



Melike ASLAN^{1,a}
Neriman ÇOLAKOĞLU^{2,b}
Nalan KAYA TEKTEMUR^{2,c}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-9787-4980

^b ORCID: 0000-0003-1364-4684

^c ORCID: 0000-0001-8880-4932

Geliş Tarihi : 08.10.2021

Kabul Tarihi : 31.12.2021

Yazışma Adresi Correspondence

Melike ASLAN
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

mlkbaspinar@hotmail.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2022; 36 (1): 35 - 39
http://www.fusabil.org

DeneySEL Over Kisti Modelinde Kist İçi Mannitol ve Hiperosmolar Dekstroz Uygulamasının Over Rezervi ve Kist Boyutu Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada, ratlarda salpenjektomi sonrası oluşan over kisti modelinde kist içi mannitol ve hiperosmolar dekstroz uygulamasının kist çapı ve over rezervi üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Genital siklusun östrus fazında olduğu tayin edilen 30 adet erişkin dişi Sprague Dawley cinsi rat çalışmaya alındı. Tüm ratlara over kisti oluşumu için sağ salpenjektomi yapıldı, batin kapatıldı. 1 ay sonra batin açılarak over kisti oluşan ratlar rastgele üç gruba ayrıldı. Gruplar; Grup (G) 1 sadece kist aspirasyonu yapılan, G2 kist aspire edilip kist içine %20 mannitol verilen, G3 kist aspire edilip kist içine %30 dekstroz verilen grup şeklinde düzenlendi. Batin tekrar kapatıldıktan 1 ay sonra üçüncü laparotomi yapıldı. Kist boyutu ve kist içi sıvısı miktarı kayıt altına alındı. Sağ ooforektomi ile alınan over dokusu ışık mikroskopunda histopatolojik açıdan incelendi ve folikül rezervi sayıldı. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Gruplar karşılaştırıldığında 3 grup arasında mannitol ve dekstroz uygulamasının öncesi ve sonrasında kist boyutu ve kist içi sıvı miktarında anlamlı farklılık izlenmedi. Histopatolojik incelemede, G1'de çok sayıda atretik folikül, dejenere primordial folikül, stromal damarlarda belirgin vasküler konjesyon ayırt edildi. Atretik folikül, dejenere primordial folikül yapıları G2 ve G3 gruplarında azalmıştı özellikle G2'de foliküller daha normal görünümündeydi. Histopatolojik değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda da gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada lokal dekstroz ve mannitol uygulamasının kist boyutuna etki etmediği, salpenjektomi kaynaklı azalan over rezervi için lokal mannitol uygulamasının nispeten profilaktik etki gösterebileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Salpenjektomi, over kisti, dekstroz, mannitol, over rezervi

The Effect of Intra-Cystic Mannitol and Hyperosmolar Dextrose Administration on Ovarian Reserve and Cyst Size in Experimental Ovarian Cyst Model

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effectiveness of intracystic mannitol and hyperosmolar dextrose administration on cyst diameter and ovarian reserve in an ovarian cyst model

Materials and Methods: Thirty adult female Sprague Dawley rats were included in the study. Right salpingectomy was performed on all rats for ovarian cyst formation. One month later, the rats with ovarian cysts were randomly divided into three groups. The groups were organized as follows; Group (G) 1 in which only the cyst was aspirated, G2 cyst was aspirated and 20% mannitol was injected into the cyst, G3 cyst was aspirated and 30% dextrose was given into the cyst. A third laparotomy was performed 1 month later. The size of the cyst and the amount of intracystic fluid were recorded. Ovarian tissue taken by right oophorectomy was examined under light microscope and ovarian follicle reserve was counted. Mann Whitney U test was used to compare the groups.

Results: There was no significant difference between the 3 groups in the cyst size. In histopathological examination, multiple atretic follicles, degenerated primordial follicles, and prominent vascular congestion in stromal vessels were distinguished in G1. Atretic follicle, degenerated primordial follicle were decreased in G2 and G3 groups, and follicles were more normal in appearance, especially in G2. When the histopathological changes were evaluated, a significant difference was observed between the groups.

Conclusion: In this study, it can be said that local dextrose and mannitol application did not affect the cyst size, and local mannitol application could have a relative prophylactic effect on the decreased ovarian reserve due to salpingectomy.

Key Words: Salpingectomy, ovarian cyst, dextrose, mannitol, ovarian reserve

Giriş

Ultrason kılavuzluğunda kist aspirasyonu ve skleroterapinin tiroid, paratiroid, karaciğer, böbrek ve dalak gibi diğer organlarda bulunan iyi huylu kistler için etkili ve uygun maliyetli olduğu kanıtlanmıştır (1). Bu nedenle, endometriomalar da dahil olmak üzere, malignite riski düşük over kistlerinin tedavisinde bu prosedür kullanılmaktadır (2-4). Tetrasiklin, metotreksat ve etanol skleroterapi için en sık kullanılan ajanlardır. Yapılan çalışmalarda, skleroterapinin, yumurtalık kisti olmayan kadınlara kıyasla, term gebelik, abortus, toplanan oosit sayısını, embriyo kalitesini veya hormon seviyelerini

etkilemediği gösterilmiştir (5, 6). Atılğan ve ark. (7) ratlarda salpenjektomi sonrası 1. ayda %75 oranında over kisti oluşumunu tanımlamıştır. Yine benzer prosedürle yapılan deneysel çalışmada total salpenjektomi prosedürünün aynı taraf yumurtalık dokusunda iskemi ve reperfüzyon hasarına neden olduğu ve oluşan hipoksik ortamın foliküllerde gerilemeye, apoptoza ve bunun sonucunda atretik foliküllerde artışa ve foliküler rezervde azalmaya neden olduğu histolojik olarak gösterilmiştir (8).

Hiperosmolar çözeltiler, enjeksiyon bölgesinde hücreleri dehidre ederek, hücrelerde hiperozmotik strese neden olur. Hiperozmotik stres, DNA ve proteinlere zarar vererek hücre fonksiyonunun bozulmasına, onarım süreçlerinin ve koruma sistemlerinin indüklenmesine neden olabilir (9). Mannitol gibi hiperosmolar çözeltiler travmatik beyin hasarı, myokardiyal reperfüzyon hasarı gibi bir dizi klinik durumun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir başka in vivo çalışma (10) mannitolün bir serbest radikal temizleyici olarak etkilerini araştırmıştır. Yararlı klinik etkileri, iyi bir serbest radikal temizleyici olmasının yanında esas olarak hiperozmotik etkisine atfedilmiştir.

Suda çözünen dekstroz, kan kimyasının normal bir bileşeni olduğu için ideal bir proliferant olarak kabul edilir. Dekstroz, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından enjeksiyon için onaylanmıştır. Bununla birlikte, mevcut teori, enjekte edilen proliferantın, büyüme faktörlerinin ve kollajen birikiminin salınmasını tetikleyen yerel bir enflamatuar kaskadı başlatarak vücudun doğal iyileşme sürecini taklit ettiğini savunmaktadır (11).

Bu çalışmadaki amacımız salpenjektomi sonrası deneysel over kisti modelinde, kist içi mannitol ve hiperosmolar dekstroz uygulamasının kist boyutuna ve over rezervine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2016 - 113) ve Deneysel Araştırmalar Merkezi Laboratuvarında ve Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada 30 adet düzenli siklusa sahip, 190- 220 gram ağırlığında 12- 14 haftalık, erişkin dişi Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Denekler biyolojik ritimlerinin düzenli olabilmesi için 12 saat yapay ışık (08-22), 12 saat karanlık foto periyodunda ve 21-23°C sıcaklıktaki odada beşerli kafeslerde tutuldu. Hayvanların beslenmesinde standart pellet yemi ve şehir suyu kullanıldı. Deneyden 18 saat önce oral beslenme kesilerek, ratların sadece su içmelerine izin verildi. Ratlardaki östrus dönemlerini belirlemek için vajinal smear yöntemi uygulandı. Vajinal sitoloji takibinde östrus fazında tespit edilen ratlara anestezi sağlamak amacıyla intramüsküler yoldan 70 mg/kg ketamin (Ketalar-Eczacıbaşı/Türkiye), 10 mg/kg xylazine (Rompun-Bayer/Türkiye) enjekte edilip uyutuldu. Operasyon masasına alınan Supin (sırtüstü) pozisyonunda yatırılıp steril cerrahi işlemi için batin %10'luk batikonla

temizlenip, orta hat insizyonla açıldı. Tüm ratlara over kisti oluşumu için Atılğan ve ark. (7) yöntemi ile sağ salpenjektomi yapıldı, takiben 3.0 vikryl ile batin kapatıldı. Operasyondan 1 ay sonra batin tekrar açılarak makroskopik over kistleri gözlemlenmeyen, kist gelişimi olmayan 7 rat çalışma dışı bırakıldı. Over kisti olan ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı. Kist çapları ve aspirasyon sonrası kist sıvısı miktarı ölçülerek kayıt altına alındı.

G1: Sadece kist aspirasyonu yapıldı, batin kapatıldı (n=7).

G2: Kist insülin enjektörü ile aspire edildi. Aspire edilen volumun yarısı kadar %20 mannitol verilip, batin kapatıldı (n=8).

G3: Kist insülin enjektörü ile aspire edildi. Aspire edilen volumun yarısı kadar %30 dekstroz verilip, batin kapatıldı (n=8).

İkinci laparatomiden 1 ay sonra ketamine (75 mg/kg)+xylazine (10 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi edilen ratlar dekapite edildi. Eksploratif laparotomi uygulanarak over kist varlığı, çapları ve aspirasyon sonrası kist sıvısı miktarı (mL) kayıt edildi ve sonrasında sağ ooforektomi uygulandı.

Histopatoloji: Over dokusu histolojik inceleme için %10'luk formaldehitte fikse edilip, ışık mikroskop inceleme için rutin doku hazırlama aşamalarından geçirildi ve parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 5 µm kalınlığında doku kesitleri alındı. Kesitler Hematoksilen Eozin, Masson Trichrome, Periodik acid Schiff (PAS) teknikleri ile boyandı. Işık mikroskop ile incelenen preparatlarda primordial, primer, sekonder, tersiyer ve atretik foliküller ve korpus luteum sayıldı. Dokular Olympus BX50 ışık mikroskobu (Olympus Corporation, Tokyo, Japonya) ile incelenip fotoğraflandı. Foliküller sınıflandırma için Mazaud ve ark. (12) mikroskopik tanımlaması kullanıldı. Buna göre, primordial folikül; oositin tek katlı yassı epitel ile çevrili olduğu folikül, Primer folikül; oosit çevresinde tek katlı veya çok katlı granuloza hücre tabakasının gözlemlendiği folikül, antral (sekonder) folikül; oositin 2 kattan fazla granuloza hücresi ile kaplandığı ve antrum oluşumunun başladığı folikül, tersiyer (Graafian) folikül; oositin, çevresindeki granuloza hücrelerinin kumulus ooforusu oluşturacak şekilde oldukça genişlemiş olan antruma çıkıntı yapmış halde gözlemlendiği folikül şeklinde tanımlandı.

İstatistik Analiz: İstatistiksel analiz SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, Version 22; SPSS Inc., Chicago, IL) ile yapıldı.

Işık mikroskopta 20'lik büyütmede, her gruptan gelişigüzel 10 alan sayıldı. İstatistiksel analiz için grupların karşılaştırılmasında Man Whitney U testi uygulandı, P<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kist Boyutu ve Kist İçi Sıvı Miktarı: Gruplar karşılaştırıldığında 3 grup arasında işlem öncesi ve sonrası kist boyutu ve kist içi sıvı miktarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm grupların işlem öncesi ve sonrası kist çapı ve kist içi sıvı miktarı

	İşlem öncesi kist çapı (cm)	İşlem sonrası kist çapı (cm)	p	İşlem öncesi kist sıvısı (ml)	İşlem sonrası kist sıvısı (ml)	p
G1	10(5-14)	10(7-13)	0.604	1(0.5-3)	1(0.6-2)	0.951
G2	10.5(6-15)	10(8-12)	0.871	1(0.5-3)	1.25(0.5-2)	0.745
G3	10(8-12)	10.5(9-11)	0.732	1(0.6-2)	1(0.5-2)	0.252

Tablo 2. Tüm grupların histopatolojik bulguları

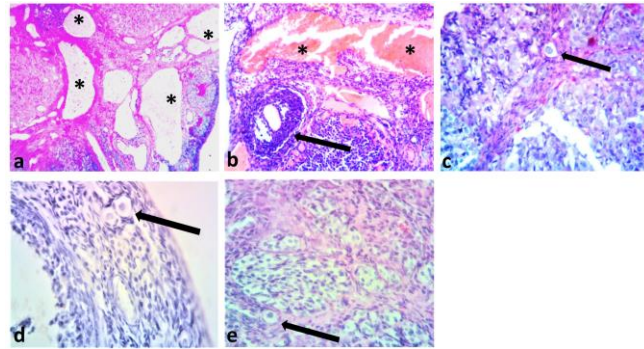
	G1	G2	G3	p
Primordial folikül	7 (4-10) ^a	14.5(10-18) ^b	10.5(8-12) ^{a,b}	0.001
Primer folikül	3(2-4)	3.5(2-4)	3.5(2-4)	0.282
Sekonder folikül	3(2-4)	3.5(3-4)	3.5(3-4)	0.064
Tersiyer folikül	2(1-2) ^c	3(2-3) ^d	2(1-3) ^c	0.004
Atretik folikül	15(5-20) ^e	7(6-9) ^f	12.5(9-14) ^{e,f}	0.002
Korpus luteum	5(4-6) ^{g,h}	5(3-5) ^h	6(5-8) ⁱ	0.002

Değerler mean(min-max) olarak verildi.

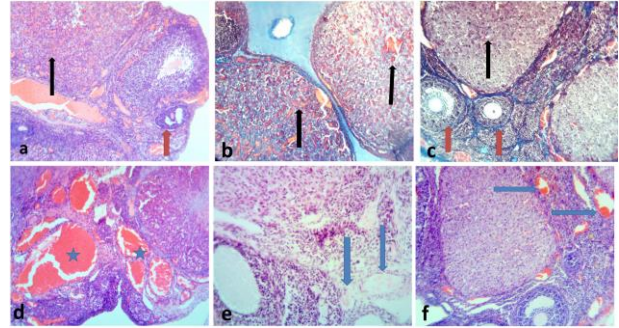
Ortalamalar üzerindeki farklı harfler gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir

Histopatolojik Bulgular: G1'de çok sayıda atretik folikül, yer yer dejenere primordial folikül yapıları gözlemlendi (Şekil 1a,b,c). Atretik folikül, dejenere primordial folikül yapıları G2 ve G3 gruplarında da gözlenmekle birlikte nispeten azalmıştı, özellikle G2'de foliküller daha normal görünümlü idi (Şekil 1d,e). G1 ve G3 grubunda korpus luteumda anjiyogenezisin regresyonunda yer yer azalma ayırt edilirken (Şekil 2a,b) mannitol uygulanan G2 grubunda korpus luteum normal görünümlü idi (Şekil 2c,f). G1 grubunda stromal damarlarda oldukça belirgin vasküler konjesyon gözlemlendi (Şekil 1a, Şekil 2a,d). G2 ve G3 gruplarında stromal damarlar daha normal görünümlü idi (Şekil 2e,f).

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında primordial, tersiyer, atretik folikül, korpus luteum sayısında anlamlı fark izlendi ($p < 0.05$). İkili gruplar karşılaştırıldığında primordial folikül sayısı G2 de G1 e göre anlamlı fazla ($p = 0.01$), tersiyer folikül sayısı G2 de G1 e göre anlamlı fazla ($p = 0.05$), atretik folikül sayısı G2'de G1 e göre anlamlı az ($p = 0.002$), korpus luteum sayısı G3 te G1 e göre anlamlı fazla ($p = 0.003$) izlendi (Tablo 2) (Şekil 1, 2).



Şekil 1. a,b,c: G1 grubu; d: G2 grubu, e: G3 grubu. a: Çok sayıda atretik folikül (*), b: vasküler konjesyon (*) ve gelişmekte olan sekonder folikül (ok), c: dejenere görünümlü primordial folikül (ok). Normal görünümlü primordial folikül (d, e). Sırasıyla; PAS, Masson Trichrome, PAS, Hematoksilen-Eozin, PAS x100, x200, x400, x400



Şekil 2. a,d: G1 grubu; b,e: G3 grubu; c,f: G2 grubu. a: Kontrol grubuna ait CL'da anjiyogenezisin regresyonunda azalma (siyah ok), gelişmekte olan graaf folikülü (kırmızı ok) ve vasküler konjesyon, b: salpenjektomi+ dekstroz grubuna ait CL'da anjiyogenezisin regresyonunda azalma (siyah ok), c: mannitol grubunda gelişmekte olan normal görünümlü foliküller (kırmızı ok) ve CL. d: Stromal damarlarda oldukça belirgin vasküler konjesyon(*). e-f: Normal görünümlü stromal damarlar (ok). Sırasıyla Hematoksilen & Eozin, Masson Trichrome, Masson Trichrome, Hematoksilen & Eozin, Hematoksilen & Eozin, Hematoksilen & Eozin, a: x 100, b-f: x200

Tartışma

Bu çalışmada deneysel oluşturulan kist modelinde, intrakistik mannitol ve hiperosmolar dekstroz uygulamasının over kist boyutuna etki etmediği ancak over folikül rezervinin G1 ve G3 grubuna göre mannitol uygulanan G2 grubunda anlamlı olarak korunduğu gözlemlendi.

Ovaryan kistlerinin, çeşitli kimyasal ajanlar kullanılarak kist duvarının medikal ablasyonu yoluyla, tedavisini araştırmak için çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda endometrioma kistlerinde kist içi etanol uygulamasının anestezi gerektirmeden ofis şartlarında yapılabilen, güvenli, efektif ve rekürrens oranı sadece kist aspirasyonu yapılan hastalara göre düşük olduğu gösterilmiştir (2-4). Buna karşılık etanol skleroterapisinden sonra, etanolün abdominal ekstremitasyonunu sebebiyle fertilitiyi olumsuz etkileyebilecek yapışıklıkların oluştuğu da gösterilmiştir

(1). Yapılan deneysel bir çalışmada (7) ise sıçanlarda intrakistik etanol uygulamasının kist çapını azalttığı buna karşın over folikül rezervi üzerine olumsuz etki gösterdiği bulunmuştur. Atilgan ve ark. (13) antibakteriyel etkisi olan toksik ve iritan olmayan %10 povidone iodine uygulamasının, over kist çapını anlamlı olarak küçülttüğünü göstermişlerdir. Artas ve ark. (14) 5 dakikalık kist içi %5 trikloroasetik asit uygulamasının, yumurtalık rezervinde anlamlı bir azalmaya neden olmadan kistlerin boyutunda anlamlı küçülme olduğunu bildirmişlerdir. Bakal ve ark.(15) deneysel ovarian kist modelinde kist içerisine uygulanan tetrasiklin, klaritromisin ve bleomisin etkinliklerini karşılaştırmışlar ve tetrasiklin uygulamasının etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde deneysel over kisti oluşturuldu ve kist içerisine mannitol ve dekstroz uygulandı. Ancak kist boyutunda gruplar arasında anlamlı bir küçülme saptanmadı. Yukarıdaki çalışmalarda kullanılan kimyasal ajanlar genellikle kist duvarında oluşturdukları ablasyon veya fibrozis yoluyla kist boyutunu küçültmüşlerdir. Ancak bu çalışmada kullanılan ajanların etki mekanizması yukarıdaki çalışmalarda kullanılan ajanlardan farklıdır. Hiperosmolar çözeltiler, dokudan sıvı çeken bir ozmotik gradyan oluşturur ve hücrelerde hiperosmolar strese sebep olur. Oluşan hiperosmotik stresin hücre kültüründe apoptozisi uyardığı gösterilmiştir (16). Hücrenin hacim değişikliğini regüle edemediği hacim azalmasına bağlı hücre büzülmesi, apoptotik hücre ölümüne götüren bir dizi olayın erken bir göstergedir (17). Hacimdeki aşırı değişiklikleri önlemek için hücreler, zar boyunca iyon taşınması ve metabolizmadaki değişiklikler dahil olmak üzere düzenleyici mekanizmalar geliştirmiştir. Hücrelerin hücre hacmi düzenlemesi ile ozmotik büzülmeye direnme yeteneği, ozmotik şoktan sonra apoptoza karşı dirençleriyle paraleldir (18). Hücreler, ozmolit konsantrasyonlarını geri yükleyerek hücre hacmini eski haline getiren çeşitli mekanizmalarla hiperozmotik strese uyum sağlayabilmektedir (19). Kist çaplarının küçülmemesi hücrelerdeki bu uyum mekanizmasına bağlı olabilir.

Bu çalışmada dikkat çeken bir başka bulgu, G1 ve G3 gruplarında korpus luteumda yer yer anjiyogenezin regresyonunda azalmanın olması idi. Mannitol uygulanan G2 grubunda ise korpus luteum normal görünümü olarak gözlemlendi.

Vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlı anjiyogenez, korpus luteum gelişimi için elzemdir (20). Normal döngüde, lutealiz sırasında anjiyogenezin regresyonu meydana gelmektedir (21). Total

salpenjektomi yapılan bir deneysel çalışmada salpenjektomi grubunda korpus luteum içi angiogenesis regresyonundaki azalmayı uteroovaryan kan akımının bozulmasına ve VEGF üzerinden angiogenesisin artmasına bağlanmıştır (22).

Over folikül rezervi, G1 ve G3'e göre G2'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Over kanserinden koruyucu etkisinden dolayı salpenjektomi uygulanmasına artan eğilim, over kanlanması azaltılması ihtimali üzerine, over rezervini azaltabileceği hipotezi ile ilişkilendirilmiştir (23). Yapılan deneysel bir çalışmada (8) tek taraflı total salpenjektomi nedeniyle, yumurtalık rezervi ve granuloza hücrelerinde PCNA boyamasında azalma, fibroz, apoptoz ve atretik foliküllerde artış tespit edilmiştir ve bu bulgu total salpenjektomi işleminin iskemi ve reperfüzyon hasarı ile aynı taraftaki yumurtalık dokusuna zarar verebileceğini göstermiştir. Oksijenle ilişkili serbest radikallerin neden olduğu iskemi ve reperfüzyon hasarı ve lipid peroksidasyonu ile primordiyal folikül kaybına neden olmaktadır (23). Bu bulgular bizim çalışmamızla da uyumluluk arz etmektedir.

Bir başka in vivo çalışmada (24), mannitolün bir serbest radikal temizleyici olarak etkileri araştırılmıştır. UV ışığına maruz bırakılan, epidermal hücreler üzerinde yapılan çalışmada hücrelerdeki oksidatif hasarın mannitol ile ön işlemden geçirildiğinde %60.7 oranında azaldığı gösterilmiştir. Yine bir başka çalışmada (25) katarakt cerrahisinde göz içi dokuları korumak için kullanılan viskoelastik bir jel olan sodyum hiyalüronat (%2) ile mannitolün (%0.5) kombine kullanılmasıyla sağlanan koruyucu etki incelenmiş. Çalışmada H₂O₂ ile indüklenen oksidatif stresin ardından korneal endotel üzerindeki koruyucu etkiler açısından sodyum hiyalüronat bazlı üç farklı preparat araştırılmış ve oksidatif strese bağlı hasara karşı korneal endotel hücrelerinin korunması, mannitol içeren preparatta en yüksek düzeyde bulunmuştur.

Mevcut çalışmada salpenjektomi sonrası deneysel over kisti modelinde over folikül rezervinin sadece kist aspirasyonu yapılan ve intrakistik dekstroz verilen gruplara göre, intrakistik mannitol verilen grupta anlamlı olarak daha yüksek olması ve korpus luteumun normal olması mannitolün serbest radikal temizleyici etkisine bağlı olabilir.

Sonuç olarak; salpenjektomi sonrası deneysel oluşturulan over kisti modelinde intrakistik mannitol ve dekstroz uygulaması over kisti boyutuna etki etmemektedir ancak mannitolün salpenjektomiye bağlı ovarian iskemi reperfüzyon hasarı sebebiyle over rezervi azalmasına karşı profilaktik etki gösterebileceği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Okagaki R, Osuga Y, Momoeda M, Tsutsumi O, Taketani Y. Laparoscopic findings after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometrial cyst. Hum Reprod 1999; 14:270
2. Visus MC, Sebastia JP, Carreras Collado R, Cayuela Font E, Garcia Tejedor A. Preliminary results: Ethanol

sclerotherapy after ultrasound-guided fine needle aspiration without anaesthesia in the management of simple ovarian cysts. J Minim Invasive Gynecol 2014; 22: 475-482

3. Aflatoonian A, Tabibnejad N. Aspiration versus retention ultrasound-guided ethanol sclerotherapy for treating

- endometrioma: A retrospective cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed* 2020; 18: 935-942.
4. García-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernández ME, Burdio F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: A safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 187: 25-29.
 5. Fisch JD, Sher G. Sclerotherapy with 5% tetracycline is a simple alternative to potentially complex surgical treatment of ovarian endometriomas before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82: 437-441.
 6. Koike T, Minakami H, Motoyama M, et al. Reproductive performance after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 39-43.
 7. Atılgan R, Ozkan ZS, Kuloğlu T, et al. Impact of intracystic ethanol instillation on ovarian cyst diameter and adjacent ovarian tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 174: 133-136.
 8. Atılgan R, Kuloğlu T, Boztosun A, et al. Investigation of the effects of unilateral total salpingectomy on ovarian proliferating cell nuclear antigen and follicular reserve: Experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 188: 56-60.
 9. Schwartz L.M, Osborne B.A. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. *Immunol Today* 1993; 14: 582-590.
 10. Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema. *Neurosurgery* 1993; 32: 444-450.
 11. Goswami A. Prolotherapy. *Pain Palliat Care Pharmacother* 2012; 26: 376-378.
 12. Mazaud S, Guigon CJ, Lozach A, H et al. Establishment of the reproductive function and transient fertility of female rats lacking primordial follicle stock after fetal gamma-irradiation. *Endocrinology* 2002; 143: 4775-4787.
 13. Atılgan R, Pala Ş, Kuloğlu T. Investigation of treatment efficacy of 10% povidone-iodine sclerotherapy on ovarian cyst diameter: An experimental study. *Turk J Med Sci* 2019; 49: 795-801.
 14. Artaş G, Pala Ş, Kuloğlu T et al. The effects of sclerotherapy with 5% trichloroacetic acid on the cyst diameter and ovarian tissue in the rat ovarian cyst model. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38: 686-692.
 15. Bakal Ü, Saraç M, Tartar T, et al. Efficacy of sclerotherapeutic agents in the treatment of simple ovarian cysts created by experimental rat model. *İstanbul Med J* 2020; 21: 200-206.
 16. Arima H, Yamamoto N, Sobue, K, et al. Hyperosmolar mannitol stimulates expression of aquaporins 4 and 9 through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway in rat astrocytes. *Journal of Biological Chem* 2003; 278: 44525-4534.
 17. Maeno, E. Ishizaki Y, Kanaseki T, Hazama A, Okada Y. Normotonic cell shrinkage because of disordered volume regulation is an early prerequisite to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 2000: 9487-9492.
 18. Bortner CD, Cidlowski JA. Absence of volume regulatory mechanisms contributes to the rapid activation of apoptosis in thymocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiol* 1996; 271: 950-961.
 19. Burg M B. Molecular basis of osmotic regulation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1995;268: 983-996.
 20. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 240-246.
 21. Modlich U, Kaup FJ, Augustin HG. Cyclic angiogenesis and blood vessel regression in the ovary: Blood vessel regression during luteolysis involves endothelial cell detachment and vessel occlusion. *Lab Invest* 1996; 74: 771-780.
 22. Atılgan R, Çelik A, Sapmaz E, et al. Unilateral total salpenjektominin over histopatolojisi üzerine etkilerinin İncelenmesi: Deneysel Çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Clinical Obstetrics Gynecol* 2005; 15: 235-242.
 23. 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; 18: 2175-2180.
 24. Pelle E, Huang X, Mammone T, et al. Ultraviolet-B-induced oxidative DNA base damage in primary normal human epidermal keratinocytes and inhibition by a hydroxyl radical scavenger. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 177-183.
 25. Belda JI, Artola A, García-Manzanares, MD, et al. Hyaluronic acid combined with mannitol to improve protection against free-radical endothelial damage: Experimental model. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 1213-1218.