunu göstermiştir. (184,185).

Dejenere folikül açısından sonuçlarımıza bakıldığında kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) fark olmasına rağmen kontrol grubu dışındaki gruplar birbirleriyle kıyaslandığında ilaç gruplarında yapılan skorlamada, iskemi ve I/R grubuna göre sayısal olarak dejenere follikül daha az izlenmiştir ancak istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18). Bu durumda kullandığımız ilaçların over torsiyon ve detorsiyon vakalarında uzun dönemde fertilite üzerine etkilerini tartışmak için çalışmamız çok yeterli olmamıştır. Belki primer folikül sayıları eklenerek yapılan yeni çalışmalarla daha kanıta dayalı yorumlar yapılabilir. Ya da klinik vakalarda antimüllerian hormon veya antral folikül sayısı içeren çalışmalar bu konuda hipotezimize ışık tutabilir. Bu histopatolojik incelemelerin bileşeni olan OHS, literatür ile uyumlu olarak iskemi ve iskemi-reperfüzyon gruplarında kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Yani histopatolojik hasar istatiksel anlamlı şekilde sağlandı. Ayrıca OHS, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab ve iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında, iskemi-reperfüzyon grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (50,186). İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında OHS anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir yani I/R hasarının iyileştirilmesinde histolojik olarak birbirlerine üstünlükleri görülmemiştir (Tablo 20). Histopatolojik inceleme genellemesi yapacak olursak, anakinra ve tocilizumab over torsiyon vakalarında özellikle I/R hasarında daha çok olmak üzere etkili ajanlardır.

Oksidatif stresi değerlendirmek için çeşitli belirteçler mevcuttur, son çalışmalar, iskemi-modifiye albüminin (IMA) sadece iskeminin bir göstergesi değil, aynı zamanda oksidatif stresin bir belirteci olduğunu göstermektedir. Hipoksi ve iskemi koşullarında, ROS, albüminin yapısında değişikliklere neden olur ve değiştirilmiş bir molekül olan IMA'yı

oluşturulur. Bu nedenle, IMA, iskemi ve oksidatif stresin bir araya geldiği hastalıklar için bir belirteç olarak önerilmiştir (128).

İskemi-reperfüzyon grubunda IMA değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile iskemi, iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında IMA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 22). IMA FDA tarafından koroner hastalıkta onaylanmış bir markerdır ve özelikle reperfüzyon hasarını gösteriğine dair fikirler ortaktır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en yüksek değerler I/R hasarında elde edilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında anlamlı fark olmaması yine çalışmamızın reperfüzyon üzerine daha etkili olduğunu gösterir.

İskemi-reperfüzyon hasarında primer sorumlu oksidatif stres mekanizmasıdır ve bunun belirteci olarak lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA kullanılmaktadır (120,123–127,172). Karameşe ve arkadaşları over iskemi-reperfüzyon hasarında beta karoten uygulamasının MDA seviyelerini azalttığı tespit etmiştir (171). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum MDA düzeyinin iskemi-reperfüzyon grubunda, kontrol ve iskemi gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek olduğunu saptadık. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında ise iskemi-reperfüzyon grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) bir şekilde azaldığını belirledik. Aynı zamanda kontrol grubu ile iskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında MDA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Çalışmamızda, I/R grubumuzdaki MDA düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir, bu da gruplar arasında oksidatif strese en çok maruz kalan grup olduğunu göstermektedir. Anakinra ve tocilimuzab grubu arasında MDA düşüşü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup ($p>0.05$), bu açıdan aralarında bir üstünlük gözlenmemiştir. Anakinra ve tocilimuzab MDA düzeyini sham grubuyla benzer bir seviyeye indirmiştir ($p>0.05$). Tedavi gruplarında MDA düzeylerindeki bu düşüş, her iki maddenin de antienflamatuvar etkileri sayesinde oksidatif stresi azalttığını işaret etmektedir.

Redükte glutatyon (GSH) hücre içi antioksidan bir maddedir. Neredeyse tüm hücrelerde sentezlenir hücre içi sinyal iletiminde, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında ve apoptoziste antioksidan olarak görev yapar. Antioksidan mekanizmanın önemli bir elemanıdır ve asıl görevi hücreyi SOR'lardan korumaktır (142–144). Karaçor ve ark. tarafından over I/R hasarı üzerinde iloprostun etkilerinin ve Yılmaz ve ark. tarafından lycopenin etkilerini araştırıldığı iki çalışmada da GSH seviyeleri iskemi ve iskemi-reperfüzyon grubunda kontrol grubuna göre azalmış ve ilaç gruplarında iskemi-reperfüzyon grubuna göre artmıştır (169,170). Artmış GSH değerleri çalışılan maddelerin antioksidan özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak iskemi-reperfüzyon grubunda GSH değerinin kontrol ve iskemi gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük olduğunu saptadık (Tablo 24). Bu da I/R hasarının oluşturulduğunun göstergesidir.

İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında ise GSH değerinin iskemi-reperfüzyon grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Bu da tedavi gruplarında reperfüzyon hasarının önlendiğinin göstergesidir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları ile kontrol grupları arasında GSH değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Tedavi gruplarının kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermemesi de hasarın minimal düzeye indiğine işaret etmektedir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında sayısal olarak tocilizumab grubunun GSH değerlerinin daha düşük olmasına rağmen anlamlı ($p>0.05$) farklılık gösterilmemiş olup bu iki grubun birbirlerine karşı bir üstünlükleri saptanmamıştır (Tablo 24).

Süperoksit dismutaz (SOD), hücredeki ilk detoksifikasyon enzimi ve en güçlü antioksidandır. Reaktif oksijen türlerine karşı birinci basamak savunma sisteminin bir bileşeni olarak işlev görür (145).

Kurt ve ark. tarafından yapılan çalışmada SOD düzeylerinin I/R grubunda kontrol grubuna göre düştüğü ve famotidin verilen grupta I/R grubuna göre yükseldiği görülmüştür (168). Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada SOD düzeylerinin I/R grubunda kontrol grubuna göre düştüğü izlenmiştir. Lycopen ile tedavi verilen grupta I/R grubuna göre SOD düzeyinin arttığı görülmüştür (170).

Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da I/R grubunda SOD değeri kontrol ve iskemi gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük izlenmiştir ve bu bulgu over hasarını desteklemiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra gruplarında SOD değeri iskemi-reperfüzyon grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulundu ve bu sonuç tedavinin I/R hasarının önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları ile kontrol grupları arasında SOD değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Bu da ilaçların I/R hasarı üzerinde etkili olduğunu ve ilaç gruplarında kontrol grubuna göre hasarın anlamlı olarak artmadığını göstermektedir. İskemi-reperfüzyon+tocilizumab, iskemi-reperfüzyon+anakinra grupları arasında SOD değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir, birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır (Tablo 25).

6. SONUÇ

Deneysel olarak oluşturulan ovaryan iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine tocilizumab ve anakinra'nın etkileri aşağıdaki gibidir:

I/R grubunda vasküler konjesyon, hemoraji, ödem, lökosit infiltrasyonu, dejeneratif folikül, OHS, IMA ve MDA değerleri kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) yüksek, GSH ve SOD değerleri kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) düşüktür.

Anakinra ve tocilizumab uygulamasından sonra histopatolojik olarak ödem ve dejeneratif folikül hariç tüm parametrelerde I/R grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) iyileşme görülmüştür.

Anakinra ve tocilizumab uygulamasından sonra biyokimyasal olarak I/R grubuna göre MDA düzeylerinde anlamlı ($p<0.05$) azalma, GSH ve SOD düzeylerinde anlamlı ($p<0.05$) artış izlenmiştir ve I/R hasarının azaltıldığı gösterilmiştir.

Biyokimyasal ve histopatolojik bulgular değerlendirildiğine anakinra ve tocilizumab arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmamış olup birbirlerine karşı üstünlükleri izlenmemiştir.

Sonuç olarak juvenil çağda da rahatlıkla kullanılabilen anakinra ve tocilizumab ilaçlarının, üreme çağındaki popülasyonda daha sık görülen over torsiyonunun oluşturduğu iskemi-reperfüzyon hasarının neden olabileceği over kaybını önlemek ve fertilitenin maksimum düzeyde korunmasını sağlamak açısından koruyucu etkisi olduğu söylenebilir. Ancak insan overindeki etkilerini göstermek için daha ileri çalışmaların yapılması tavsiye edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Ovarian torsion. Am J Emerg Med. 2022 Jun 1;56:145–50.
2. Psilopatis I, Damaskos C, Garmpis N, Vrettou K, Garmpi A, Antoniou EA, et al. Ovarian Torsion in Polycystic Ovary Syndrome: A Potential Threat? Biomedicines . 2023 Sep 1;11(9).
3. Cass DL. Ovarian torsion. Semin Pediatr Surg . 2005 ;14(2):86–92.
4. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. Clin Obstet Gynecol 2006 Sep;49(3):459–63.
5. Huang C, Hong MK, Ding DC. A review of ovary torsion. Tzu-Chi Medical Journal .2017 Jul 1 ;29(3):143.
6. Guile SL, Mathai JK. Ovarian Torsion. Pediatric Surgery: Diagnosis and Treatment .2023 Jul 17;773–88.
7. Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. J Minim Invasive Gynecol .2014;21(2):196–202.
8. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, Cameron DB, Arnold MA, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. J Pediatr Surg. 2018 Jul 1;53(7):1387–91.
9. Breech LL, Hillard PJA. Adnexal torsion in pediatric and adolescent girls. Curr Opin Obstet Gynecol .2005 ;17(5):483–9.
10. Papillon-Smith J, Sobel M. Adnexal torsion. CMAJ .2018 Jun 25;190(25):E769.
11. Hao J, Sun Z. Clinical characteristics of adnexal torsion and role of ovarian sparing surgery: a clinical retrospective analysis. Ginekol Pol .2023 Oct 19
12. Ingec M., Isaoglu U., Yilmaz M., Calik M., Polat B., Alp H.H., et al. Prevention of ischemia-reperfusion injury in rat ovarian tissue with the on-off method. Journal of Physiology and Pharmacology .2011;62(5):575–82.
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. Robbins Basic Pathology . 9th ed. Elsevier Health Sciences; 2012. 1–29 p.

14. Erdem KTO, Bedir Z, Kuyrukluyildiz U, Tas HG, Suleyman Z, Bulut S, et al. Effect of tocilizumab on ischemia-reperfusion-induced oxido-inflammatory renal damage and dysfunction in rats. Exp Anim .2022;71(4):491–9.
15. Tang J, Zhuang S. Histone acetylation and DNA methylation in ischemia/reperfusion injury. Clin Sci (Lond) .2019 Feb 2;133(4):597.
16. Kandemir M, Yaşar NF, Özkurt M, Özyurt R, Bektur Aykanat NE, Erkasap N. The role of anakinra in the modulation of intestinal cell apoptosis and inflammatory response during ischemia/reperfusion. Turk J Med Sci .2021;51(4):2177–84.
17. Mosharmovahed B, Fatahi Y, Mohebbi B, Ghorbanian SA, Assadiasl S. Tocilizumab in transplantation. Eur J Clin Pharmacol .2020 Jun 1;76(6):765–73.
18. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs .2017 Nov 1;77(17):1865–79.
19. Venkiteshwaran A. Tocilizumab. MAbs .2009;1(5):432–8.
20. Hennigan S, Kavanaugh A. Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. Ther Clin Risk Manag .2008;4(4):767.
21. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). Hum Vaccin Immunother .2017 Sep 2 ;13(9):1972–88.
22. Correia ETDO, Dos Santos Barbetta LM, De Almeida JPCL, Mesquita ET. Anakinra in Recurrent Pericarditis: Current Evidence on Clinical Use, Effectiveness, and Safety. J Cardiovasc Pharmacol .2020 ;76(1):42–9.
23. Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. Paediatr Drugs .2020 Dec 1 ;22(6):645–52.
24. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. BioDrugs .2002 ;16(4):303–11.
25. Tegtmeyer K, Atassi G, Zhao J, Maloney NJ, Lio PA. Off-Label studies on anakinra in dermatology: a review. J Dermatolog Treat .2022 ;33(1):73–86.
26. Susan S. Gray`s Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice, 41th Edition. Elsevier Limited; 2016. 1302–1304 p.
27. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinical Oriented Anatomy. 8th ed. Wolters Kluwer. 2018. 1412–1418 p.
28. Roach MK, Andreotti RF. The Normal Female Pelvis. Clin Obstet Gynecol .2017 ;60(1):3–10.

29. Sadler TW (Thomas W). Langman's medical embryology .14th ed. 2018 24–27, 267–275 p.
30. Ovalle WK, Nahirney PC, Netter FH (Frank H. Netter's essential histology. 2nd ed. 2013. 403–430 p.
31. Silva EG, Kim G, Bakkar R, Bozdag Z, Shaye-Brown A, Loghavi S, et al. Histology of the normal ovary in premenopausal patients. Ann Diagn Pathol .2020 Jun 1 ;46.
32. Allen WE. diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations (11th Edition) .11th ed. Vol. 213, Journal of Anatomy. Wiley-Blackwell; 2008 439–453 p.
33. Verhoeven MO, Lambalk CB. Ovarian Physiology. 2016 ;1–22.
34. Hall JE, Guyton AC. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders. 12th ed. Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier, c2011; 2011. 988–991 p.
35. Arzu YİĞİT A, Böyük G, Kabakçi R, Üniversitesi K, Fakültesi V, Anabilim Dalı F, et al. Dişi Ratlarda Üreme Fizyolojisi. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi .2019 Dec 31 [cited 2024 Jan 28];12(2):163–7.
36. Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL. The Laboratory Rat, Second Edition. The Laboratory Rat, Second Edition. Elsevier; 2005. 116–117 p.
37. Maynard RL, Downes N. Anatomy and histology of the laboratory rat in toxicology and biomedical research. Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research. Elsevier; 2020. 219–224 p.
38. Parkinson CM, O'Brien A, Albers TM, Simon MA, Clifford CB, Pritchett-Corning KR. Diagnostic necropsy and selected tissue and sample collection in rats and mice. Journal of Visualized Experiments. 2011 Aug;(54).
39. Cruz G, Fernandois D, Paredes AH. Ovarian function and reproductive senescence in the rat: role of ovarian sympathetic innervation. Reproduction. 2017 Feb 1;153(2):R59–68.
40. Picut CA, Dixon D, Simons ML, Stump DG, Parker GA, Remick AK. Postnatal ovary development in the rat: morphologic study and correlation of morphology to neuroendocrine parameters. Toxicol Pathol .2015 ;43(3):343–53.

41. Ssi-Yan-Kai G, Rivain AL, Trichot C, Morcelet MC, Prevot S, Deffieux X, et al. What every radiologist should know about adnexal torsion. Emerg Radiol .2018 Feb 1 [cited 2024 Jan 30];25(1):51–9.
42. Kyende, Steve M, Mwembi, Felix O. Pediatric ovarian torsion in a nine-year-old girl: A twisted tale of pain. Vol. 8, International Journal of Case Reports and Images (IJCRI). Edorium Journals Pvt. Ltd.; 2017. p. 348–51.
43. Focseneanu MA, Omurtag K, Ratts VS, Merritt DF. The auto-amputated adnexa: a review of findings in a pediatric population. J Pediatr Adolesc Gynecol .2013 Dec ;26(6):305–13.
44. Eilbert W, Nguyen H. Premenarchal ovarian torsion. Pediatric Emergency Medicine Journal .2023 Apr 30 ;10(2):49–53.
45. Lucchetti MC, Orazi C, Lais A, Capitanucci ML, Caione P, Bakhsh H. Asynchronous Bilateral Ovarian Torsion: Three Cases, Three Lessons. Case Rep Pediatr .2017 ;2017:1–6.
46. Lawrence AE, Minneci PC, Deans KJ. Ovarian Masses and Torsion: New Approaches for Ovarian Salvage. Adv Pediatr .2020 Aug 1 ;67:113–21.
47. Jain N, Manchanda R, Chithra S, Lekhi A. Adnexal torsion-symptoms, diagnosis and management: a review of literature. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol .2016 5(5):1276–84.
48. Spinelli C, Piscioneri J, Strambi S. Adnexal torsion in adolescents: update and review of the literature. Curr Opin Obstet Gynecol .2015 Jan 1 [cited 2024 Jan 30];27(5):320–5.
49. Lu B, Li Y hong, Wang L, Huang Y, Wang Y. Clinical characteristics of ovarian torsion and high-risk factor analysis for ovarian necrosis. 2018;
50. Topcu A, Balik G, Atak M, Mercantepe T, Uydu HA, Tumkaya L. An investigation of the effects of metformin on ovarian ischemia-reperfusion injury in rats. Eur J Pharmacol .2019 Dec 15 865.
51. Asfour V, Varma R, Menon P. Clinical risk factors for ovarian torsion. J Obstet Gynaecol .2015 Oct 3 35(7):721–5.
52. Adeyemi-Fowode O, McCracken KA, Todd NJ. Adnexal Torsion. J Pediatr Adolesc Gynecol .2018 Aug 1 31(4):333–8.

53. Rossi B V., Ference EH, Zurakowski D, Scholz S, Feins NR, Chow JS, et al. The clinical presentation and surgical management of adnexal torsion in the pediatric and adolescent population. J Pediatr Adolesc Gynecol .2012 Apr ;25(2):109–13.
54. Novoa M, Friedman J, Mayrink M. Ovarian torsion: can we save the ovary? Arch Gynecol Obstet .2021 Jul 1 ;304(1):191–5.
55. Adnexal Torsion in Adolescents: ACOG Committee Opinion No, 783. Obstetrics and gynecology .2019 Aug 1 ;134(2):E56–63.
56. Melcer Y, Maymon R, Pekar-Zlotin M, Vaknin Z, Pansky M, Smorgick N. Does she have adnexal torsion? Prediction of adnexal torsion in reproductive age women. Arch Gynecol Obstet .2018 Mar 1 ;297(3):685–90.
57. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol .2010 ;150(1):8–12.
58. Lomano JM, Trelford JM, Ullery JC. Torsion of the uterine adnexa causing an acute abdomen. Obstetrics and Gynecology. 1970 Feb;35(2):221–5.
59. Kroger-Jarvis MA, Pavlik-Maus T, Mullins K. Ovarian Torsion: ED Recognition and Management. J Emerg Nurs .2018 Nov 1 ;44(6):647–9.
60. Jung JY, Na JU, Han SK, Choi PC, Lee JH, Shin DH. Differential diagnoses of magnetic resonance imaging for suspected acute appendicitis in pregnant patients. World J Emerg Med .2018 ;9(1):26.
61. Soysal S, Baki RB. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in differentiation of ruptured ovarian cysts and adnexal torsion. Turk J Obstet Gynecol .2018 Jun 1 ;15(2):91.
62. Reed JL, Strait RT, Kachelmeyer AM, Byczkowski TL, Ho ML, Huppert JS. Biomarkers to distinguish surgical etiologies in females with lower quadrant abdominal pain. Acad Emerg Med .2011 Jul ;18(7):686–91.
63. Canavan TP. Determining the right tool for diagnosing adnexal torsion. BJOG .2021 Jan 1 ;128(1):45.
64. Christopoulos G, Goubet S, Kelly T. Interleukin-6 for the diagnosis of ovarian torsion: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol .2013 Jul ;33(5):438–41.
65. Lourenco AP, Swenson D, Tubbs RJ, Lazarus E. Ovarian and tubal torsion: imaging findings on US, CT, and MRI. Emerg Radiol .2014 ;21(2):179–87.

66. DeJohn LM, Choudhary AK, Boal DK. Acute ovarian torsion in an infant: diagnostic clues on supine and decubitus abdominal radiographs confirmed by ultrasound. Emerg Radiol .2010 Jul ;17(4):335–8
67. Liljekvist M. S., Pommergaard H., Burcharth J., Rosenberg J. Ugeskr Laeger. 2015 Diagnostic imaging and acute abdominal pain.
68. Patil AR, Nandikoor S, Rao A, M Janardan G, Kheda A, Hari M, et al. Multimodality imaging in adnexal torsion. J Med Imaging Radiat Oncol .2015 Feb 1 59(1):7–19.
69. Taufiq Dawood M, Naik M, Bharwani N, Sudderuddin SA, Rockall AG, Stewart VR. Adnexal Torsion: Review of Radiologic Appearances. Radiographics .2021 41(2):609–24.
70. Bardin R, Perl N, Mashiach R, Ram E, Orbach-Zinger S, Shmueli A, et al. Prediction of Adnexal Torsion by Ultrasound in Women with Acute Abdominal Pain. Ultraschall Med .2020 Dec 1 41(6):688–94.
71. Moro F, Bolomini G, Sibal M, Vijayaraghavan SB, Venkatesh P, Nardelli F, et al. Imaging in gynecological disease (20): clinical and ultrasound characteristics of adnexal torsion. Ultrasound Obstet Gynecol .2020 Dec 1 56(6):934–43.
72. Smolinski SE, Kreychman A, Catanzano T. Ovarian Torsion: Multimodality Review of Imaging Characteristics. J Comput Assist Tomogr .2015 ;39(6):922–4.
73. Garde I, Paredes C, Ventura L, Pascual MA, Ajossa S, Guerriero S, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound signs for detecting adnexal torsion: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol .2023 Mar 1 ;61(3):310–24.
74. de Silva KSH, Kanumakala S, Grover SR, Chow CW, Warne GL. Ovarian lesions in children and adolescents - An 11-year review. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2004;17(7):951–7.
75. Raman Patil A, Nandikoor S, Chaitanya Reddy S. CT in the diagnosis of adnexal torsion: a retrospective study. J Obstet Gynaecol .2020 Apr 2 ;40(3):388–94.
76. Ling-Shan C, Jing L, Zheng-Qiu Z, Pin W, Zhi-Tao W, Fu-Ting T, et al. Computed Tomography Features of Adnexal Torsion: A Meta-Analysis. Acad Radiol .2022 Feb 1 ;29(2):317–25.

77. Singh S, Sasmal PK, Nagarajan K. CT Imaging in Predicting Ovarian Torsion: Report of Two Cases, With and Without Infarction. Cureus .2021 Aug 11 ;13(8).
78. Dhanda S, Quek ST, Ting MY, Rong CYH, Ting EYS, Jagmohan P, et al. CT features in surgically proven cases of ovarian torsion-a pictorial review. Br J Radiol .2017 ;90(1078).
79. Riccabona M, Lobo ML, Ording-Muller LS, Thomas Augdal A, Fred Avni E, Blickman J, et al. European Society of Paediatric Radiology abdominal imaging task force recommendations in paediatric uroradiology, part IX: Imaging in anorectal and cloacal malformation, imaging in childhood ovarian torsion, and efforts in standardising paediatric uroradiology terminology. Pediatr Radiol .2017 Sep 1 ;47(10):1369–80.
80. Kato H, Kanematsu M, Uchiyama M, Yano R, Furui T, Morishige KI. Diffusion-weighted imaging of ovarian torsion: usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) values for the detection of hemorrhagic infarction. Magn Reson Med Sci .2014 ;13(1):39–44.
81. Duigenan S, Oliva E, Lee SI. Ovarian torsion: diagnostic features on CT and MRI with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol .2012 Feb ;198(2).
82. Gomes MM, Cavalcanti LS, Reis RL, Silva Da Costa EJE, Dutra JB, Melo-Leite De AF. Twist and shout: magnetic resonance imaging findings in ovarian torsion. Radiol Bras .2019 Nov 1 ;52(6):397.
83. Moribata Y, Kido A, Yamaoka T, Mikami Y, Himoto Y, Kataoka M, et al. MR imaging findings of ovarian torsion correlate with pathological hemorrhagic infarction. J Obstet Gynaecol Res .2015 Sep 1 ;41(9):1433–9.
84. Hubner N, Langer JC, Kives S, Allen LM. Evolution in the Management of Pediatric and Adolescent Ovarian Torsion as a Result of Quality Improvement Measures. J Pediatr Adolesc Gynecol .2017 Feb 1 [cited 2024 Feb 1];30(1):132–7.
85. Schuh AM, Klein EJ, Allred RJ, Christensen A, Brown JC. Pediatric Adnexal Torsion: Not Just a Postmenarchal Problem. J Emerg Med .2017 Feb 1 ;52(2):169–75.
86. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. Ann Emerg Med .2001 ;38(2):156–9.

87. Childress KJ, Dietrich JE. Pediatric Ovarian Torsion. Surg Clin North Am .2017 Feb 1 ;97(1):209–21.
88. Spinelli C, Buti I, Pucci V, Liserre J, Alberti E, Nencini L, et al. Adnexal torsion in children and adolescents: new trends to conservative surgical approach -- our experience and review of literature. Gynecol Endocrinol .2013 Jan ;29(1):54–8.
89. Chang YJ, Yan DC, Kong MS, Wu CT, Chao HC, Luo CC, et al. Adnexal torsion in children. Pediatr Emerg Care .2008 Aug ;24(8):534–7.
90. Lo LM, Chang SD, Horng SG, Yang TY, Lee CL, Liang CC. Laparoscopy versus laparotomy for surgical intervention of ovarian torsion. J Obstet Gynaecol Res .2008 Dec [cited 2024 Jun 9];34(6):1020–5.
91. Winton C, Yamoah K. Case report: Ovarian torsion and laparoscopy in the paediatric and adolescent population .Vol. 13, BMJ Case Reports. BMJ Publishing Group; 2020 . p. 232610.
92. Scheier E. Diagnosis and Management of Pediatric Ovarian Torsion in the Emergency Department: Current Insights. Open Access Emerg Med .2022 ;14:283–91.
93. Bolli P, Schädelin S, Holland-Cunz S, Zimmermann P. Ovarian torsion in children: Development of a predictive score. Medicine .2017 Oct 1 ;96(43).
94. Ashwal E, Krissi H, Hiersch L, Less S, Eitan R, Peled Y. Presentation, Diagnosis, and Treatment of Ovarian Torsion in Premenarchal Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol .2015 Dec 1 ;28(6):526–9.
95. Mathevet P, Nessah K, Dargent D, Mellier G. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: A case series. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology .2003 Jun 10 ;108(2):217–22.
96. Hua D, Zhao P, Jiang L. Torsion of ovarian endometrioma in pregnancy: a case report and review of the literature. Trop Doct .2019 Jul 1 ;49(3):221–3.
97. Miller MA, Zachary JF. Mechanisms and Morphology of Cellular Injury, Adaptation, and Death. Pathologic Basis of Veterinary Disease .2017 ;2.
98. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations .2015 Oct 25 ;6(3):331–6.

99. Fitzpatrick SG, Gordon SC. Cell Injury, Adaptation, and Necrosis, Apoptosis and Beyond: The Many Ways Cells Die. Radosevich J., editor. Apoptosis and Beyond: The Many Ways Cells Die. John Wiley & Sons, Ltd; 2018. 83–98 p.
100. Farber J. L., Chien K. R., Mittnacht S. Myocardial ischemia: the pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. Am J Pathol. 1981;102(2):271–81.
101. Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, Peralta C. Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. Cells .2019 Oct 1 ;8(10)
102. Li X, Ma N, Xu J, Zhang Y, Yang P, Su X, et al. Targeting Ferroptosis: Pathological Mechanism and Treatment of Ischemia-Reperfusion Injury. Oxid Med Cell Longev .2021 ;2021.
103. Uzel K, Lakhno I, Turkler C, Kuzucu M, Yazici GN, Mammadov R, et al. Tocilizumab is effective in preventing ovarian injury induced by ischemia-reperfusion in rats. An Acad Bras Cienc .2023 ;95(1).
104. Altan N., Dincel A.S., Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Türk Biyokimya Dergisi. 2006;31(2):51–6.
105. Şener G, Yeğen B. Ç. İskemi reperfüzyon hasarı. Klinik Gelişim Dergisi. 2009;22(3):5–14.
106. KARABULUT H, GÜLAY MŞ. Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi .2016 Oct 29 ;4(1).
107. Çavdar C, SİFİl A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikulleri Ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi .1997 ;6(3–4):92–5.
108. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. Am J Med .2000 ;108(8):652–9
109. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. Chem Biol Interact .2014 Dec 5 ;224:164–75.
110. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. Oxid Med Cell Longev .2020 ;2020.
111. Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yildiz M, Öztürk A, Çetin M, et al. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz

(CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi .2019 Sep 1];26(3):362–9.

112. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. Crit Rev Eukaryot Gene Expr .2018 ;28(2):139–54
113. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int J Biomed Sci .2008 Jun ;4(2):89.
114. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian J Clin Biochem .2015 Jan 1 ;30(1):11–26.
115. Gutteridge JMC, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. Ann N Y Acad Sci .2000 ;899:136–47.
116. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact .2006 Mar 10 ;160(1):1–40
117. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. Biochem Biophys Res Commun .2017 Jan 1 ;482(3):419.
118. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. Oxid Med Cell Longev .2019 ;2019.
119. Yarsan E. Lipid Peroksidasyon Olayı ve Önlenmesine Yönelik Uygulamalar. Fak Derg. 1998;998(2):89–95.
120. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Oxid Med Cell Longev .2014 ;2014.
121. Cai Z. Lipid peroxidation. Encyclopedia of Toxicology. 2005 Jan 1;730–4.
122. Sharma N. Free Radicals, Antioxidants and Disease. Biology and Medicine .2014 ;06(03).
123. Papac-Milicevic N, Busch CJL, Binder CJ. Malondialdehyde Epitopes as Targets of Immunity and the Implications for Atherosclerosis. Adv Immunol .2016 ;131:1–59

124. Morales M, Munné-Bosch S. Malondialdehyde: Facts and Artifacts. Plant Physiol .2019 Jul 1 ;180(3):1246–50
125. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. Free Radic Biol Med .2009 Sep 1 ;47(5):469–84.
126. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, Borrás C, Viña J. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. Arch Biochem Biophys .2021 Sep 30 ;709.
127. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol .2007 ;39(1):44–84.
128. Tampa M, Mitran CI, Mitran MI, Amuzescu A, Matei C, Georgescu SR. Ischemia-Modified Albumin-A Potential New Marker of Oxidative Stress in Dermatological Diseases. Medicina (Kaunas) .2022 May 1 ;58(5).
129. Klncl MF, Kasap B, Sivaslloğlu AA. Ischemia-modified albumin in gynecology. Biomark Med .2021 Apr 1 ;15(6):455–62.
130. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. Dis Markers .2021 ;2021.
131. Yarcı Gursoy A, Caglar GS, Demirtas S. Ischemia modified albumin in perinatology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol .2017 Mar 1 ;210:182–8.
132. Bilgi M, Keser A, Katlandur H, Sahin E, Kalkan AO, Yildiz M, et al. Evaluation of the Relationship Between Microalbuminuria and Urine Ischemia-Modified Albumin Levels in Patients with Diabetic Nephropathy. J Clin Lab Anal .2017 May 1 ;31(3).
133. Govender R, De Greef J, Delport R, Becker PJ, Vermaak WJH. Biological variation of ischaemia-modified albumin in healthy subjects. Cardiovasc J Afr .2008 May ;19(3):141
134. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J .2004 Jan ;21(1):29–34.
135. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos D, Voudris V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? Hellenic Journal of Cardiology. 2008;

136. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids .2018 Aug 1 ;135:147.
137. Guven S, Kart C, Guven ESG, Cetin EC, Menteşe A. Is the measurement of serum ischemia-modified albumin the best test to diagnose ovarian torsion? Gynecol Obstet Invest .2015 May 28 ;79(4):269–75.
138. Ayşe Çelik S, Ayran İ, Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü Tıbbi Bitkiler Anabilim Dalı Kampüs S, yazar S. Antioksidan kaynaği olarak bazi tibbi ve aromatik bitkiler. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi .2020 Sep 4 ;13(2):115–25.
139. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. Eur J Med Chem. 2021 Jan 1;209.
140. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. Eur J Med Chem .2019 Sep 15 ;178:687–704.
141. Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. Materials .2021 Aug 1 ;14(15).
142. Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. Mol Aspects Med .2009 Feb ;30(1–2):42–59.
143. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Mol Aspects Med .2009 Feb ;30(1–2):1–12.
144. Lagman M, Ly J, Saing T, Singh MK, Tudela EV, Morris D, et al. Investigating the causes for decreased levels of glutathione in individuals with type II diabetes. PLoS One .2015 Mar 19 ;10(3).
145. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medicine. 2018 Dec 1;54(4):287–93.
146. Zhao H, Zhang R, Yan X, Fan K. Superoxide dismutase nanozymes: an emerging star for anti-oxidation. J Mater Chem B .2021 Sep 15 ;9(35):6939–57.

147. Young IS, Woodside J V. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol .2001 ;54(3):176.
148. KARABULUT H, GÜLAY MŞ. ANTİOKSİDANLAR. Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University .2016 Jun 23 ;1(1):65–76.
149. Muscoli C, Cuzzocrea S, Riley DP, Zweier JL, Thiemermann C, Wang ZQ, et al. On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in pharmacological studies. Br J Pharmacol .2003 Oct ;140(3):445.
150. Nordberg J, Arnér ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med .2001 Dec 1 ;31(11):1287–312.
151. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev .2010 Jul ;4(8):118.
152. Cherubini A, Ruggiero C, Morand C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, Zuliani G, et al. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. Curr Med Chem .2008 May 6 ;15(12):1236–48.
153. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol .2018 Feb 1 ;10(2).
154. Dinarello C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood. 1996;87(6):2095–147.
155. Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, Haseeb M, Choi S. Autoimmune Neuroinflammatory Diseases: Role of Interleukins. Int J Mol Sci .2023 May 1 ;24(9
156. Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. N Engl J Med .2009 Jun 4 ;360(23):2467–70.
157. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. Am J Reprod Immunol .2018 Dec 1 ;80(6).
158. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. Immunity .2013 Dec 12 ;39(6):1003–18.
159. Dinarello CA. Interleukin-1. Cytokine Growth Factor Rev .1997 ;8(4):253–65.
160. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. Circ Res .2021 May 28 ;128(11):1728–46.

161. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci .2020 Aug 1 ;21(15):1–12.
162. Cheng HF, Feng Y, Jiang DM, Tao KY, Kong MJ. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. Asian Pac J Trop Med .2015 Jan 1 ;8(1):48–52.
163. Jong WMC, ten Cate H, Linnenbank AC, de Boer OJ, Reitsma PH, de Winter RJ, et al. Reduced acute myocardial ischemia-reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model. Inflamm Res .2016 Jun 1 ;65(6):489–99.
164. Grothusen C, Hagemann A, Attmann T, Braesen J, Broch O, Cremer J, et al. Impact of an Interleukin-1 Receptor Antagonist and Erythropoietin on Experimental Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. The Scientific World Journal .2012 ;2012.
165. Farivar AS, Merry HE, Fica-Delgado MJ, McCourtie AS, Mackinnon-Patterson BC, Mulligan MS. Interleukin-6 regulation of direct lung ischemia reperfusion injury. Ann Thorac Surg .2006 Aug ;82(2):472–8.
166. Mauro AG, Mezzaroma E, Torrado J, Kundur P, Joshi P, Stroud K, et al. Reduction of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Interleukin-1 Alpha. J Cardiovasc Pharmacol .2017 Mar 1 ;69(3):156–60.
167. Hirik E, Suleyman B, Mammadov R, Yapanoglu T, Cimen FK, Cetin N, et al. Effect of anakinra, an interleukin one beta antagonist, on oxidative testicular damage induced in rats with ischemia reperfusion. Rev Int Androl .2018 Jul 1 ;16(3):87–94.
168. Kurt A, Isaoglu U, Yilmaz M, Calik M, Polat B, Hakan H, et al. Biochemical and histological investigation of famotidine effect on postischemic reperfusion injury in the rat ovary. J Pediatr Surg .2011 Sep ;46(9):1817–23.
169. Karaçor T, Dogan Z, Elibol E, Bulbul M, Nacar MC. Effects of iloprost on experimental ischemia and reperfusion injury in rat ovary. Biotech Histochem .2020 Jul 3 ;95(5):373–80.
170. Yilmaz EPT, Un H, Gundogdu B, Polat E, Askin S, Topdagi YE, et al. Protective Effect of Lycopene against Reperfusion Injury in Rats with Ovarian Torsion: A Biochemical and Histopathological Evaluation. J Lab Physicians .2020 Mar ;12(1):32–7.

171. Aksak Karamese S, Toktay E, Unal D, Selli J, Karamese M, Malkoc I. The protective effects of beta-carotene against ischemia/reperfusion injury in rat ovarian tissue. Acta Histochem .2015 Oct 1 ;117(8):790–7.
172. Ziypak T, Halici Z, Alkan E, Akpinar E, Polat B, Adanur S, et al. Renoprotective effect of aliskiren on renal ischemia/reperfusion injury in rats: electron microscopy and molecular study. Ren Fail .2015 Mar 1 ;37(2):343–54.
173. Cadirci E, Oral A, Odabasoglu F, Kilic C, Coskun K, Halici Z, et al. Atorvastatin reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol .2010 May ;381(5):455–66.
174. Guo J, Wang SB, Yuan TY, Wu YJ, Yan Y, Li L, et al. Coptisine protects rat heart against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing myocardial apoptosis and inflammation. Atherosclerosis .2013 Dec ;231(2):384–91.
175. Hortu I, Ozceltik G, Sahin C, Akman L, Yildirim N, Erbas O. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prevents Ischemia/Reperfusion-Induced Ovarian Injury in Rats: Evaluation of Histological and Biochemical Parameters. Reprod Sci .2019 Oct 1 ;26(10):1389–94.
176. Sipahi M, Gunaydin M, Kesicioglu T, Usta M, Yavuz BT, Tomruk C. A new approach to prevent ischemia/reperfusion injury in a rat model: remote ischemic conditioning. Arch Gynecol Obstet .2019 Jun 1 ;299(6):1691–9.
177. Yildirim N, Simsek D, Kose S, Yildirim AGS, Guven C, Yigitturk G, et al. The protective effect of Gingko biloba in a rat model of ovarian ischemia/reperfusion injury: Improvement in histological and biochemical parameters. Adv Clin Exp Med .2018 May 1 ;27(5):591–7.
178. Turkler C, Kulhan NG, Ata N, Kiremitli T, Cimen FK, Suleyman H. The ameliorative effect of lutein on ovarian ischemia-reperfusion injury in rats. Bratisl Lek Listy .2018 ;119(11):713–7.
179. Zhu T, Yao Q, Wang W, Yao H, Chao J. iNOS Induces Vascular Endothelial Cell Migration and Apoptosis Via Autophagy in Ischemia/Reperfusion Injury. Cell Physiol Biochem .2016 Apr 1 ;38(4):1575–88.

180. Hortu I, Ilgen O, Sahin C, Akdemir A, Yigitturk G, Erbas O. Losartan ameliorates ovarian ischaemia/reperfusion injury in rats: an experimental study. J Obstet Gynaecol .2020 Nov 16 ;40(8):1148–54.
181. Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. Redox Biol .2014 ;2(1):702–14.
182. Unlubilgin E, Suleyman B, Balci G, Atakan Al R, Cankaya M, Arslan Nayki U, et al. Prevention of infertility induced by ovarian ischemia reperfusion injury by benidipine in rats: Biochemical, gene expression, histopathological and immunohistochemical evaluation. J Gynecol Obstet Hum Reprod .2017 Mar 1 ;46(3):267–73.
183. Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-Reperfusion Damage. Eurasian J Med .2013 ;45(2):126.
184. Cohen SB, Wattiez A, Stockheim D, Seidman DS, Lidor AL, Mashiach S, et al. The accuracy of serum interleukin-6 and tumour necrosis factor as markers for ovarian torsion. Hum Reprod .2001 ;16(10):2195–7.
185. Daponte A, Pournaras S, Hadjichristodoulou C, Lialios G, Kallitsaris A, Maniatis AN, et al. Novel serum inflammatory markers in patients with adnexal mass who had surgery for ovarian torsion. Fertil Steril .2006 May ;85(5):1469–72.
186. Yayla M, Cetin D, Adali Y, Aksu Kilicle P, Toktay E. Potential therapeutic effect of pomegranate seed oil on ovarian ischemia/reperfusion injury in rats. Iran J Basic Med Sci .2018 Dec 1;21(12):1262–8.

8. EKLER

8.1. EK 1- Etik Kurul Onay Formu

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(MÜ-HADYEK)

PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**2022.12.01**	**ÇALIŞMA: Proje**
	PROJE ADI	**Deneysel Olarak Oluşturulan Ovaryan İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Tocilizumab veya Anakinra'nın Etkilerinin İncelenmesi: Sıçan Modeli**	
	YÜRÜTÜCÜ	**Arş. Gör. Dr. Dilara Arun KAÇMAZ**	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	**MÜDEHAM**	
	DESTEKLEYİCİ	-	

KARAR BİLGİLERİ	**TOPLANTI TARİHİ: 30.01.2023** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma amaçlı başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesi UYGUN olarak karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu'na bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
ETİK KURULU BİLGİLERİ:	
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.

ETİK KURUL ÜYELERİ
AD SOYAD
Prof. Dr. Hüseyin Refik BURGUT
Doç. Dr. David Terence THOMAS
Prof. Dr. Barış ÇAKIR
Doç. Dr. Mustafa Erinç SİTAR
Doç. Dr. Pınar Buket THOMAS
Doç. Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL
Doç. Dr. Çağrı Öner
Dr. Öğr. Üyesi Yaprak DÖNMEZ ÇAKIL
Dr. Öğr. Üyesi Esra Münire AYDOĞMUŞ
Veteriner Hekim Necdet ALTINER
Av. Zarife Figen SAMURAY
Prof. DR. Mustafa KAPLAN

8.2. EK 2- İntihal Raporu

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN OVARYAN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE TOCİLİZUMAB VE ANAKİNRA'NIN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ: SIÇAN MODELİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%5	%4	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
3	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
4	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Bozok Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1