

# Rat Overinde İskemi Reperfüzyon Modeline Eritropoetin Koruyucu Etkisi

## Protective Effect of Erythropoietin on Ischemia-Reperfusion Model in Rat Ovary

Dr. Ali KOLUSARI,<sup>a</sup>  
Dr. Mansur KAMACI,<sup>a</sup>  
Dr. Şahin ZETEROĞLU,<sup>b</sup>  
Hikmet ALTUNAY,<sup>c</sup>  
Dr. H. Güler ŞAHİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Van

<sup>b</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Bursa Acıbadem Hastanesi,  
Bursa

<sup>c</sup> Histoloji Embriyoloji AD,  
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.05.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ali KOLUSARI  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Van,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dralikolusari@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada, deneysel olarak overde torsiyon-detorsiyon yapılarak oluşturulan iskemi-reperfüzyon modeline eritropoetin (EPO) etkisinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada Wister albino tipi 25 adet rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak üç gruba bölündü. On rat over torsiyonu sonrası 24. saatte detorsiyon yapıp EPO verilmeyen grup (grup 1), 10 rat over torsiyonu sonrası 24. saatte detorsiyon yapıp intraperitoneal EPO verilen grup (grup 2) ve beş rat kontrol grubu (grup 3) olarak ayrıldı. Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra bütün grupların sağ adneksleri yedinci günde eksize edilip kan örnekleri alındı. Her üç grubun histopatolojik bulguları ve hematolojik parametreleri karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS paket programı ile tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t-test for independent samples) kullanılarak yapıldı. **Bulgular:** EPO verilen grupta ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler, EPO verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. EPO verilmeyen grupta doku bütünlüğünün bozulmasının yanı sıra, parsiyel nekroz ve bazı olgularda tama yakın nekroz gözlenirken, EPO verilen gruptaki hiçbir olgunun doku kesitlerinde nekroz olmadığı gözlemlendi. EPO verilen grupta tedavi sonrası hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı anlamlı derecede yüksek bulundu. **Sonuç:** Overde torsiyon- detorsiyon yapılarak oluşturulan iskemi- reperfüzyon modelinde EPO verilen grupta ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler, EPO verilmeyen gruba göre anlamlı derecede farklı olarak bulunmuştur. Over torsiyonu sonrasında cerrahi olarak detorsiyon uygulanan olgulara intraperitoneal EPO verilmesi doku yaşamı üzerine olumlu etki yapmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Eritropoetin; over; reperfüzyon hasarı

**ABSTRACT Objective:** In this study, the purpose was to investigate the effects of erythropoietin (EPO) on ischemia-reperfusion model that was made by experimental ovarian torsion- detorsion. **Material and Methods:** Twenty five Wister albino type rats were used in the study. They were randomly divided into three groups. Ten rats consisted the group that received no erythropoietin after the detorsion performed on 24th hour after ovarian torsion (group 1); 10 rats consisted the group that received intraperitoneal EPO after the detorsion that was performed at the 24th hour of ovarian torsion (group 2) and five rats consisted the sham group (group 3). After the surgical operation, right ovaries of all groups were excised on 7th day and blood samples were taken. Histopathologic findings and blood parameters of three groups were compared. Statistical analyses were made by SPSS package. One way ANOVA and t-test for independent samples were used. **Results:** Histopathologic findings of the group that received EPO were statistically different from the group that did not received EPO. In the group that did not receive EPO, tissue integrity deteriorated with partial necrosis and in some, there was near to total necrosis. In the group that received EPO, no necrosis was seen. After the treatment in the EPO administered group, the blood hemoglobin, hematocrit and red blood cell count were high and the differences were statistically significant. **Conclusion:** In ischemia-reperfusion model that was performed by ovarian torsion-detorsion, the histopathologic findings of the group that received EPO were different from the other groups, and the difference was statistically significant. In the cases of surgical detorsion that was made after ovarian torsion, intraperitoneal EPO injection had positive effects on tissue life.

**Key Words:** Erythropoietin; ovary; reperfusion injury

**A**dneksiyal torsiyon sık görülmemekle beraber %2.7 prevalansla jinekolojik acil cerrahinin ciddi bir sebebidir.<sup>1</sup> Adneks torsiyonu kadınlarda herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak genelde premenarş ve reproduktif yıllarda görülmektedir.<sup>2</sup>

Adneks torsiyonunda klinik bulguların nonspezifik olması geç tanı ve sonuçta müdahalenin gecikmesine yol açar.<sup>3</sup> Klinik tanı, genellikle abdominal ağrı ve ultrasonografide ovaryan kitle görünümüyle konulmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografi (USG) torsiyone bir overde kan akımının olmadığını belirlemede erken tanı ve tedavi için doktora bazen yardımcı olabilmektedir. Kesin tanı laparoskopi veya laparotomi yapılarak torsiyonun gözle görülmesi ile konulur.<sup>4</sup> Geleneksel olarak adneks torsiyonu, torsiyone pedikülden emboli migrasyonu korkusu nedeniyle detorsiyon yapılmadan radikal yolla adnekspektomi yapılarak tedavi edilmekte idi. Bununla birlikte 1909'dan bu yana detorsiyon sonrası emboli olduğunu bildiren rapor yoktur.<sup>5</sup>

Eritropoetin (EPO), kemik iliğinde eritroid progenitor hücreleri uyaran eritrositlerin diferansiyasyonunu sağlayan, glikoprotein yapısında bir hematopoetik growth faktördür.<sup>6</sup> Başta böbrek ve karaciğer,<sup>7</sup> kemik iliği,<sup>8</sup> ve overde<sup>9</sup> eritropoetin (EPO) mRNA tespit edilmiştir. Ayrıca fonksiyonel EPO reseptörleri insan plasentasında,<sup>10</sup> insan damar endotelial hücrelerinde,<sup>11</sup> insan beyinde,<sup>12</sup> insan böbrek hücrelerinde,<sup>13</sup> overlerin değişik evrelerindeki foliküllerinde ve endometriumda gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, EPO'nun iskemi ve hücre apoptozisini önlediğine dair kanıtlar vardır.<sup>15-19</sup> Bu çalışmada, EPO'nun iskemiye önlediği tezinden hareketle deneysel olarak oluşturulan over torsiyonundaki iskemi-reperfüzyon modeline EPO'nun etkisini araştırmayı amaçlandık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Wister albino tipi 25 adet rat kullanıldı. Etik kurul onayından sonra ratlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanları laboratuvarından temin edildiler. Ratlar ortalama 70 günlük olup ağırlıkları 160-180 gr idi. Deney ön-

cesi oda koşullarında barındırılan ratlar standart yem ve şehir şebeke suyu ile ad libitum beslendiler. Hayvanlar randomize olarak üç gruba bölündü. On rat over torsiyonu sonrası detorsiyon yapıp EPO verilmeyen grup (grup 1), 10 rat over torsiyonu sonrasında detorsiyon sonrası intraperitoneal EPO verilen grup (grup 2) ve beş rat kontrol grup (grup 3) olarak ayrıldı.

Cerrahi işlem öncesi altı saat süre ile aç bırakılan ratlar kas içi ketamin hidroklorür 5 mg/kg ve xlocin hidroklorür 0.1 mg/kg verilerek genel anestezi sağlandı. Tüm ratlara operasyondan 0.5 saat önce 100 mg/kg seftriakson (Novosel® ampul, Eczacıbaşı, İstanbul) tedavisi uygulandı.

Batına göbek altı median kesi ve steril teknik ile girildi. Deney gruplarında sağ adneks saat yönü tersine 1080 derece (3 tur) torsiyone edildi. Torsiyonun kendiliğinden açılmaması için 4/0 ipek dikişle torsiyone adneksa karın ön duvarına tespit edildi (Resim 1). Karın ön duvarı 3/0 ipek sütürler ile iki kat halinde tek-tek sütüre edildi. Kontrol grubuna ise torsiyon yapılmadan adneksler elle yoklanarak anatomik konumuna bırakıldı. İskemi süreleri dolan ve sham ameliyat yapılan ratlara, 24 saat sonra aynı anestezi ve steril teknik ile relaparotomi uygulanıp adneksler detorsiyone edildi. Batın kapatılmadan önce Grup 2'ye intraperitoneal 5000 Ü/kg EPO verildi. Detorsiyonun yedinci gününün sonunda relaparotomi yapıp bütün grupların sağ adneksleri eksize edilip kan örnekleri alındı ve hayvanlar sakrifiye edildiler.



**RESİM 1:** Torsiyone adneksin ön karın duvarına tespiti.

Yapılan doku bloklardan ışık mikroskopik incelemeler için mikrotom (Leica RM 2025 Model-Almanya) ile 5 µ'luk kesitler alındı. Over dokusundan alınan kesitler; Crosmoon' un modifiye üçlü boyama yöntemi ile boyanarak entellen ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Carl Zeiss marka-Almanya) x40, x100 ve x400 büyütme ile incelendi.

Histolojik incelemeler aynı histolog tarafından gruplandırma ile ilgili bilgisi olmadan yapıldı. Histolojik olarak dokular:

0- Sağlam doku,

1- Corpus luteum merkezde dejenerasyon var, periferde yok, ödem mevcut

2- Corpus luteum dejenere, Leydig hücrelerinde dejenerasyon başlamış, hemoraji mevcut

3- %50-90 oranında nekrotik doku

4- %90'ın üzerinde nekrotik doku; puanlamasına göre skorlandılar.

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupların karşılaştırmasında; Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak, normal dağılım gösteren özellikler için iki grup karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen özellikler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla olan grup karşılaştırmalarında; tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) yapılmış ve varyans analizini takiben, Dunnett testi kullanılmıştır. İstatistik hesaplama-



RESİM 2: EPO verilmeyen grupta adneksin makroskopik nekrotik görünümü.

lar için SPSS (ver.13) istatistik paket programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak %5 ve %1 anlamlılık düzeyi alınmıştır.

## BULGULAR

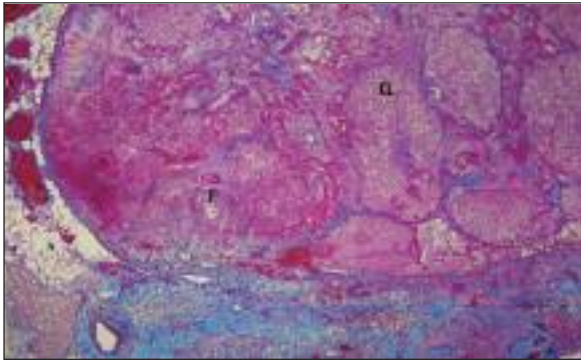
Adneksler intraoperatif makroskopik olarak değerlendirildiğinde EPO verilmeyen grup EPO verilen gruba göre daha koyu mor nekrotik görünümde idi. Sadece laparotomi yapılan Sham grubunda elde edilen over doku incelemelerinde her beş ratta da sağlam over dokusu izlendi (Resim 2).

Her üç gruptaki ratların ağırlık, yaş, hematolojik parametreleri ve histopatolojik skorlarının karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur.

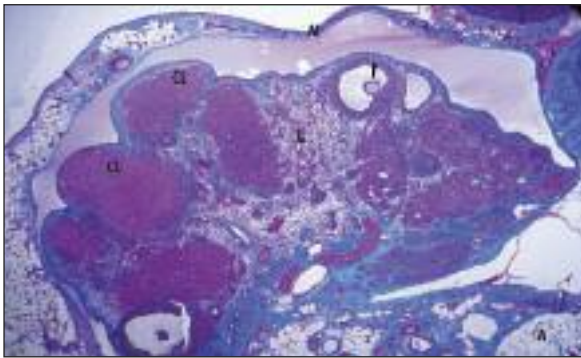
Her üç gruptaki ratlar ağırlıkları açısından değerlendirildiğinde; 1. 2. ve 3. grupta ortalama ağırlıklar sırasıyla;  $167.5 \pm 6.35$  gr,  $167 \pm 6.75$  gr ve  $168 \pm 5.70$  gr olup, aralarında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

**TABLO 1:** Üç grubun ağırlık, yaş, hematolojik parametreler ve histopatolojik skorlarının karşılaştırılması.

	Grup 1 (EPO-) n= 10 Ortalama ± std. sapma	Grup 2 (EPO+) n= 10 Ortalama ± std. sapma	Grup 3 (kontrol) n= 5 Ortalama ± std. sapma	P
Ağırlık (gr)	167.5 ± 6.35	167.0 ± 6.75	168.0 ± 5.70	0.958
Yaş (gün)	69.9 ± 0.74	69.8 ± 0.92	70.0 ± 0.71	0.900
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	6.412 ± 0.32	7.707 ± 0.19	6.708 ± 0.32	0.000
HGB (gr/dl)	12.89 ± 0.28	15.17 ± 0.74	13.22 ± 0.19	0.000
HCT (%)	38.08 ± 0.94	44.99 ± 0.96	39.30 ± 1.03	0.000
PLT ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1054.60 ± 6.91	875.20 ± 125.86	1048.20 ± 25.32	0.000
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	8.783 ± 0.99	6.192 ± 2.21	6.494 ± 0.65	0.003
Histopatolojik skor	3.8 ± 0.42	1.4 ± 0.52	0	0.000



**RESİM 3:** EPO verilmeyen grupta overde nekroz (CL: Korpus luteum, F: Follikül x 40).



**RESİM 4:** EPO verilen grupta dejeneratör korpus luteum ve Leydig hücreleri (CL: Korpus luteum, L: Leydig hücreleri, F: Follikül A: Yağ doku M: Mezotelium x 40).

Her üç grubun histopatolojik örnekleri Carl Zeiss marka araştırma mikroskopunda incelendi. 1. 2. 3. gruptaki ratların histopatolojik skorları sırasıyla; 4 (3- 4), 1 (1- 2) ve 0 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.01$ ) (Resim 3, 4).

Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde; 1. 2. ve 3. grupta sırasıyla ortalama eritrosit sayısı;  $6.4 \pm 0.32$  milyon,  $7.7 \pm 0.19$  milyon ve  $6.7 \pm 0.32$  milyon, ortalama hemoglobün değerleri  $12.8 \pm 0.27$  gr/dl,  $15.1 \pm 0.74$  gr/dl,  $13.2 \pm 0.19$  gr/dl, ortalama hematokrit değerleri  $\%38 \pm 0.94$ ,  $\%44 \pm 0.96$  ve  $\%39.3 \pm 1.03$  olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Gruplar arasında ikili karşılaştırma yapıldığında 1. ve 2. grup arasında ağırlık ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, hematolojik parametreler ve histopatolojik skor-

lanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ).

Grup 1 ve 3 karşılaştırıldığında; ağırlık, yaş ve hematolojik parametrelerden eritrosit sayısı, trombosit sayısı ve hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, histopatolojik skor ve hematolojik parametrelerden hemoglobün değeri ile beyaz küre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ).

Grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında; ağırlık, yaş ve hematolojik parametrelerden beyaz küre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, histopatolojik skor ve diğer hematolojik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Adneksiyal torsiyon seyrek olarak görülen fakat over kaybı ile sonuçlanabilen ciddi bir patoloji olup, acil jinekolojik cerrahinin en sık beşinci nedenidir.<sup>2</sup> Adneksiyal torsiyon genel olarak reproduktif dönemdeki kadınlarda görülmektedir. Ancak, %15 oranında çocukluk çağında ve %15 oranında postmenopozal dönemde görülebilmektedir.<sup>20</sup> Bu yüzden, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda adnekslerin korunması özel önem taşır. Adneksiyal torsiyona spesifik herhangi bir laboratuvar, radyolojik, ultrasonografik ve Doppler akım bulgusu bulunmamaktadır.<sup>21</sup> Sonuçta, genellikle tanı ve cerrahi müdahalede geç kalılabilmektedir. Adnekslerin çıkartılması geleneksel bir yaklaşım olmakla beraber, detorsiyonu takiben konservatif yaklaşımı önerenler de mevcuttur. Bu yazarların belirttiğine göre siyah görünüm ile dokunun canlılığı paralel bulgular değildir ve detorsiyon ile tromboemboli riski artmaktadır.<sup>22</sup> Taşkın ve ark. yaptıkları çalışmada torsiyonun 24. saatine kadar dokunun canlılığını koruduğunu ancak 36. saatte ise nekrozun başladığını tespit ettiler.<sup>23</sup> Öte yandan, Kruger ve ark.'nın yaptığı çalışmada, etkilenmiş dokunun intraoperatif makroskopik görünümü ile histopatolojik bulguların korele olduğu belirtilmiştir.<sup>24</sup> Bizim çalışmamızda, adnekslerin intraoperatif makroskopik görünümü ile histopatolojik görünümü birbiri ile uyumlu olarak saptandı. Operasyon sırasında siyah görünümde,



ödemli olarak gözlenen adnekslerde nekroz alanının daha fazla olduğu görüldü.

Halen cerrahi tedavide konservatif yaklaşım ile adneksin çıkartılması gibi radikal davranılması konusunda fikir birliği yoktur. Descargues ve ark. reproduktif dönemde olan kadınlarda laparoskopik olarak detorsiyon uygulanmasını önermektedirler.<sup>25</sup> Bayer ve ark. ise detorsiyon sonrası 10 dakika içerisinde reperfüzyon olduğu takdirde konservatif davranılmasını aksi takdirde adneksiyal eksizyon kararının uygun olacağını belirtmişlerdir.<sup>26</sup> Vancaillie ve ark. ise konservatif yaklaşımda buldukları bir olguda overin üçte iki volümünü koruduğunu fakat fonksiyon kaybının olmadığını belirtmişlerdir.<sup>27</sup> Konservatif yaklaşım planlanan olgularda iskemiyi durduracak veya geri döndürecek bir ajanın varlığı bu hastalarda tedavi planlanmasına katkıda bulunabilir.

EPO'nun en bilinen etkisi eritrositlerin yapımını uyarmak suretiyle hematokriti arttırmak ve polistemiye neden olmasıdır. Ancak beş yıl öncesine kadar genel olarak kabul edilen bu dogma, diğer bir çok organda EPO üretimi ve reseptörlerinin saptanması sonucunda non-eritroid hücrelerin de yaşamını sürdürmesi ve proliferasyonu konusunda EPO'nun katkısının olduğuna dair bir konsensus ile yer değiştirmiştir.<sup>28</sup> Yapılan hayvan deneylerinde EPO'nun in vivo olarak fokal ve global beyin iskemisine karşı nöronları koruduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> İn vitro bulgular da bunu desteklemektedir.<sup>30</sup> EPO'nun invitro olarak oluşturulan hipoksi modelinde nöronlardaki apoptotik hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> Aydın ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında in-vivo olarak EPO'nun beyinde gelişen hipoksi-iskemiye karşı koruyucu olduğunu belirtmişlerdir.<sup>30</sup> Sakanaka ve ark., beyinde oluşturulan nöronal iskemide önce- sinde EPO verilen grupta nöronların yaşamını neredeyse tama yakın olarak devam ettirebildiklerini göstermişler ve sonuçta, EPO'nun nöronlarda iskemiyeye bağlı hücre ölümüne karşı önemli koruyucu etkisi olduğunu belirtmişlerdir.<sup>16</sup> Bu çalışmada, torsiyone olan adnekslerde gelişen iskemiyeye karşı EPO verilen grupta nekroz görülmemesi, doku ve hücre sınırlarının korunmuş

olması EPO'nun olası benzer mekanizmalar ile koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Junk ve ark., EPO'nun bu nöroprotektif etkisinden hareketle, geçici global retinal iskemi-reperfüzyon oluşturdukları hayvan modelinde EPO'nun etkisini araştırmışlar ve sonuçta, iskemik retina üzerinde koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Yakın bir zamanda bu hastalıkların tedavisinde daha yaygın kullanılacağını ancak, EPO'nun eritropoezis dışındaki etkilerinin aydınlatılması için ileri daha çok araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir.<sup>15</sup> Benzer olarak Siren ve ark., EPO'nun serebral iskemi sonrası anti-apoptotik etki göstererek hücre kaybı ve nekrozu önlediğini, Solaroğlu ve ark., intrauterine serebral iskemi-reperfüzyon oluşturmuş oldukları ratlarda verilen EPO'nun oksidatif hasarı önlemek suretiyle nöroprotektif etki gösterdiğini, Calapai ve ark. ise beyin iskemisinde EPO'nun nöroprotektif etkisinin olduğunu ve bu etkisinin nitrik oksit formasyonunun inhibisyonu aracılığıyla olduğunu belirtmişlerdir.<sup>17,19,32</sup>

EPO'nun iskemide üzerine etkisi ile ilgili olarak miyokard ve böbrekte de çalışmalar yapılmıştır. Calvillo ve ark. yaptıkları çalışmada miyokarda iskemi-reperfüzyon oluşturulmuş hayvan modelinde EPO'nun tedavi sürecindeki etkisini araştırmışlardır.<sup>33</sup> Sonuçta, EPO'nun kardiomyosit kaybını %50 oranında azalttığını ve miyokardın bir hafta içerisinde normal hemodinamik fonksiyonuna döndüğünü belirtmişlerdir. Tedavide uygulanan EPO'nun sadece apoptozisi önleyerek miyokardiyal iskemiyi önlemek, enfarkt sonrası normal hemodinamiye dönüşü hızlandırma gibi etkilerinin yanı sıra diğer organlarda da bir doku koruyucu sitokin olarak davrandığını rapor etmişlerdir.<sup>33</sup> Yang ve ark., böbrekte oluşturulan geçici iskemi-reperfüzyon hayvan modelinde EPO'nun etkisini araştırmışlardır. EPO'nun, oldukça güçlü bir şekilde iskemi-reperfüzyona uğramış rat böbreğini koruduğunu ve EPO'nun böbreğin iskemiyeye karşı olan toleransının artmasında önemli bir rolü olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>18</sup>

Over torsiyonunun tedavisinde, organ koruyucu yaklaşım olarak yapılan detorsiyonda yeniden

perfüzyonun ve sonuçta doku ve hücrenin yaşamını sürdürmesi amaçlanmaktadır. Oluşan torsiyon sonrası yapılan detorsiyon işleminin diğer organlarda oluşturulan iskemi-reperfüzyon modeline benzerliği göz önüne alınarak EPO'nun bu modeldeki etkisi araştırıldı. Karaca ve ark. overde oluşturdukları iskemi-reperfüzyon modelinde; EPO'nun, overde oluşan doku harabiyetini önlediğini gösterdiler.<sup>34</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, overde oluşturulan iskemi-reperfüzyon modelinde EPO verilen grupta ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler, EPO verilmeyen gruba göre anlamlı derecede farklı olarak bulundu. EPO verilmeyen grupta doku bütünlüğünün bozulmasının yanı sıra, parsiyel nekroz ve bazı olgularda tama yakın nekroz gözlenirken, EPO verilen gruptaki hiçbir olgunun doku kesitlerinde nekroz olmadığı gözlemlendi.

EPO tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek bir etki eritropoezise bağlı hematokrit artışı ve polis-

temidir. Anemi tedavisi amacıyla EPO verilen olgularda beklenildiği gibi eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobulinin anlamlı derecede yükseldiği belirtilmiştir.<sup>35</sup> Ancak, EPO'nun eritropoezis amacı dışındaki kullanımlarda bunun küçük bir öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır.<sup>33</sup> Bunun ancak kronik kullanım için sınırlayıcı olabileceği belirtilmektedir.<sup>15</sup> Bu çalışmada, EPO verilen grupta tedavi sonrası hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Ancak, bu değerler normal sınırlarda olarak saptandı.

Sonuç olarak EPO verilen grupta ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler, EPO verilmeyen gruba göre anlamlı derecede farklı olarak bulunmuştur. Over torsiyonu sonrasında cerrahi olarak detorsiyon uygulanan olgulara intraperitoneal EPO verilmesi doku yaşamı üzerine olumlu etki yapmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Rock JA, Thomson JD. Surgery for benign disease of the ovary. *Operative Gynecology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2003. p.648-9.
2. Hibbard L. Adnexial torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(4):456-61.
3. Baker TE, Copas PR. Adnexial torsion, a clinical dilemma. *J Reprod Med* 1995;40(6): 447-9.
4. Moravec WD, Angerman NS, Reale FR, Hajj SN. Torsion of the uterine adnexa: a clinicopathologic correlation. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;18(1): 7-14.
5. Zweizig S, Perron J, Grubb D, Mishell DR Jr. Conservative management of adnexial torsion. *Am J Obstet Gynaecol* 1993;168(6):1791-5.
6. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991;77(3): 419-34.
7. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production and function. *Physiol Rev* 1992;72(2):449-89.
8. Stopka T, Zivny JH, Stopkova P, Prchal JF, Prchal JT. Human hematopoietic Progenitors Express erythropoietin. *Blood* 1998;91(10): 3766-72.
9. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, Heryet A, Nicholls LG, Tan CC, et al. Identification of the renal erythropoietin producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993;44(5):1149-62.
10. Sawyer ST, Krantz SB, Sawada K. Receptors for erythropoietin in mouse and human erythroid cells and placenta. *Blood* 1989;74(1): 103-9.
11. Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, Chin K, Lee ES, Kessimian N, et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(9):3974-8.
12. Marti HH, Gassmann M, Wenger RH, Kvitkova I, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, et al. Detection of erythropoietin in human liquor: intrinsic erythropoietin production in the brain. *Kidney Int* 1997;51(2):416-8.
13. Okada A, Kinoshita Y, Maekawa T, Hassan MS, Kawanami C, Asahara M, et al. Erythropoietin stimulates proliferation of rat-cultured gastric mucosal cells. *Digestion* 1996;57(5): 328-32.
14. Yasuda Y, Fujita Y, Musha T, Tanaka H, Shiokawa S, Nakamatsu K, et al. Expression of erythropoietin in human female reproductive organs. *Ital J Anat Embryol* 2001;106(2):215-22.
15. Junk AK, Mammis A, Savitz SI, Singh M, Roth S, Malhotra S, et al. Erythropoietin administration protects retinal neurons from acute ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(16):10659-64.
16. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(8):4635-40.
17. Sirén AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, Keenan S, Gleiter Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(7):4044-9.
18. Yang CW, Li C, Jung JY, Shin SJ, Choi BS, Lim SW, et al. Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *FASEB J* 2003;17(12):1754-5.
19. Calapai G, Marciano MC, Corica F, Allegra A, Parisi A, Frisina N, et al. Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation. *Eur J Pharmacol* 2000;401(3):349-56.
20. Busine A, Murillo D. Conservative laparoscopic treatment of adnexial torsion during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994;23(8):918-21.
21. Rosado WM Jr, Trambert MA, Gosink BB, Pretorius DH. Adnexial torsion : diagnosis by using Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1992;159(6):1251-3.
22. Oelsner G, Bider D, Goldenberg M, Admon D, Mashiach S. Long-term follow up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. *Fertil Steril* 1993;60(6):976-9.

23. Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, Wheeler JM. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod* 1998;13(10):2823-7.
24. Kruger E, Heller DS. Adnexal torsion: a clinicopathologic review of 31 cases. *J Reprod Med* 1999;44(2):71-5.
25. Descargues G, Tinlot-Mauger F, Gravier A, Lemoine JP, Marpeau L. Adnexal torsion: a report on forty-five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98(1):91-6.
26. Bayer AI, Wiskind AK. Adnexial torsion: Can the adnexa be saved? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(6):1506-10.
27. Vancaillie T, Schmidt EH. Recovery of ovarian function after laparoscopic treatment of acute adnexal torsion. A case report. *J Reprod Med* 1987;32(7):561-2.
28. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors. *Oncologist* 2003;8(Suppl 1):15-8.
29. Dame C, Juul SE, Christensen RD. The biology erythropoietin in the central nervous system and its neurotrophic and neuroprotective potential. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):228-35.
30. Aydin A, Genç K, Akhisaroglu M, Yorukoglu K, Gokmen N, Gonullu E. Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Dev* 2003;25(7):494-8.
31. Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr Res* 1998;43(1):40-9.
32. Solaroglu I, Solaroglu A, Kaptanoglu E, Dede S, Haberal A, Beskonakli E, et al Erythropoietin prevents ischemia-reperfusion from inducing oxidative damage in fetal rat brain. *Childs Nerv Syst* 2003;19(1):19-22.
33. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(8):4802-6.
34. Karaca M, Odabasoglu F, Kumtepe Y, Albayrak A, Cadirci E, Keles ON. Protective effects of erythropoietin on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(2):157-62.
35. Nagano N, Koumegawa J, Arahi H, Wada M, Kusaka M. Effect of recombinant human erythropoietin on new anaemic model rats induced by gentamicin. *J Pharm Pharmacol* 1990;42(11):758-62.