

Ratlarda Tüp Ligasyonu İçin Unipolar Koter ile Bipolar Koter Kullanımının Over Histopatolojisi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma

Comparison of Effects of Using Unipolar Cautery with Bipolar Cautery for Tubal Ligation on Ovarian Histopathology in the Rats: An Experimental Study

Dr. Remzi ATILGAN,^a
Dr. Aygen ÇELİK,^b
Dr. Ekrem SAPMAZ,^c
Dr. Abdullah BOZTOSUN,^d
Dr. Burçin KAVAK,^b
Dr. Nusret AKPOLAT,^e
Dr. Fethi HANAY^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Medicalpark Elazığ Hastanesi,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
^cPatoloji AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ
^dKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
^eKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat

Geliş Tarihi/Received: 01.01.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2009

Bu çalışma, V. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi (16-21 Mayıs 2006, Antalya)'nde bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Remzi ATILGAN
Medicalpark Elazığ Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Elazığ,
TÜRKİYE/TURKEY
remzi_atilgan@hotmail.com

ÖZET Amaç: Unipolar veya bipolar koter kullanılarak yapılan tüp ligasyonu işleminin 1. ve 6. ayda over histopatolojisi üzerine etkilerinin incelenmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Otuz adet 3.5 aylık rat, rastgele 6 gruba ayrıldı. Grup 1: Laparotomi ve 1 ay sonra sol ooferektomi grubu, grup 2: Unipolar koter, grup 3: Bipolar koterle sol tüp ligasyonu yapıp 1 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup, grup 4: Laparotomi ve 6 ay sonra sol ooferektomi grubu, grup 5: Unipolar koter, grup 6: Bipolar koterle sol tüp ligasyonu yapıp 6 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup. Sol over örnekleri formaldehidle tespit edildi. Hematoksilen eozin ile boyanan preparatlarda primordial, primer, sekonder ve tersiyer foliküller sayıldı. Hepsi toplanarak over folikül rezervi saptandı. Corpus luteum içi anjiyogenezis varlığındaki gerileme incelendi. Ovaryan stromada fibrozis varlığı incelendi. Corpus luteum içi anjiyogenezisteki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok= 0p, var= 1p, çok var= 2p) oluşturuldu. Grup 1-2-3, grup 4-5-6 karşılaştırıldı (yaş karşılaştırmalı gruplar). Ordinal veriler için Kruskall Wallis varyans analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Grup 1-2-3, grup 4-5-6 ile karşılaştırıldığında tüm değerler benzer bulundu ($p > 0.05$, Kruskall Wallis test). Erken dönemde grup 2 ve 3'te grup 1'e göre anlamlı olmamakla birlikte corpus luteum içi anjiyogenezisteki gerilemede azalma, corpus luteum sayısında ise artış tespit edildi. **Sonuç:** Ratlarda unipolar veya bipolar koter kullanılarak yapılan tüp ligasyonu işlemi erken dönemde corpus luteumdaki anjiyogenezisteki gerilemede hafif bir azalma yaparken, corpus luteum sayısında hafif bir artışa neden olur. Geç dönemde bu değişiklikler de normale dönmektedir.

Anahtar Kelimeler: Elektrokoagülasyon; tübal sterilizasyon; ovarian folikül

ABSTRACT Objective: This study was performed to examine the effects of unipolar or bipolar cauter on the ovarian histopathology at the first and 6th months after tubal ligation. **Material and Methods:** 3.5 months old 30 rats were randomly divided into 6 groups. Group 1: Laparotomy and 1 month later left oophorectomy group, group 2: Unipolar cauter, group 3: Left tubal ligation by bipolar cauter via laparotomy and 1 month later left oophorectomy group, group 4: Laparotomy and 6 month later left oophorectomy group, group 5: Unipolar cauter, group 6: Left tubal ligation by bipolar cauter via laparotomy and 6 month later left oophorectomy group. Left ovary samples were fixated in formaldehyde. Primordial, primary, secondary and tertiary follicles were counted on the HE stained preparations. Ovarian reserve was determined by sum of all. Regression of angiogenesis in corpus luteum and ovarian stromal fibrosis was examined and ordinal scale was established for these two variables (no= 0p, exist= 1p, exist more than one= 2p). Group 1-2-3 were compared with group 4-5-6 (age compared groups). Kruskall wallis variance analysis was applied for ordinal data. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. **Results:** Comparison of group 1-2-3 versus group 4-5-6 revealed similar results for all parameters ($p > 0.05$, Kruskall Wallis test). At early stages regression of angiogenesis and the increase in the number of corpus luteum were slightly higher in both of group 2 and 3 than group 1 but this was not statistically significant. **Conclusion:** Unipolar and bipolar coagulation for rats' tubal ligation leads to a slight regression of angiogenesis in corpus luteum, while increases the number of corpus luteum at early stage. However these changes return to normal at later stages.

Key Words: Electrocoagulation; sterilization, tübal; ovarian follicle

Laparoskopik tubal sterilizasyon %0.4'lük başarısızlık oranı ile birlikte, son yıllarda en yaygın olarak kullanılan cerrahi sterilizasyon yöntemlerinden biridir. Daha az teknik zorluk ve hastanede kalış süresinin kısa olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Laparoskopik tekniklerin gelişmesiyle birlikte, kolayca ve güvenli bir şekilde yapılabilmektedir.¹⁻⁴

İnsanlarda ve ratlarda fallop tüpünün tahrip edilmesi, ovaryan kan akımının bozulması sonucu over dokusunda hasara neden olabilir. Uterin ve tubal lenfatikler de bu işlem esnasında zarar görebilir.⁵⁻¹¹

Holt ve ark. özellikle postpartum dönemde yapılırsa tubal sterilizasyonun, fonksiyonel over kisti oluşumunda artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir.¹²

Pepler ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada, gerek uterin arter ligasyonu (UL)'nun gerekse histerektominin, ratlarda ovaryan kan akımını bozarak ovülasyonu olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir.^{8,9}

Zackrisson ve ark. yaptıkları rat deneyinde ovaryan arter ligasyonu (OL)'nun veya UL'nun ovaryan kan akımı ve over fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁰

Akar ve ark. ratlarda salpenjektomi yapılan grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede tersiyer follikül sayısında azalma olduğunu göstermişlerdir.¹³

Biz yaptığımız bir rat çalışmasında, total salpenjektomi sonrası atretik folikül ve ovaryan stromada fibrozis gelişiminin arttığını, ayrıca operasyon sonrası 6. ayda overde yüksek oranda (%80) makroskobik follikül kisti geliştiğini gösterdik.¹⁴

Amaç, ratlarda unipolar veya bipolar koter kullanılarak yapılan tüp ligasyonu işleminin 1. ve 6. ayda over histopatolojisi üzerine etkilerinin incelenmesi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında yapıldı.

Otuz adet düzenli siklusu sahip 190-220 g ağırlığında, 14 haftalık erişkin dişi Wistar Albino cinsi rat, yaklaşık 12 saat ışık (08-22), 12 saat karanlık fotoperiyodunda ve 21-23°C sabit sıcaklıktaki odada, standart pellet yemi ve şehir suyu ile beslendi. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin alındı. Deney şartları "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygun olarak düzenlendi. Deneyden 18 saat önce oral beslenme kesildi, ratların sadece su içmelerine izin verildi. Vajinal sitoloji takibinde estrus fazında tespit edilen ratlara anestezi sağlamak amacıyla 400 mg/kg/IP dozunda kloral hidrat uygulandı. Ratlar sırt üstü operasyon masasına yatırıldı. Batın, orta hat insizyonla açıldı.

30 adet 3.5 aylık rat rastgele 6 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n= 5): Batın açılıp kapatılan ve 1 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup.

Grup 2 (n= 5): Batın açılıp unipolar koter ile sol tüp ligasyonu yapıp 1 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup.

Grup 3 (n= 5): Batın açılıp bipolar koter ile sol tüp ligasyonu yapıp 1 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup.

Grup 4 (n= 5): Batın açılıp kapatılan ve 6 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup.

Grup 5 (n= 5): Batın açılıp unipolar koter ile sol tüp ligasyonu yapıp 6 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup.

Grup 6 (n= 5): Batın açılıp bipolar koter ile sol tüp ligasyonu yapıp 6 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup. Operasyon işlemi tamamlandıktan sonra batın tabakaları ve cilt 3/0 ipekle kapatıldı.

Ratlar deney sonuna kadar ayrı ayrı beşerli kafeslerde tutuldu.

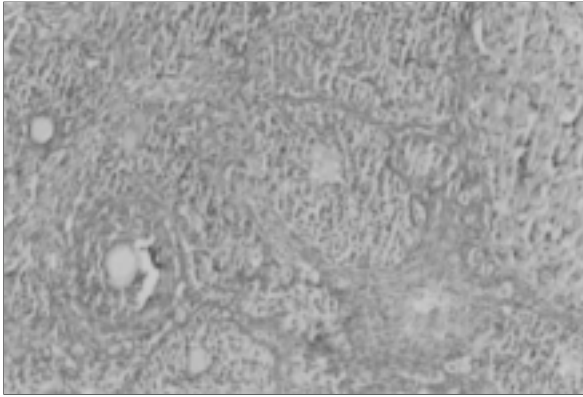
Sol over dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehidle fikse edildi, parafin bloklara gömüldü, 4 µm kalınlığında kesit alındı. Kesitler, hematoksilin eozin (HE) ile boyandı. Işık mikroskopu altında incelenen preparatlarda primordial, primer, sekonder ve tersiyer foliküller sayıldı. Hepsi toplanarak over folikül rezervi saptandı.¹⁵ Atretik foliküller, corpus luteum (CL), corpus albicans sayılarak total korpus sayısı hesaplandı. CL içi an-

jiyogenezisteki gerileme ve ovaryan stromadaki fibrozis varlığı incelendi. CL içi anjiyogenezisteki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok= 0p, var= 1p, çok var= 2p) oluşturuldu. Overdeki folikül kisti sayıldı. Grup 1-2-3, grup 4-5-6 ile karşılaştırıldı (yaş karşılaştırmalı gruplar). Verilerin istatistiksel analizi SPSS 12.0 programı kullanılarak yapıldı. Ordinal veriler için Kruskall Wallis varyans analizi, nominal veriler için ki kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

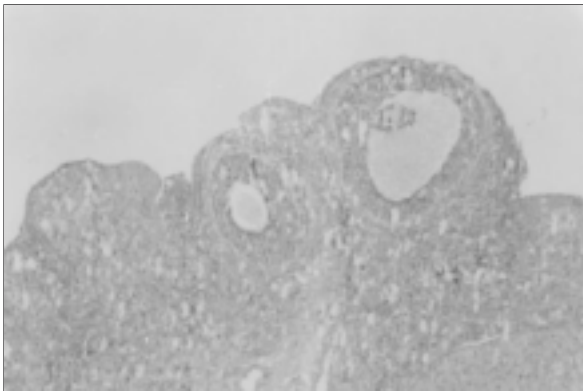
BULGULAR

Deney, tüm ratlarda başarıyla tamamlandı.

Grup 1 ve grup 4'teki ratlarda normal over folikül gelişiminin tüm basamakları tespit edildi (Resim 1, 2). Ancak grup 4'te yaşlanmaya bağlı olarak



RESİM 1: Foliküler gelişimin tüm safhalarının net olarak izlendiği (genç, 4.5 aylık) grup 1 ratlara ait preparat. Corpus luteum içi anjiyogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok. (HE x 40).



RESİM 2: Foliküler gelişimin tüm safhalarının net olarak izlendiği (9.5 aylık) grup 4 ratlara ait preparat. Over folikül rezerv elemanlarında grup 1'e göre azalma mevcut. Corpus luteum içi anjiyogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok. (HE x 100)

over folikül rezerv elemanlarında anlamlı bir azalma (43 ± 8.5 'e karşılık 23 ± 3) tespit edildi.

Tablo 1'de görülen grup 1, 2-3, Tablo 2'e görülen grup 4, grup 5 ve 6 ile karşılaştırıldığında tüm değerler benzer bulundu. Over folikül rezervi elemanları grup 1'de grup 2 ve 3'e göre (43 ± 8.5 'e karşılık 38 ± 7.8 ve 38 ± 7.7) grup 4'te grup 5 ve 6'ya göre yüksek (23 ± 3 'e karşılık 21 ± 2.3 ve 22 ± 3) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Resim 3-6).

CL ve total corpus değeri grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre hafif düşük (4.6 ± 1.1 ve 4.4 ± 1.1 'e karşılık 5.6 ± 1.7) ve (4.8 ± 1 ve 4.6 ± 1 'e karşılık 5.6 ± 1.7) olmasına rağmen istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi. CL içi anjiyogenezisteki gerileme grup 2 ve 3'te grup 1'e göre (0.2 ± 0.4 ve 0.2 ± 0.4 'e karşılık 0 ± 0) azalmış olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Olguların hiçbirinde makroskobik veya mikroskobik folikül kisti saptanmadı.

Grup 1, 2 ve 3'e ait parametreler Tablo 1'de, grup 4, 5 ve 6'ya ait parametreler ise Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Ratlarda laparotomi yoluyla unipolar veya bipolar koter kullanılarak yapılan sol tüp ligasyonu işlemi, erken ve geç dönemde over histopatolojisi üzerine herhangi bir zararlı etki yapmamıştır.

Rat yaşı arttıkça over fonksiyonları azalmaktadır.¹⁶ Deneyimizde yaşları aynı rat grupları karşılaştırılarak, yaş faktörüne bağlı ortaya çıkabilecek hataların önlenmesine çalışıldı.

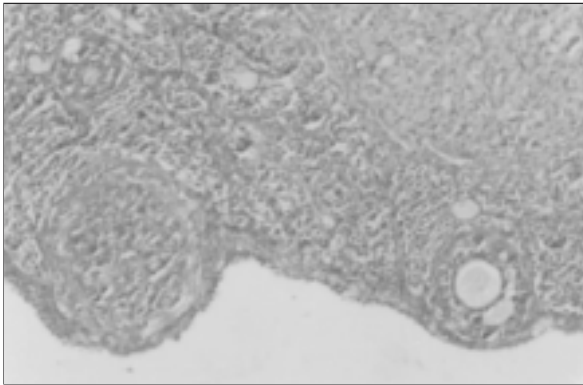
Grup 2 ve 3'te CL içinde anjiyogenezise ait değişikliklerin gerilemesinde grup 1'e göre ortalama değerlerde azalma tespit edildi. Ancak istatistiksel anlam tespit edilemedi. Normal rat overinde CL'de ortaya çıkan kapiller yapılar regrese olur. CL'deki bu yapıların ortaya çıkmasında en önemli rolü vasküler endotelial growth faktör (VEGF) oynar. Hipoksi, VEGF'nin en önemli uyarılarından biridir.¹⁷⁻²⁰ Biz unipolar veya bipolar koter kullanarak yaptığımız sol tüp ligasyonu işlemi esnasında utero-ovaryan anastomozdaki kan akımında minimum bir bozulmaya neden olduğumuz için overde hafif

TABLO 1: Grup 1, 2 ve 3'e ait incelenen parametreler. Değerler ortalama \pm SD ve n, % () olarak gösterildi.

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
PIF (adet)	9.6 \pm 2.5	10.6 \pm 5	10.6 \pm 5	Ns
PF (adet)	24 \pm 8.2	20 \pm 9.5	20 \pm 9.6	Ns
SF (adet)	7 \pm 2.2	6 \pm 1	6.2 \pm 1	Ns
TF (adet)	3 \pm 1	2 \pm 1.3	1.8 \pm 1	Ns
OFR (adet)	43 \pm 8.5	38 \pm 7.8	38 \pm 7.7	Ns
CL (adet)	5.6 \pm 1.7	4.6 \pm 1.1	4.4 \pm 1.1	Ns
CA (adet)	0 \pm 0	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	Ns
TC	5.6 \pm 1.7	4.8 \pm 1	4.6 \pm 1	Ns
CLA (puan)	0 \pm 0	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	Ns
F (puan)	0 \pm 0	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	Ns
ATF (adet)	0.2 \pm 0.4	0.4 \pm 0.9	0 \pm 0	Ns
OK	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	Ns

Ns= p> 0.05 Kruskal Wallis test.

PIF= Primordial, PF= Primer, SF= Sekonder, TF= Tersiyer, ATF= Atretik follikül, OFR= Over follikül rezervi, CL= Corpus luteum, CA= Corpus albicans, TC= Total corpus, CLA= Corpus luteum içi anjiyogeneziste gerileme, F= Fibrozis, OK= Over kisti.



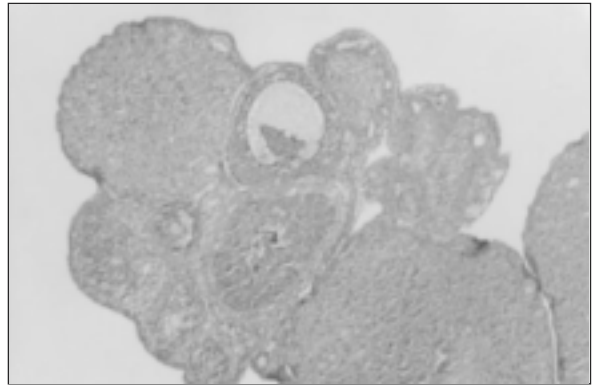
RESİM 3: Grup 6'da foliküler gelişimin tüm safhaları net olarak izleniyor. Corpus luteum içi anjiyogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, x40).

TABLO 2: Grup 4, 5 ve 6'ya ait incelenen parametreler. Değerler ortalama \pm SD ve n, % () olarak gösterildi.

Parametreler	Grup 4	Grup 5	Grup 6	p
PIF (adet)	9.4 \pm 2.9	7.2 \pm 3.1	8.8 \pm 3.5	Ns
PF (adet)	8.6 \pm 2	10 \pm 1.7	9.8 \pm 1.6	Ns
SF (adet)	1.4 \pm 0.5	1 \pm 0	1 \pm 0	Ns
TF (adet)	3.0 \pm 0.7	2.8 \pm 0.4	2.8 \pm 0.4	Ns
OFR (adet)	23 \pm 3	21 \pm 2.3	22 \pm 3	Ns
CL (adet)	6.4 \pm 1.5	7 \pm 1.7	6.8 \pm 1.7	Ns
CA (adet)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	Ns
TC	6.4 \pm 1.5	7 \pm 1.7	8.8 \pm 1.7	Ns
CLA (puan)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	Ns
F (puan)	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	Ns
ATF (adet)	0 \pm 0	0.2 \pm 0.4	0 \pm 0	Ns
OK	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	Ns

Ns= p> 0.05 Kruskal Wallis test

PIF= Primordial, PF= Primer, SF= Sekonder, TF= Tersiyer, ATF= Atretik follikül, OFR= Over follikül rezervi, CL= Corpus luteum, CA= Corpus albicans, TC= Total corpus, CLA= Corpus luteum içi anjiyogeneziste gerileme, F= Fibrozis, OK= Over kisti.

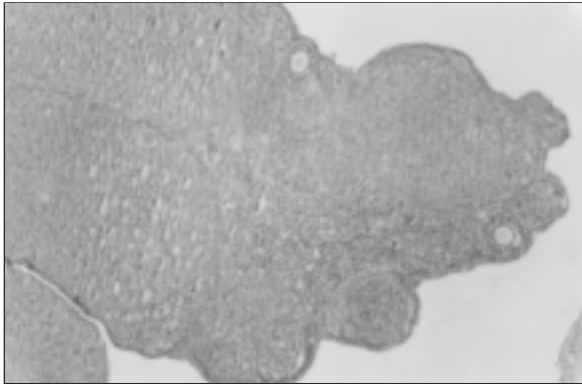


RESİM 4: Grup 2'de grup 3 ve 1'de olduğu gibi foliküler gelişimin tüm safhaları izleniyor. Corpus luteum içi anjiyogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, x40).

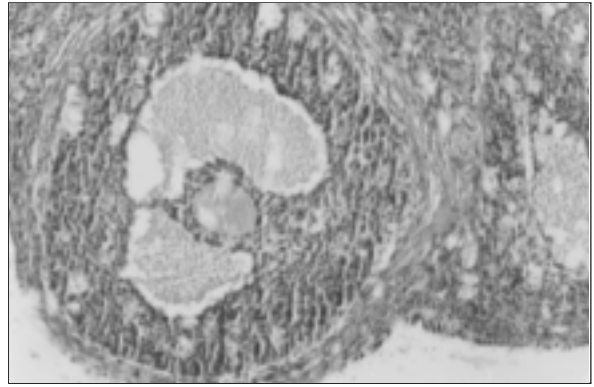
hipoksi ortaya çıkmakta, bu da muhtemelen VEGF üzerinden CL'deki anjiyogenezisin artmasına, CL regresyonundaki gerilemenin azalmasına neden olmaktadır.¹⁰ Çünkü grup 1'de grup 3 ve 4'e göre anjiyogenezisteki gerileme daha fazladır. Bu da akut dönemdeki hipoksiye bağlı olabilir. Uzun dönemde gelişen anastomozlar sayesinde hipoksinin etkisi göreceli olarak azalabilir. Çünkü OL'nin ovülasyon üzerine olan etkisi saatler ilerledikçe artarken, UL'nin etkisi saatler ilerledikçe azalmaktadır.¹⁰ Bu da grup 5 ve grup 6'daki anjiyogenezisteki

gerilemenin tamamen normale dönmesini açıklayabilir.

Anderson ve ark. uterus tarafından üretilen luteolitik faktörler (bunlar luteal hücrelerdeki mitokondri ve lizozomları etkileyerek CL regresyonunu sağlarlar) olduğunu ve kan akımının bozulması nedeni ile bu maddelerin overe taşınmadığı için, CL'nin regresyonunda gecikmenin olduğunu tespit etmişlerdir.²¹ Gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla beraber, grup 2 ve 3'teki CL'nin ortalama değerleri grup 1'e göre daha fazladır. Grup 4, 5 ve



RESİM 5: Grup 6'da foliküler gelişimin tüm safhaları net olarak izleniyor. Over folikül rezerv elemanlarında grup 1'e göre azalma mevcut. Corpus luteum içi anjiyogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok (HE, x40).



RESİM 6: Grup 5'te grup 6 ve 4'teki gibi over folikül rezerv elemanlarında grup 1, 2 ve 3'e göre azalma mevcut. Corpus luteum içi anjiyogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis izlenmiyor (HE, x40).

6'nın ortalama değerleri aynıdır. Bulgularımız uyumludur.

Ovaryan fibrozis ve kist gelişimi grupların hiçbirinde tespit edilmezken, atretik folikül gelişimi gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Akut veya kronik hipoksi durumunda overlerde ve diğer organlarda "hipoksi induced faktör-1 (HIF-1)" aktive olur.²²⁻²⁴ Gerek HIF-1 α gerekse hipoksik ortam, foliküllerde regresyon ve apoptozise, bunun sonucunda atretik foliküllerde artışa ve folikül rezervinde azalmaya neden olur.²² Grup 1, 2 ve 3'te atretik folikül sayısının benzer olması unipolar veya bipolar koter kullanımının fallop tüpü üzerine tahrip edici etkisinin çok az olduğuna bir delil olabilir. Bulgularımız uyumludur.

HIF-1 α aynı zamanda VEGF salınımını da artırır. VEGF anjiyogenezise, vasküler permeabilitede artışa, overlerde folikülogenezisin normal işleyişine, overde folikül kisti gelişimine ve üç hafta içinde fibroblast growth faktör-2 üzerinden, fibrozis gelişimine yardımcı olur.^{19,20,25,26} Foliküler sıvıda VEGF'nin azalması daha iyi ovaryan yanıt ve artmış gebelik oranlarıyla ilişkilidir.²⁷ Luteal fonksiyonun gelişimi ve devam ettirilmesinde VEGF gereklidir.²⁸ Grup 5 ve 6'deki olguların hiçbirinde fibrozisin olmaması unipolar koter veya bipolar ko-

ter kullanımının, uzun dönemde hiçbir yan etkisinin kalmadığına bir delil olabilir. Bulgularımız uyumludur.

Kelekçi ve ark. laparoskopik elektrokoter ile yapmış oldukları tüp ligasyonlarında, ovaryan kan desteği ve over rezervinde herhangi bir azalma tespit etmemişlerdir.²⁹

Dede ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada bipolar elektrokoagülasyon yöntemi kullanılarak yapılan tüp ligasyonda, ovaryan rezervde ve over fonksiyonlarında değişiklik bulamamışlardır.³⁰ Carmona ve ark. bipolar elektrokoagülasyon yöntemi kullanarak yaptıkları tüp ligasyon işleminden sonra, uterin ve ovaryan kan akımında herhangi bir değişiklik tespit etmemişlerdir.³¹ Bulgularımız uyumludur.

Bu deneyimizin sonuçlarına dayanarak, insanlarda tüp ligasyonu için unipolar veya bipolar koter kullanılması önerilebilir.

Sonuç olarak, ratlarda unipolar veya bipolar koter kullanılarak yapılan tüp ligasyonu işlemi, erken dönemde CL'deki anjiyogeneziste gerilemede hafif bir azalmaya neden olurken, CL sayısında da hafif bir artışa neden olur. Geç dönemde bu değişiklikler de normale dönmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sumiala S, Pirhonen J, Tuominen J, Mäenpää J. Increased uterine and ovarian vascular resistance following Filshie clip sterilization: preliminary findings obtained with color Doppler ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1995; 23(9):511-6.
2. Kuscü E, Duran HE, Zeyneloğlu HB, Demiran B, Bağış T, Saygılı E. The effect of surgical sterilization on ovarian function: a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100(2):204-7.
3. Sumiala S, Tuominen J, Huhtaniemi I, Mäenpää J. Salivary progesterone concentrations after tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1996; 88(5):792-6.
4. Bulent Tiras M, Noyan V, Ozdemir H, Guner H, Yildiz A, Yildirim M. The changes in ovarian hormone levels and ovarian artery blood flow rate after laparoscopic tubal sterilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2): 219-21.
5. Cattanach J. Oestrogen deficiency after tubal ligation. *Lancet* 1985;1(8433):847-9.
6. Alvarez F, Faundes A, Brache V, Tejada AS, Segal S. Prospective study of the pituitary-ovarian function after tubal sterilization by the Pomeroy or Uchida techniques. *Fertil Steril* 1989;51(4):604-8.
7. Gentile GP, Kaufman SC, Helbig DW. Is there any evidence for a post-tubal sterilization syndrome? *Fertil Steril* 1998;69(2):179-86.
8. Peppler RD. Effect of uterine artery ligation on ovulation in the rat. *Anat Rec* 1976;184(2): 183-5.
9. Peppler RD. Hysterectomy in the rat: surgical disruption of the vascular channels reduces number of ova shed. *Am J Anat* 1976;145(1): 121-3.
10. Zackrisson U, Mikuni M, Peterson MC, Nilsson B, Janson PO, Brännström M. Evidence for the involvement of blood flow-related mechanisms in the ovulatory process of the rat. *Hum Reprod* 2000;15(2):264-72.
11. Barber HRK. Anatomy, embryology, and comparative anatomy. *Ovarian Carcinoma: Etiology, Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. New York, Masson; 1978. p.13-27.
12. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2):252-8.
13. Akar ME, Arı ES, Gündüz T, Erdogan G, Taskın O. [Ovarian function in rats following bilateral salpingectomy and tubal ligation]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2004;14(6):317-20.
14. Atılğan R, Celik A, Sapmaz E, Akpolat N, Özcan Z, Pala S ve ark. [The effect of unilateral salpingectomy on ovarian histopathological examination: an experimental study]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005;15(5):235-42.
15. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1986;68(6):847-9.
16. Anzalone CR, Hong LS, Lu JK, LaPolt PS. Influences of age and ovarian follicular reserve on estrous cycle patterns, ovulation, and hormone secretion in the Long-Evans rat. *Biol Reprod*. 2001;64(4):1056-62.
17. Trollmann R, Amann K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, et al. Hypoxia activates the human placental vascular endothelial growth factor system in vitro and in vivo: up-regulation of vascular endothelial growth factor in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2): 517-23.
18. Neeman M, Abramovitch R, Schiffenbauer YS, Tempel C. Regulation of angiogenesis by hypoxic stress: from solid tumours to the ovarian follicle. *Int J Exp Pathol* 1997;78(2):57-70.
19. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1 Pt 1):240-6.
20. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000;74(3):429-38.
21. Anderson LL, Bland KP, Melampy RM. Comparative aspects of uterine-luteal relationships. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:57-104.
22. Ferrara N, Frantz G, LeCouter J, Dillard-Telm L, Pham T, Draksharapu A, et al. Differential expression of the angiogenic factor genes vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine gland-derived VEGF in normal and polycystic human ovaries. *Am J Pathol* 2003; 162(6):1881-93.
23. Hejmadi MV, Dajas-Bailador F, Barns SM, Jones B, Wonnacott S. Neuroprotection by nicotine against hypoxia-induced apoptosis in cortical cultures involves activation of multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Mol Cell Neurosci* 2003;24(3):779-86.
24. Tanaka T, Hanafusa N, Ingelfinger JR, Ohse T, Fujita T, Nangaku M. Hypoxia induces apoptosis in SV40-immortalized rat proximal tubular cells through the mitochondrial pathways, devoid of HIF1-mediated upregulation of Bax. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309(1):222-31.
25. Gordon JD, Mesiano S, Zaloudek CJ, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(1):353-9.
26. Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, et al. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 1999; 155(4):1065-73.
27. Ocal P, Aydın S, Cepni I, İdil S, İdil M, Uzun H, et al. Follicular fluid concentrations of vascular endothelial growth factor, inhibin A and inhibin B in IVF cycles: are they markers for ovarian response and pregnancy outcome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(2):194-9.
28. Fraser HM, Wilson H, Morris KD, Swanston I, Wiegand SJ. Vascular endothelial growth factor Trap suppresses ovarian function at all stages of the luteal phase in the macaque. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5811-8.
29. Kelekci S, Yılmaz B, Yakut Y, Yasar L, Savan K, Sonmez S. Hormonal and ovarian stromal blood supply changes after laparoscopic tubal sterilization: a prospective controlled study. *Contraception* 2006;73(3):279-83.
30. Dede FS, Dilbaz B, Akyuz O, Caliskan E, Kurtaran V, Dilbaz S. Changes in menstrual pattern and ovarian function following bipolar electrocauterization of the fallopian tubes for voluntary surgical contraception. *Contraception* 2006;73(1):88-91.
31. Carmona F, Cristóbal P, Casamitjana R, Balasch J. Effect of tubal sterilization on ovarian follicular reserve and function. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):447-52.