

# Unilateral Total Salpenjektominin Over Histopatolojisi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi: Deneysel Çalışma

## THE EFFECT OF UNILATERAL SALPINGECTOMY ON OVARIAN HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION: AN EXPERIMENTAL STUDY

Dr. Remzi ATILGAN,<sup>a</sup> Dr. Aygen ÇELİK,<sup>a</sup> Dr. Ekrem SAPMAZ,<sup>a</sup> Dr. Nusret AKPOLAT,<sup>b</sup>  
Dr. Zeynep ÖZCAN,<sup>a</sup> Dr. Şehmus PALA,<sup>a</sup> Dr. Fethi HANAY,<sup>a</sup> Dr. Tansel YÜCEBİLGİÇ SAPMAZ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, <sup>b</sup>Patoloji AD, <sup>c</sup>Histoloji ve Embriyoloji AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

### Özet

**Amaç:** Ratlarda unilateral total salpenjektominin 1. ve 6. ayda over histopatolojisi üzerine etkilerinin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntemler:** Yirmi adet erişkin, düzenli siklusa sahip Wistar Albino cinsi dişi rat, estrus fazında, rastgele 4 gruba ayrıldı. G1 (n= 5): Batın açılıp kapatılan ve 1 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup. G2 (n= 5): Sol total salpenjektomi yapıp 1 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup. G3 (n= 5): Batın açılıp kapatılan ve 6 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup. G4 (n= 5): Sol total salpenjektomi yapıp 6 ay sonra sol ooferektomi yapılan grup. Sol over dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehitle fikse edildi, parafin bloklara gömüldü, 4 mikrometre kalınlığında kesit alındı. Kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. Işık mikroskopisi altında incelenen preparatlarda primordial, primer, sekonder ve tersiyer foliküller sayıldı. Hepsisi toplanarak over folikül rezervi saptandı. Atretik foliküller sayıldı corpus luteum, Corpus albicans sayıldı ve toplam corpus hesaplandı. Corpus luteum içi angiogenesiz varlığında gerileme incelendi. Ovarian stromada fibrozis varlığı incelendi. Corpus luteum içi angiogenesizdeki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok=0p, var=1p, Çok var=2p) oluşturuldu. Overdeki folikül kisti sayıldı. Overdeki folikül kisti için ayrıca nominal skala (makroskopik olarak yok=0p, var=1p) oluşturuldu. G1-G2 ile G3-G4 ile karşılaştırıldı (yaş karşılaştırmalı gruplar). Ordinal veriler için Mann Whitney U testi, nominal veriler için X<sup>2</sup> testleri kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** G1-G2 ile, G3-G4 ile karşılaştırıldığında Corpus luteum içi angiogenesizdeki gerileme G2 ve G4'de anlamlı olarak düşük (p< 0.05, Mann Whitney U test), atretik folikül sayısı ve ovarian stromada fibrozis gelişimi anlamlı olarak yüksek (p< 0.05, Mann Whitney U test) bulundu. G2'de sekonder folikül sayısı G1'e göre anlamlı olarak düşük (p< 0.05, Mann Whitney U test) bulundu. G4'te 4 ratta (%80) makroskopik folikül kisti tespit edildi (p< 0.05, X<sup>2</sup> test). Diğer değerler benzer bulundu (p >0.05, Mann Whitney U test).

**Sonuç:** Sol total salpenjektomi 1. ve 6. aylarda Corpus luteum içi angiogenesizdeki gerilemeyi azaltmakta, atretik folikül ve ovarian stromada fibrozis gelişimini artırmaktadır. 6. ayda overde yüksek oranda (%80) makroskopik folikül kist gelişimine neden olmaktadır. Total salpenjektomi gerek erken gerekse geç dönemde over üzerine olumsuz etki yapabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ovarian histopatoloji, rat, total salpenjektomi

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:235-242

Geliş Tarihi/Received: 17.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ekrem SAPMAZ  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ELAZIĞ  
ekremlangaza@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15

### Abstract

**Objective:** The study is performed to evaluate the effect of total salpingectomy on ovarian histopathology at 1<sup>st</sup> and 6<sup>th</sup> month.

**Material and Methods:** Adult 20 Wistar albino rats at eusrous phase divided into 4 groups randomly. G1 (n= 5): Only laparotomy and 1 month later left oophorectomy group. G2 (n= 5): Left total salpingectomy and 1 month later left oophorectomy group. G3 (n= 5): Only laparotomy and 6 months later left oophorectomy group. G4 (n= 5): Left total salpingectomy and 6 months later left oophorectomy group. Left ovary tissue fixed by 10% formaldehyde for histopathologic examination, embedded into paraffin block, sliced at 4 micrometer thickness and stained by hemotoxilen eosin. Primary, secondary and tertiary follicles counted under light microscope. Ovarian reserve determined by sum of all. Atretic follicles, corpus luteum, corpus albicans and total corpus counted. Regression of angiogenesis in corpus luteum evaluated. Fibrosis at ovarian stroma also evaluated. Ordinal scale done for regression of angiogenesis in corpus luteum and fibrosis at ovarian stroma (none= 0p, present= 1p, markedly present= 2p). Ovarian follicle cysts counted and another nominal scale done for that (macroscopically none= 0p, present= 1p). Comparison done between G1 and G2 also between G3 and G4 (age comparable groups). Mann Whitney U test used for ordinal data, X<sup>2</sup> test used for nominal datas. P<0.05 accepted as statistically meaningful.

**Results:** Angiogenesis regression in corpus luteum was significantly lower, atretic follicle count and ovarian stromal fibrosis were significantly higher at G2 and G4 when compared with G1-G2 and G3-G4 (p< 0.05, Mann Whitney U test). Secondary follicle count was significantly lower at G2 than G1 (p< 0.05, Mann Whitney U test). Four rats (80%) developed macroscopic follicle cysts determined at G4 (p> 0.05, X<sup>2</sup> test). The other parameters were similiar (p> 0.05, Mann Whitney U test).

**Conclusion:** Left total salpingectomy decreases the angiogenesis regression in corpus luteum at 1. and 6. months and increases the ovarian stromal fibrosis. This surgical operation lead macroscopic ovarian cysts at high rates (80%). Total salpingectomy has negative effect on ovary at both early and late terms.

**Key Words:** Ovarian histopathology, total salpingectomy, rat

**H**idrosalpinks vakalarında IVF-ET sonuçları (implantasyon, gebelik oranları) olumsuz etkilenir.<sup>1-3</sup> Çünkü hidrosalpinks sıvısının endometrial kavite içine akışı (retrograd

flow) embriyoların implantasyonunu bozar.<sup>4,5</sup> Deneysel çalışmalarda hidrosalpinks sıvısının direk embriyotoksik etki yaptığı tespit edilmiştir.<sup>6-9</sup> Özellikle hidrosalpinks sıvısındaki inflamatuvar sitokinler inhibitör etkinin asıl sorumlusudur.<sup>10</sup> Ayrıca endometrium reseptivitesi üzerinde olumsuz etki yapar. Endometrium reseptivitesinin güçlü bir belirteci olan  $\alpha v\beta 3$  integrin hidrosalpinks vakalarında anlamlı olarak azalır.<sup>11</sup> Hidrosalpinks vakalarının tedavisinde en sık kullanılan yöntem salpenjektomidir. Gerek retrospektif gerekse prospektif yapılan çalışmalar, salpenjektomi yapılan hidrosalpinks vakalarında implantasyon ve gebelik oranlarının arttığını tespit etmiştir.<sup>12-14</sup>

Salpenjektomi insanlarda teorik olarak ovaryan perfüzyonda bozulmaya yol açabilir. Uterin arterin dalları mezosalpinksdeki damarsal ağda yer alır ve bunlar overin beslenmesinde gereklidir.<sup>15</sup> Ayrıca ratlarda uterin arter ligasyonu (UL) over kan akımını ve ovulasyonu bozar.<sup>16</sup>

Salpenjektomi işleminin over üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır. Çünkü Dar P.ve ark.<sup>17</sup> ektopik gebelik nedeniyle Laparoskopik salpenjektomi yapılan vakalarda over üzerine herhangi bir olumsuz etki saptamamışken, Chan CC. ve ark.<sup>18</sup> ektopik gebelik vakalarında laparotomi ile yapılan salpenjektominin herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını ancak Laparoskopik salpenjektominin over üzerine olumsuz etkisini saptamıştır. Tartışmalı olan bu konuda Pub med'de yaptığımız taramada (salpingectomy, rat) herhangi bir deneysel çalışmaya da rastlanmadı.

Amaç: Ratlarda unilateral total salpenjektominin 1. ve 6. ayda over histopatolojisi üzerine etkilerinin incelenmesi.

### Gereç ve Yöntemler

Bu deneysel çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında yapıldı. 20 adet düzenli sıklusa sahip, 190-220 g ağırlığında, 14 haftalık, erişkin dişi Wistar Albino cinsi rat 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

Komitesinden izin alındı ve deney şartları "Guide for the Care and Use of Laboratory animals" prensiplerine uygun olarak düzenlendi. Deneiden 18 saat önce oral beslenme kesildi, 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, batin orta hat insizyonla açıldı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

G1 (n= 5): Batin açılıp kapatılan ve 1 ay sonra sol ooforektomi yapılan grup.

G2 (n= 5):Sol total salpenjektomi yapıp 1 ay sonra sol ooforektomi yapılan grup.

G3 (n= 5): Batin açılıp kapatılan ve 6 ay sonra sol ooforektomi yapılan grup.

G4 (n= 5): Sol total salpenjektomi yapıp 6 ay sonra sol ooforektomi yapılan grup.

Batin tabakaları ve cilt 3/0 ipekle kapatıldı. Ratlar çalışma süresince kan basıncı, kalp atımı ve ateş ölçümü için monitörize edildi. Ratlar deney sonuna kadar ayrı ayrı beşerli kafeslerde tutuldu.

Sol over dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehitte fikse edildi, parafin bloklara gömüldü, 4 mikrometre kalınlığında kesit alındı. Kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. Işık mikroskopisi altında incelenen preparatlarda primordial, primer, sekonder ve tersiyer foliküller sayıldı. Hepsi toplanarak over folikül rezervi saptandı.<sup>19</sup> Atretik foliküller, corpus luteum ve corpus albicans sayıldı. Toplam korpus gelişimi sayıldı. Corpus luteum içi anjiogenesisiz varlığındaki gerileme incelendi. Ovaryan stromada fibrozis varlığı incelendi. Corpus luteum içi anjiogenesisizdeki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok=0p, var=1p, Çok var=2p) oluşturuldu. Overdeki folikül kisti sayıldı. Overdeki folikül kisti için ayrıca nominal skala (makroskobik olarak yok=0p, var=1p) da oluşturuldu. G1-G2 ile G3-G4 ile karşılaştırıldı (yaş karşılaştırmalı gruplar). Verilerin istatistiksel analizi SPSS 9.0 programı kullanılarak yapıldı. Ordinal veriler için Mann Whitney U testi, nominal veriler için X<sup>2</sup> testleri kullanıldı. p< 0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Tüm ratlarda deney başarılı.

G1 ve G3'deki ratlarda normal over folikül gelişiminin tüm basamakları tespit edildi. Ancak G3'te yaşlanmaya bağlı olarak over follikül rezerv elemanlarında azalma tespit edildi (Resim 1 ve Resim 2'de gösterildi).

G1-G2 ile karşılaştırıldığında Corpus luteum içi anjiogenezisdeki gerileme ve sekonder folikül sayısı G2'de anlamlı olarak düşük ( $p < 0.05$ , Mann Whitney U test) bulundu. Atretik folikül sayısı ve fibrozis anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ , Mann Whitney U test). (Resim 3'de gösterildi).

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

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

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

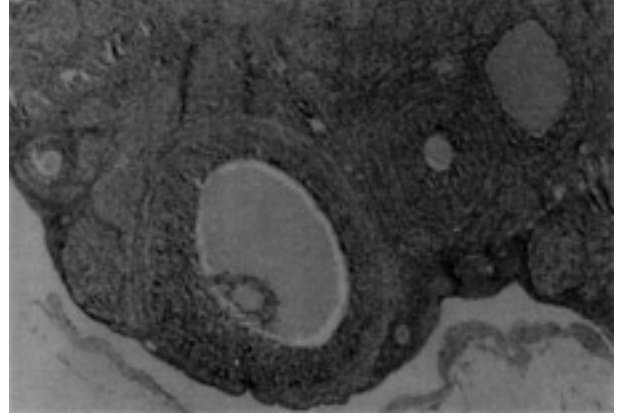
G3-G4 ile karşılaştırıldığında Corpus luteum içi anjiogenezisdeki gerileme G4'de anlamlı olarak düşük ( $p < 0.05$ , Mann Whitney U test), atretik folikül sayısı ve ovaryan stromada fibrozis gelişimi anlamlı olarak yüksek ( $p < 0.05$ , Mann Whitney U test) bulundu (Resim 4'de gösterildi).

Over folikül rezervi elemanları G3'de yüksek ( $21 \pm 4$ 'e karşılık  $20 \pm 4$ ) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ , Mann Whitney U test).

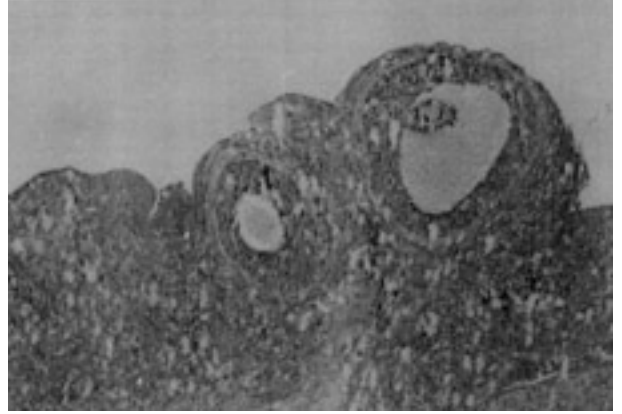
Corpus luteum ve total corpus değeri G3'de hafif yüksek ( $6.2 \pm 1.3$ 'e karşılık  $5 \pm 1.2$ ) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ , Mann Whitney U test).

G3'te sekonder folikül sayısı yüksek ( $1.8 \pm 0.8$ 'e karşılık  $1.2 \pm 0.8$ ) olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ , Mann Whitney U test).

G4'te 4 ratta makroskopik folikül kisti (%80) tespit edildi. G3'te ise hiçbir vakada makroskopik



**Resim 1.** Foliküler gelişimin tüm safhalarının net olarak izlendiği (genç, 4.5 aylık) G1 ratlara ait preparat. Corpus luteum içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok. (HEX40)

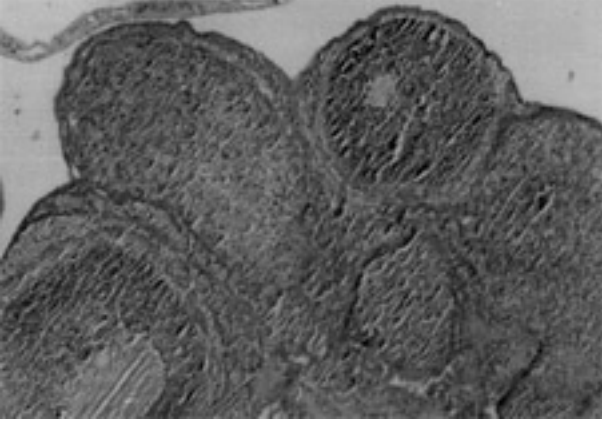


**Resim 2.** Foliküler gelişimin tüm safhalarının net olarak izlendiği (9.5 aylık) G3 ratlara ait preparat. Over Folikül rezerv elemanlarında G1'e göre azalma mevcut. Corpus luteum içi anjiogenezis tamamen sonlanmış. Fibrozis yok. (HEX100)

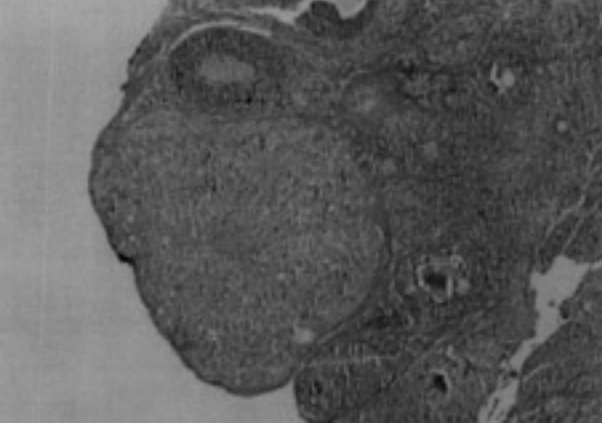
veya mikroskopik folikül kisti tespit edilmedi ( $p < 0.05$ ,  $X^2$  test).

Mikroskopik incelemede folikül kisti sayısı arttıkça over folikül rezervi ve corpus luteum elemanları azalmakta idi. Fibrozis ise artmaktaydı idi.

Total salpenjektomiye bağlı olarak ortaya çıkan over folikül kistleri over folikül rezervi elemanlarında ve corpus luteum sayısında azalmaya neden olurken fibrozisi artırıcı etki yapmaktadır (Resim 5 ve 6'da gösterildi).



**Resim 3.** G2'deki sekonder folikül sayısı ve corpus luteum içi anjiogenezisdeki gerilemede anlamlı azalma var. Atretik folikül ve fibrozisde anlamlı artma var. Resim 1 ile kıyaslayın. (HEX40)



**Resim 4.** G4'deki Corpus luteum içi anjiogenezisdeki gerilemede anlamlı azalma. Atretik folikül ve fibrozisde anlamlı artma. Resim 2 ile kıyaslayın. (HEX40)

G4'te artması beklenen corpus luteum elemanlarının az olma nedeni over kistlerinin atrofi yapıcı etkisi olabilir.

Tüm gruplara ait incelenen parametreler Tablo 1'de gösterildi.

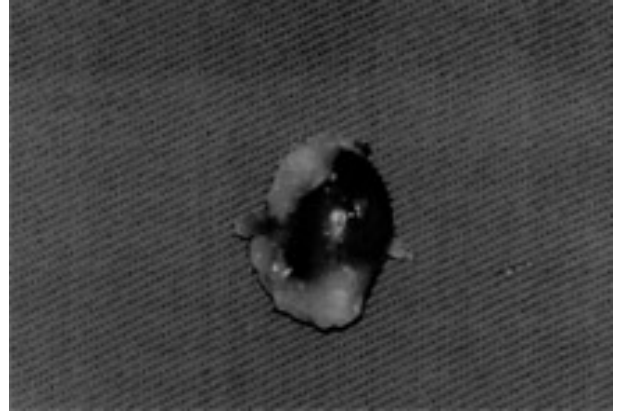
### Tartışma

Ratlarda laparotomi yoluyla yaptığımız sol total salpenjektomi 1. ve 6. aylarda corpus luteum içi anjiogenezisdeki gerilemeyi azaltmakta, atretik folikül ve ovaryan stromada fibrozis gelişimini artırmaktadır. 6. ayda overde makroskopik kist

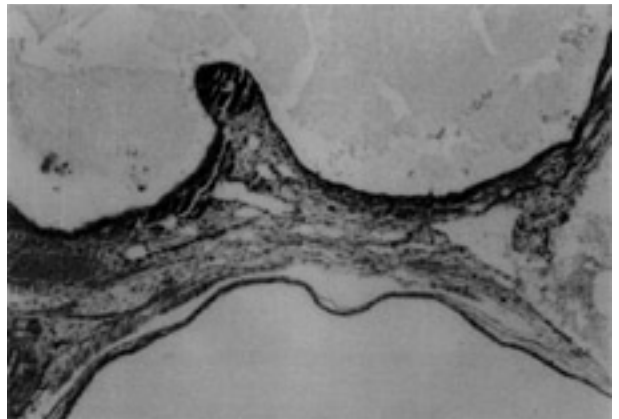
gelişimine (%80) neden olmaktadır. Bu kistler over folikül rezervi ve corpus luteum üzerine olumsuz, fibrozis ve atretik folikül gelişimi üzerine olumlu etki yapmaktadır. Total salpenjektomi gerek erken gerekse geç dönemde over histopatolojisi üzerine olumsuz etki yapabilir.

Pub-med'den yaptığımız taramaya göre (rat, total salpingectomy) çalışmamız ilk olup, bu yönüyle orjinaldir.

Rat yaşı arttıkça over fonksiyonları gerilemektedir.<sup>20</sup> Deneyimizde yaşları aynı rat grubu karşılaştırılarak, yaşa bağlı ortaya çıkabilecek hataların önlenmesine çalışıldı.



**Resim 5.** G4'deki folikül kistin makroskopik görünümü (n4). (HEX40)



**Resim 6.** G4'deki folikül kistin mikroskopik görünümü (n4). 4 adet folikül kisti var. Over folikül rezervi elemanları elemanları grubun diğer üyelerine göre azalmış, corpus luteum yok ve fibrozis artmış. (HEX100)

**Tablo 1.** Tüm gruplara ait incelenen parametreler. Değerler ortalama±SD ve n, % ( ) olarak gösterildi.

Parametre	G1	G2	P	G3	G4	P
Primordial folikül (adet)	12±4	11±4	Ns	8±3.5	4±3	Ns
Primer follikül (adet)	20±9	29±12	Ns	9±2	12±4	Ns
Sekonder follikül (adet)	7.4±2	2.2±0.8	*	1.8±0.8	1.2±0.8	Ns
Tersiyer follikül (adet)	2±1.6	2.6±1.6	Ns	3±0.7	1.6±1.5	Ns
Over follikül rezervi (adet)	42±9	40±15	Ns	22±3	19±4	Ns
Corpus luteum (adet)	5±2	6.8±2	Ns	6.5±1.5	5±1.2	Ns
Corpus albicans (adet)	0.2±0.4	0±0	Ns	0±0	0±0	Ns
Toplam	5.2±2	6.8±2	Ns	6.5±1.5	5±1.2	Ns
Atretik follikül (adet)	0.2±0.4	1.6±1.5	*	0.2±0.4	1.8±0.8	*
C.L.Anjiogenezis (puan)	2±0	0.4±0.5	*	2±0	0.8±0.4	*
Stromal fibrozis (puan)	0±0	1±0	*	0±0	2±0	*
Kistik follikül (makroskopik)	0 (0)	0 (0)	Ns	0 (0)	4 (80)	+
Kistik follikül (mikroskopik)	0±0	0±0	Ns	0±0	1.8±1.4	Ns

\*=p<0.05, Mann Whitney U test.

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

Çalışmamızda corpus luteum sonuçlarında çelişki görünmektedir. G4'te artması beklenen C. Luteum G3'e göre daha az bulunmuştur. Bunun nedeni G4'teki over kistin fazla olması olabilir. Çünkü over kisti varlığında C.luteum sayısı azalmaktadır.

Sekonder folikül G1'e göre G2'de anlamlı olarak az iken G4'te G3'e göre anlamlı olmamakla birlikte daha az bulundu. Çalışmamızda genç ve yaşlı normal ratların (G1, G3) sekonder folikül değerlerindeki azalma diğer tüm over rezervi elemanlarına göre daha fazladır. En az etkilenen tersiyer foliküllerdir. G2 ve G4'teki sekonder follikül elemanlarında azalma salpenjektominin bu foliküller üzerine daha zararlı olduğunu, yaşlanma benzeri etki yaptığını düşündürmektedir. Anzalone ve ark. yaşlanma ile birlikte primordial ve primer foliküllerde (resting foliküller) azalma olduğunu tespit etmiştir. Sekonder foliküller incelenmediği için yorum yapamıyoruz. Ancak çalışmamız kendi içinde tutarlıdır.

G4'de ve özellikle G2'de corpus luteum içinde anjiogenezise ait değişikliklerin gerilemediği tespit edildi. Normal rat overinde corpus luteumda ortaya çıkan kapiller yapılar regrese olur. Corpus luteumdaki bu yapıların ortaya çıkmasında en önemli rolü vasküler endotelial growth faktör (VEGF) oynar. VEGF'nin en önemli uyarılarından birisi hipoksidir.<sup>21-24</sup> Biz sol total salpenjektomi esnasında utero-ovaryan anastomozdaki kan akımını bozduğumuz için overde hipoksi ortaya çıkmakta,<sup>15,16</sup> bu da muhtemelen VEGF üzerinden corpus luteumdaki anjiogenezisin artmasına, regresyonunun azalmasına neden olmaktadır. Çünkü G2'de G4'e göre anjiogenezisdeki gerileme düşüktür. Bu da akut dönemdeki hipoksiye bağlı olabilir. Uzun dönemde gelişen anastomozlar sayesinde hipoksinin etkisi göreceli olarak azalabilir. Çünkü ovaryan arter ligasyonunun (OL) ovulasyon üzerine olan etkisi saatler ilerledikçe artarken, uterin arter ligasyonunun (UL) etkisi saatler ilerledikçe azalmaktadır.<sup>16</sup> Bu da G4'deki anjiogenezisde gerilemenin G2'ye göre daha iyi olmasını açıklayabilir. Ancak biokimyasal olarak VEGF'nin ovaryan dokuda tespiti konuya daha net açıklık getirebilir. Bulgularımız uyumludur.

Anderson ve ark.<sup>25</sup> uterusda yapılan luteolitik faktörler (bunlar luteal hücrelerdeki mitokondri ve lizozomları etkileyerek C. Luteumun regresyonunu sağlarlar) olduğunu ve kan akımının bozulması nedeniyle bu maddelerin overe taşınmadığı için C. Luteumun regresyonunda gecikme olduğunu tespit etmişlerdir. Gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla beraber G2'deki C. Luteumun ortalama değerleri G1'e göre daha fazladır. Bulgularımız uyumludur. Ancak G4'teki C. Luteumun ortalama

değerleri G3'e göre daha düşüktür. Bunun nedeni G4'teki makroskobik foliküler kiste sahip ratların overinde corpus luteum yapısının az sayıda tespit edilmiş olması olabilir. Bulgularımız uyumludur.

Ovaryan fibrozis ve atretik folikül sayısı G1 ve G3'de az iken, G2 ve G4'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Over stroması kollajen, kontraktıl ve interstisyel hücreler içerir.<sup>26</sup> Kan veya lenfatik sirkülasyon bozukluğunda kollajen neoformasyonu sitimüle olur.<sup>19</sup> Uterin ve tubal lenfatikler broad ligamentde birbirlerine çok yakın seyredeler.<sup>27</sup> Sol total salpenjektomi esnasında lenfatik sirkülasyonda hasar meydana gelebilir. Bu da kollajen formasyonunda artışa neden olabilir. Bulgularımız uyumludur.

Fibrozisde artış, over folikül rezervindeki azalmayı telafi eden kompensatuar bir mekanizma olabilir.<sup>19</sup> Gerek G1'de gerekse G3'te istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte over folikül rezervi ortalama değerleri G2 ve G4'e göre daha fazla idi. Bulgularımız uyumludur.

Hipoksik koşullarda salınması artan VEGF hem insan overinde hem de fallop tüplerinde tespit edilmiştir. Fallop tüpünde vasküler permaabiliteyi artırır ve lümen sekresyonunu düzenler. Overdeki vasküler permaabilitede artış, over kistlerindeki sıvı formasyonuna neden olur.<sup>23,24,28</sup> G4'te tespit edilen folikül kistlerinden hipoksik ortamda salınan VEGF sorumlu olabilir.

Sol total salpenjektomi vakalarımızda 6.ayda makroskobik ve mikroskopik folikül kistlerinde artış tespit edildi. G4'te makroskopik olarak tespit edilen over kistleri oldukça büyük, içi sarı renkli sıvı ile dolu idi. Mikroskopik incelemede küçük folikül kistleri vardı. Over yapıları (Over follükül rezervi, Corpus luteum) atrofiye olmuş, fibrozis ve atretik folikül sayısı ise anlamlı olarak artmıştı. Mikroskopik kist sayısı arttıkça over follükül rezervi ve corpus luteum sayısında azalma, fibrozis ve atretik folikül sayısında ise artma tespit edildi. Bu da salpenjektomi sonrası gelişen overdeki folikül kistlerinin over rezervini olumsuz etkilediğine delil olabilir. Bulgularımız uyumludur.

Akut veya kronik hipoksi durumunda gerek overlerde, gerekse diğer organlarda Hipoksi

induced faktör-1 (HIF-1) aktive olur.<sup>29-31</sup> HIF-1 alfa ve hipoksik ortam foliküllerde regresyon ve apoptozise, sonuçta atretik foliküllerde artışa ve foliküler rezervde azalmaya neden olur.<sup>29</sup> G2 ve G4'teki atretik foliküllerdeki ve fibrozisdeki artışın nedeni kronik hipoksinin apoptotik etkisine bağlı olabilir.<sup>31</sup> Bulgularımız uyumludur.

HIF-1 alfa aynı zamanda VEGF salınımında artırır. VEGF, anjiogenezise, vasküler permaabilitede artışa, overlerde follükülogenezisin normal işleyişine, overde folikül kist gelişimine ve uzun dönemde (3. haftadan itibaren) fibroblast growth faktör-2 üzerinden fibrozis gelişmesine yardımcı olur.<sup>23,24,28,32</sup> Ayrıca VEGF'ün direk kollajen sentezini uyarma etkiside vardır.<sup>33</sup> G2 ve G4'teki fibrozis artışı ve follükül kistlerinin nedeni VEGF olabilir.

Çünkü VEGF, 3. haftadan sonra fibrozisi uyaran fibroblast growth faktör-2'nin sentezini modüle eder. G4'de fibrozisin G2'ye göre fazla olmasının nedeni G2'nin bir aylık zaman diliminde işleme tabi tutulması nedeniyle fibroblast growth faktör-2'nin etkisine daha az maruz kalması olabilir. Bulgularımız uyumludur.

Bu deneyimizin sonuçlarına dayanarak insanlarda; hidrosalpinks vakalarında salpenjektomi yerine proksimal tubal oklüzyon<sup>34,35</sup> ve (USG'de tespit edilen büyük hidrosalpinks varsa bunların enfeksiyon, torsiyon ve oosit toplanmasını engellemesini önlemek için) lineer salpingotomi veya neosalpingostomi kombinasyonu önerilir.

Ektopik gebelik vakalarında ise salpenjektomi yapılması gerekecek kadar ağır hasarı olan vakalara<sup>36</sup> proksimal tubal oklüzyonu takiben, vakanın durumu elverdiği ölçüde sırasıyla lineer salpingotomi veya segmental salpenjektomi kombinasyonu önerilir.

**Sonuç:** Sol total salpenjektomi 1. ve 6. aylarda Corpus luteum içi anjiogenezisdeki gerilemeyi azaltmakta, atretik folikül ve ovaryan stromada fibrozis gelişimini artırmaktadır. 6. ayda overde yüksek oranda (%80) makroskobik follükül kist gelişimine neden olmaktadır. Total salpenjektomi gerek erken gerekse geç dönemde over üzerine olumsuz etki yapabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Vandromme J, Chasse E, Lejeune B, Rysseborge MV, Delvigne A and Leroy F. Hydrosalpinges in in-vitro fertilization: an unfavorable prognostic feature. *Hum Reprod* 1995;10:579.
2. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, et al. Pregnancy rates after in vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999;14:1243-9.
3. Nackle AC and Muasher SJ. The significance of hydrosalpinx in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:373-84.
4. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI and Raafat R. Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer: a possible hindrance for implantation. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991;8:157-9.
5. Andersen AN, Lindhard A, Loft A, Ziebe S and Andersen CY. The infertile patient with hydrosalpinges-IVF with or without salpingectomy?. *Hum Reprod* 1996;11:2081-4.
6. Mukherjee T, Copperman AB, McCaffrey C, Cook CA, Bustillo M and Obasaju MF. Hydrosalpinx fluid has embryotoxic effects on murine embryogenesis: a case for prophylactic salpingectomy. *Fertil Steril* 1996;66:851-3.
7. Beyler SA, James KP, Fritz MA and Meyer WR. Hydrosalpingeal fluid inhibits in-vitro embryonic development in a murine model. *Hum Reprod* 1997;12:2724-8.
8. Schenk LM, Ramey JW, Taylor SL, Swanson RJ, Morshadi MS and Muasher SJ. Embryo toxicity of hydrosalpinx fluid. Presented at the 43rd annual meeting of the Society of Gynecologic Investigation 1996 (abstract). *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:90A.
9. Rawe VJ, Liu J, Shaffer S, Compton MG, Garcia JE and Katz E. Effect of human hydrosalpinx fluid on murine embryo development and implantation. *Fertil Steril* 1997;68:668-70.
10. Toth M, Jeremias J, Ledger WJ and Witkin SS. In vivo tumor necrosis factor production in women with salpingitis. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:359-62.
11. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE et al., Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997;12:1393-8.
12. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO and Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999;14:2762-9.
13. Bredkjaer HE, Ziebe S, Hamid B, Zhou Y, Loft A, Lindhard A et al. Delivery rates after in-vitro fertilization following bilateral salpingectomy due to hydrosalpinges: a case control study. *Hum Reprod* 1999;14:101-5.
14. Murray DL, Sagoskin AW, Widra EA and Levy MJ. The adverse effect of hydrosalpinges on in vitro fertilization pregnancy rate and the benefit of surgical correction. *Fertil Steril* 1998;69:41-5.
15. San Filippo JS, Lincoln SR. Surgical treatment of diseases of the ovary. In: Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR, eds. *Infertility: evaluation and treatment*. Philadelphia: WB Saunders; 539-51.
16. Zackrisson U, Mikuni U, Peterson MC, Nilsson B, Janson P and Brannstrom M. Evidence for the involvement of blood flow-related mechanisms in the ovulatory process of the rat. *Hum Reprod* 2000;15:264-72.
17. Dar P, Sachs GS, Strassburger D, Bukovsky I, Arieli S. Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Hum Reprod* 2000 Jan;15:142-4.
18. Chan CC, Ng EH, Li CF, Ho PC. Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2003 Oct;18:2175-80.
19. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1986 Dec;68:847-9.
20. 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 Apr;64:1056-62.
21. Trollmann R, Amann K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dotsch J. Hypoxia activates the human placental vascular endothelial growth factor system in vitro and in vivo: up-regulation of vascular endothelial growth factor in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Feb; 188:517-23.
22. 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 Apr; 78:57-70. Review.
23. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jan; 182(1 Pt 1):240-6. Review.
24. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril*. 2000 Sep;74:429-38. Review.
25. Anderson LL, Bland KP, Melampy RM. Comparative aspects of uterine luteal relationship. *Recent Progr Horm Res* 1969;25:57.
26. Ross GT, Schreiber JR. The ovary, *Reproduction Endocrinology*. Edited by SSC Yen, RB Jaffe. Philadelphia: Saunders; 1979. p.63-79.
27. Barber HRK. Anatomy, embryology, and comparative anatomy. *Ovarian Carcinoma: Etiology, Diagnosis and treatment*. Edited by HRK Barber. New York, Masson; 1978. p.13-27.
28. 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 Jan; 81:353-9.
29. Ferrara N, Frantz G, LeCouter J, Dillard-Telm L, Pham T, Draksharapu A, Giordano T, Peale F. 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 Jun;162:1881-93.

30. 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 Nov; 24:779-86.
31. 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 Sep 12;309:222-31.
32. Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, Housset C, Poupon R. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 1999 Oct;155: 1065-73.
33. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Kinnman N, Rey C, Poupon R, Housset C, Rosmorduc O. Hypoxia induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1010-21.
34. Murray DL, Sagoskin AW, Widra EA, Levy MJ. The adverse effect of hydrosalpinges on in vitro fertilization pregnancy rates and the benefit of surgical correction. *Fertil Steril* 1998 Jan;69:41-5.
35. Surrey ES, Schoolcraft WB. Laparoscopic management of hydrosalpinges before in vitro fertilization-embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 2001 Mar;75:612-7.
36. Gomel V, Taylor PJ, eds. *Diagnostic and operative Gynecologic Laparoscopy. Tubal pregnancy.* Mosby. Boston; p.157-68.