

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TESTİS İSKEMİ REPERFÜZYON MODELİNDE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökçen KOLSAL

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Neslihan BUKAN

ANKARA
Ocak 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TESTİS İSKEMİ REPERFÜZYON MODELİNDE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökçen KOLSAL

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Neslihan BUKAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından
01/2010-58 No'lu Proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Ocak 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.02.2012



Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Billur DEMİROĞULLARI
Gazi Üniversitesi



Prof. Dr. Neslihan BUKAN
Gazi Üniversitesi



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
GRAFİKLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Testosteron.....	2
2.2. Seks Hormon Bağlayıcı Globulin	3
2.3. Transferrin	4
2.4. Testis Torsiyonu	4
2.4.1. Ekstravaginal Testis Torsiyonu	6
2.4.2. İntravaginal Testis Torsiyonu	6
2.5. Testisin Histolojisi	7
2.6. Testislerin Hormonal Kontrolü.....	10
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	11
4. SONUÇLAR	16
4.1. Testosteron Düzeyleri.....	17
4.2. SHBG Düzeyleri.....	17
4.3. Transferrin Düzeyleri.....	18
5. TARTIŞMA.....	18
6. ÖZET.....	30
7. SUMMARY.....	32
8. KAYNAKLAR	34
9. EKLER	40
10. TEŞEKKÜR	41
11. ÖZGEÇMİŞ.....	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Testisin Genel Histolojik Yapısı.....	9
Şekil 2: Testislerin Hormonal Kontrolü.....	11
Şekil 3: 2 saat Torsiyonlu Rat Testisi.....	13
Şekil 4: 4 Saat Torsiyonlu Rat Testisi.....	14
Şekil 5: 6 Saat Torsiyona Maruz Bırakılmış Rat Testisi	14
Şekil 6: 8 Saat Torsiyona Maruz Bırakılmış Rat Testisi	15
Şekil 7: 24 Saat Torsiyona Maruz Bırakılmış Rat Testisi	15
Şekil 8: : 1 ve 4 Saatlik 720° 'lik Torsiyondan Sonra 30 Günlük Rat Testislerinin Histolojisi.....	21
Şekil 9: 1 Saatlik 720 ° 'lik Torsiyondan Sonra 60 Günlük Prepubertal ve Yetişkin Rat Testis Kesitlerinin Histolojisi.....	22

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1:Tüm Rat Grupları İçin Testosteron Ortalama Sütun Grafiği.....	16
Grafik 2:Tüm Rat Grupları İçin SHBG Ortalama Sütun Grafiği.....	17
Grafik 3:Tüm Rat Grupları İçin Transferrin Ortalama Sütun Grafiği.....	18

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tüm Gruplar İçin Ortalama Değerler.....	16
--	----

SİMGELER VE KISALTMALAR

MIF	: Müllerian İnhibitör Faktör
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TEBG	: Testosteron- Östrojen Bağlayıcı Globulin
TF	: Transferrin
Fe	: Demir
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
LH	: Lüteinize Edici Hormon
GnRH	: Gonodotropin Salgılatıcı Hormon
IPSI	: İpsilateral
CONTRA	: Kontraleral
DSP	: Günlük Sperm Sayısı
GÜDAM	: Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
°	: Derece

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Testis torsiyonu, testisin vasküler pedikülü ekseninde dönüş yapması sonucunda testiste dolaşım bozukluğuna neden olan, müdahalesinin geç yapılması veya yapılmaması halinde organın kaybına yol açabilen bir klinik tablodur. Torsiyonun erken döneminde olan venöz oklüzyon organı saran tunika elastik olmadığından zamanla venöz konjesyona, venöz tromboza, arteriyel tromboza yol açarak testiküler infarkta neden olur. Erken evrede testis torsiyonu müdahale edildiği takdirde organda kalıcı hasarlanmaya yol açmadığı kabul edilmektedir. Benzer şekilde düşük dereceli bir torsiyonda yüksek dereceli torsiyonlarla karşılaştırıldığında testiste daha az hasara neden olmaktadır. Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında 720 derecelik 2 saatten uzun bir torsiyonun testisin canlılığını kalıcı olarak yitirmesine neden olduğu gösterilmiştir. Torsiyonu takip eden detorsiyon da testis dokusunda reperfüzyon hasarının gelişmesine yol açmaktadır.

Yapılan deneysel çalışmalardan farklı olarak testis torsiyonu nedeni ile cerrahiye giden hastalar için kritik müdahale süresi klinik bulguların başlangıcını takip eden 4 ila 8 saat olarak tanımlanmaktadır. Bu süre zarfında testisteki hasarlanmanın geri dönüşümlü olabildiği, peroperatif olarak detorsiyone edilen testisin dolaşımının yeniden sağlanmasına bağlı olarak göreceli şekilde makroskopik iyileşmenin olduğu kabul edilmektedir. Ancak testis torsiyonu kliniği ile gelen bir hastayı cerrahiye almadan önce torsiyona bağlı olarak ne testisin canlılığı ne de hasarlanmanın derecesini değerlendirebilecek herhangi bir laboratuvar parametresi mevcuttur. Bu nedenle cerrahi prosedürün seçimi (detorsiyon/orşiektomi) ameliyat sırasında olmaktadır.

Androjen binding protein, MIF, inhibin B, transferrin ve doku plazminojen aktivatörü testis sertoli hücrelerinde yapılarak salınan meddelerdir. Leydig hücreleri ise testosteron yapımından ve salınımından sorumludur.

Bu çalışmanın amacı; spermatik doku torsiyonunu ardışık bölümler halinde takiben testiküler hormon düzeylerinin serum derecesinin tespit edilmesi ve hormon düzeyleri ile senkronize testis hasarının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bize tespit edilebilecek herhangi bir korelasyon klinisyene cerrahi müdahale öncesi testisin viyabilitesini öngörmek ve orchidectomy uygulamak ya da uygulamamak arasında seçim yapmak açısından yardımcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testosteron

Testosteron androjen grubundan bir steroid hormondur. Memelilerde testesteron birincil olarak, erkeklerde testisler, dişilerde yumurtalıklarda üretilir. Çok az bir oranda da böbreküstü bezlerinden salgılanır. Erkek cinsiyet hormonudur ve bir anabolik steroidir.

Erkeklerde, testosteron, testis ve prostatın yanı sıra erkek üreme dokularının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Artan kas, kemik kütlesi ve saç uzaması gibi ikincil cinsel karakterleri teşvik eder.¹ Buna ek olarak testosteron insanlarda osteoporozun önlenmesinde önemlidir.²

Ortalama olarak, yetişkin bir erkek vücutunda yetişkin bir kadın vücutuna oranla yaklaşık on kat daha fazla testosteron üretilir, ancak kadınlarda hormon daha duyarlıdır. ³ Kadınlarda eritrosit sayısının erkeklere göre daha düşük olmasının nedenlerinden biri de kadınlardaki testosteron seviyesinin erkeklere göre daha düşük seviyede olmasıdır.

2.2. Seks hormon bağlayıcı globülin

İnsan seks hormon bağlayıcı globulini (SHBG) homodimerik yapıda yaklaşık 85.000 Dalton boyutunda bir glikoproteindir ve her bir monomeri bir steroide bağlanma bölgesi içerir. ^{4,5} Biyolojik aktif seks steroidlerinin taşınmasını sağlayan major plazma proteindir. Yaklaşık 15 günlük yarı ömre sahip olan SHBG karaciğerde sentezlenir. ⁶ SHBG testosteron- östrojen bağlayıcı globulin (TEBG) olarak da bilinir. SHBG testosteronu sıkı bir şekilde bağlanır. Testosteron kanda 30 dakika ile bir saat kadar taşınır. Bu geçen süreden sonra ya hedef dokuya girer, ya da yıkım ürünlerine parçalanarak metabolize edilir. ⁷ SHBG yapımını östrojen uyarır. Bundan dolayı kadınlarda iki kat fazladır. Ayrıca bazı karaciğer hastalıkları ve hipertiroidizm de yapımını artırır. ⁸

SHBG'nin başlıca görevi, serumdaki serbest kısmı belli bir miktarda tutmaktır. Testosteron östrojenden daha fazla ilgiyle SHBG'e bağlanır. Bundan dolayı SHBG derişimindeki değişiklikler serbest testosteron miktarını serbest östrojenden daha fazla etkiler. Hipertiroidizm, gebelik ve östrojen uygulamalarının tümü SHBG düzeylerini arttırırken, kortikoidler, androjenler, progestinler ve büyüme hormonu SHBG'yi azaltır. ⁹ SHBG, iki monomerden oluşmasına rağmen androjenler ve östrojenler için tek bir bağlantı noktası içeren bir

glikoproteindir. Genin, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olduğu bulunmuştur.¹⁰

2.3. Transferrin

Transferrin, biyolojik sıvılarda serbest demir düzeyini kontrol eden kan plazma glikoproteinlerine demir bağlar.¹¹ İnsanlarda, TF gen tarafından kodlanır.¹² Transferrin çok sıkı demir bağlayan ancak geri dönüşümlü bir glikoproteindir. Transferrin total vücut demirinden (4 mg) %0.1 daha az demir bağlamasına rağmen, ciro oranı en yüksek olmakla birlikte (25 mg / 24 sa) en önemli demir havuzudur. Transferrin yaklaşık 80 kDa moleküler ağırlığa sahip ve 2 özel yüksek afiniteli Fe (III) bağlanma yerleri içerir. Fe (III) için transferrin afinitesi son derece yüksektir (pH 7.4 de 10^{23} M^{-1})¹³ , ancak nötralize altında pH düştükçe kademeli olarak azalır. Demire bağlı değilken apo-transferrin olarak bilinir.

2.4. Testis Torsiyonu

Testis torsiyonu acil bir ürolojik durumdur ve diğer testis ağrı şikayetlerinden ayırt edilmelidir; tanıda gecikme testis kaybına yol açabilir.¹⁴ Testis torsiyonu nadir ama 1- 25 yaş arası erkeklerde yıllık rezidansı 4.5 / 100.000 olan ciddi bir olaydır.¹⁵ Testis torsiyonu yaşam boyunca iki kez pik yapma eğilimdedir; yenidoğan ve yetişkin periyodlarında. Olguların yarısından fazlası 21 yaşın altındaki hastalarda görülmektedir.¹⁶ Ergenlik çağındaki erkeklerde, testis torsiyonu testis kaybının en sık nedenidir.¹⁷ Testiste tam nekroz veya önemli doku hasarı torsiyon tedavisinde gecikmeye neden olur. Tek taraflı torsiyonda

kontralateral testis büyük olasılıkla iskemi reperfüzyon hasarından dolayı zarar görmüş olabilir. ¹⁵ Torsiyonun sebebi genellikle bilinmemekte, fakat çeşitli hazırlayıcı etkenlerden söz edilmektedir. Pubertede testis volümünün 5 - 6 kat artışı, torsiyonun bu dönemde daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Travma ya da aşırı egzersiz, torsiyonu başlatan bir etken olabilir. Çevre ısısının 2° C' nin altına düştüğü ortamlarda torsiyonun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. ¹⁸ Testis torsiyonu erkek kısırlığına neden olan önemli bir durumdur. Yapılan çalışmalarda testis torsiyonu sonrası sperm analizi ve doğurganlık sorunları rapor edilmiştir. ¹⁵ Uzun dönemde semen analizleri normale göre (sağlıklıya) göre %50 daha düşüktür.

FSH ve İnhibin B değerlendirilmesi içeren hormonal ölçümler, azalmış fertilité potansiyeli olan hastalarda kontroller için yararlıdır. ¹⁵ Kontralateral testisteki kan akışını geçici olarak azaltmaktadır. Önceki çalışmalar detorsiyon veya orşidektomi sonrası ekzokrin fonksiyon üzerine odaklanmıştır, endokrin fonksiyondan daha hassas olduğu rapor edilmiştir. ¹⁹

Deneysel modellere dayanarak, cerrahi mod kontralateral testisin kaderi açısından önemli bir rol oynar. Etkilenen testisin cerrahi korunması kontralateral testis için orşiektomiden daha zararlı olabilir. Klinik veriler, orşiektomi, detorsiyon ve orşiopeksiden sonra testis fonksiyonlarını karşılaştırmaya devam etmektedir. ¹⁵

Testis torsiyonu 2 tiptir:

- 1- Ekstravaginal
- 2- İntravaginal

2.4.1.Ekstravaginal Testis Torsiyonu

Bu torsiyon tipi perinatal dönemde görülür. Testis skrotuma indiğinde testiküler fiksasyon tamamlanamadığından torsiyon meydana gelebilir. 'vanishing testis' sendromundan uterus içindeki torsiyonlar sorumlu tutulmaktadır. Bu durum asemptomatik olarak seyreltiğinden sıklık oranı tam olarak bilinmemektedir. Bu torsiyon tipi genellikle testiküler atrofi ile sonuçlanır. Bu gibi durumlarda erken cerrahi girişim ve kontralateral testis fiksasyonu önerilen yöntemlerdendir. ²⁰

Testis torsiyonunda kritik zaman dilimi ilk altı saattir. Bu dönemde testisin kurtarılma oranı %85-97'dir. 6-12 saatte bu oran %55-85 ve 12-24 saat arasında %20-80 iken 24 saatten sonra %10'un altına inmektedir. ²¹

2.4.2. İnvaginal Testis Torsiyonu

Prepubertal çocuklardaki torsiyona neden olan anomali 'bell clapper deformitesi' olarak adlandırılır. Çünkü testisin tunica vaginalis'e tutunması normalden farklıdır. Dolayısıyla testis tunica vaginalis içerisinde serbest şekilde asılı kalır. Bu tutunma anomalisi sonucunda testis normale göre skrotumda daha transfer şekilde bulunur. Torsiyonda spermatik kordon, tunica vaginalis içerisinde döner . (invaginal torsiyon). Testis torsiyonunu predispoze eden bu anomali genellikle bilateralidir.

Testis torsiyonlu böyle bir hastanın tipik klinik özelliği şiddetli ağrı ve hassasiyetin akut başlaması, bulantı ve kusmanın ise buna eşlik etmesidir. Bu tablo hasta aktifken, dinlenirken ya da travma sonrasında ortaya çıkabilir. Anamnezinde geçmişte kendiliğinden düzenlenen bu tip ataklar bulunabilir, bu durumda akla spontan detorsiyona uğramış geçirilmiş testis torsiyonu gelmelidir. Özellikle o taraf testis skrotumda transvers duruyorsa aralıklı testis torsiyonu tanısı konabilir.

Bu torsiyon tipinde kritik zaman dilimi ilk 12 saattir. Sadece ilk 12 saat içerisinde detorsiyone edilen testislerin kurtarılabilme şansı vardır. Eğer anamnez ve fizik muayene sonucunda testis torsiyonu tanısı büyük olasılıkla konabiliyorsa ve semptomlar başlayalı 12 saatten daha az bir süre geçmişse, görüntüleme yöntemleriyle zaman kaybedilmeden acil cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır.²²

2.5. Testisin Histolojisi

Testisler 4.5 cm uzunluk, 2.5 cm genişlik ve 3 cm kalınlığında olup oval şekillidirler. Embriyonik evrede karın boşluğunda posterior duvarında (böbreklerin yakınında) ve mezodermden gelişmektedirler. Spermatozonun oluşturulması (ekzokrin özellik) görevi yanında bazı salgıları (testosteron) üretme, biriktirme ve salgılama görevini işaret eden endokrin bez karakteri de gösterir. Peritondan dışa doğru oluşan birer kese içinde yerleşirler.

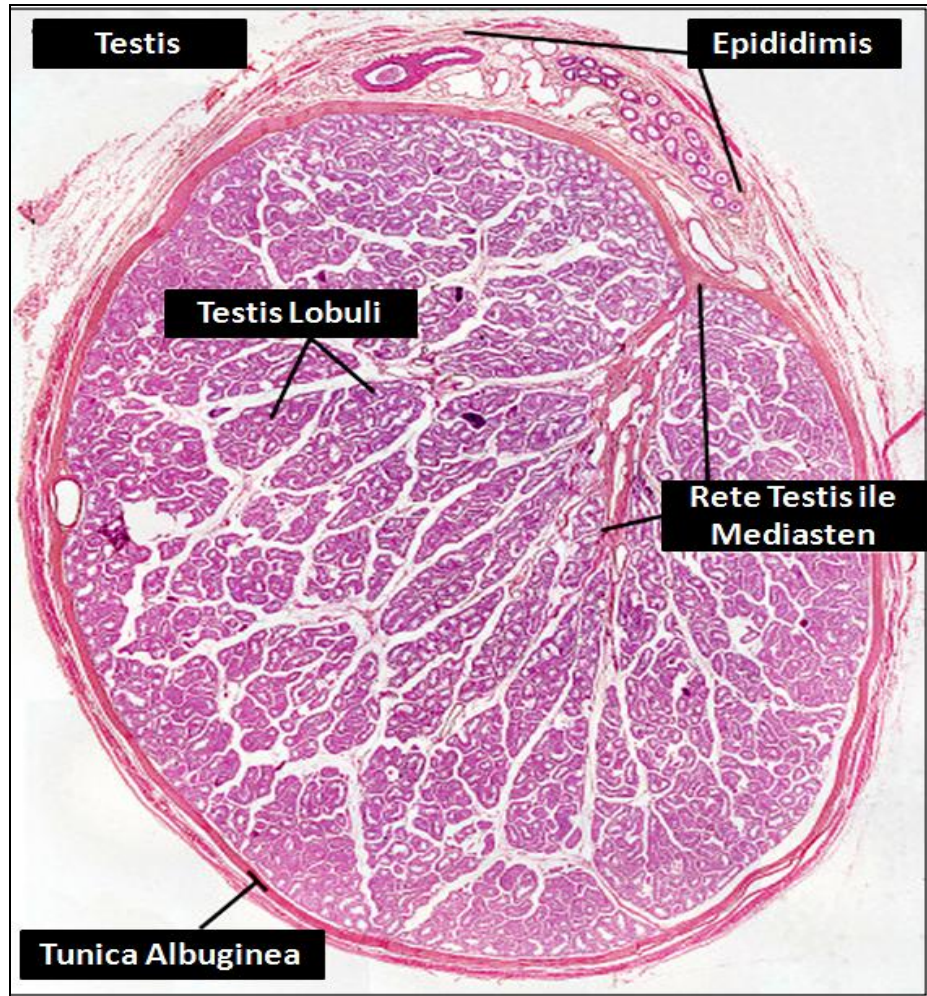
Scrotum adı verilen bu kese içinde bulunan testisler dıştan konnektif dokudan yapılmış (tunica albuginea) bir kapsül ile çevrilidir. Bunun altında kan damarlarınca zengin gevşek lifli bağ dokusu (tunica vasculosa) bulunmakta ve her testis bu doku ile 250 kadar bölmeye (testis lobülleri) ayrılmaktadır. Her lobülle 1- 4 seminifer tübül bulunur. Bağ doku çevresinde ise testosteron sentezinden sorumlu olacak leydig hücreleri adı verilen interstisiyel hücreler yerleşmiştir. Leydig hücreleri, seminifer tüplerinin aralarını dolduran bağ dokusu lifleri ve hücreleri yanında yer alan özel hücre gruplarıdır. Testosteronu üretmeleri nedeniyle büyük önem taşırlar.

200 µm çapta ve 50- 70 cm kadar uzunlukta olan seminifer tübüllerin duvarında ince bir bağ doku ile kalın bir epitelyum tabaka (germinal / seminifer epitelyum) vardır. Sertoli hücreleri ve sperm oluşturacak hücreler bu tabakada yer alırlar. Tübüller rete testis denilen bölgede sonlanırlar.

Silindirik yapılı ve çok sayıda yan yüzey katlanmaları içeren sertoli hücrelerinin fonksiyonları arasında germ hücrelerinin beslenmesi ve destek, artıkların fagositozu, androjen bağlayıcı protein üretimi (tübüllerde testosteronun yoğunluğunu artıracak bir makromolekül), hormon (inhibin) yapımı, kan-testis bariyeri oluşturma (hücreler arası zonula occludens formasyonu ile) vardır.

Seminifer tüpler içerisinde gerçekleşen spermatogenesis, bir germ hücresi olan spermtogonium ile başlar. Bu spermatogoniumlar bir seri mitoz bölünme geçirerek primer spermatositleri şekillendirirler. Hemen sonra ilk mayotik bölünme gerçekleşir. Bölünmeden sonra sekonder

spermatositler meydana gelir. Sekonder spermatositlerin bölünmesi ile spermatidler oluşmaktadır. Spermiogenesis (veya spermiogenesis) adı verilen karmaşık bir farklılaşma süreci (akrozom ve kamçı gelişimi) sonrasında spermatozoonlar (sperm hücreleri) meydana gelir. Bu hücreler sertoli hücreleri tarafından beslenmektedirler.²³

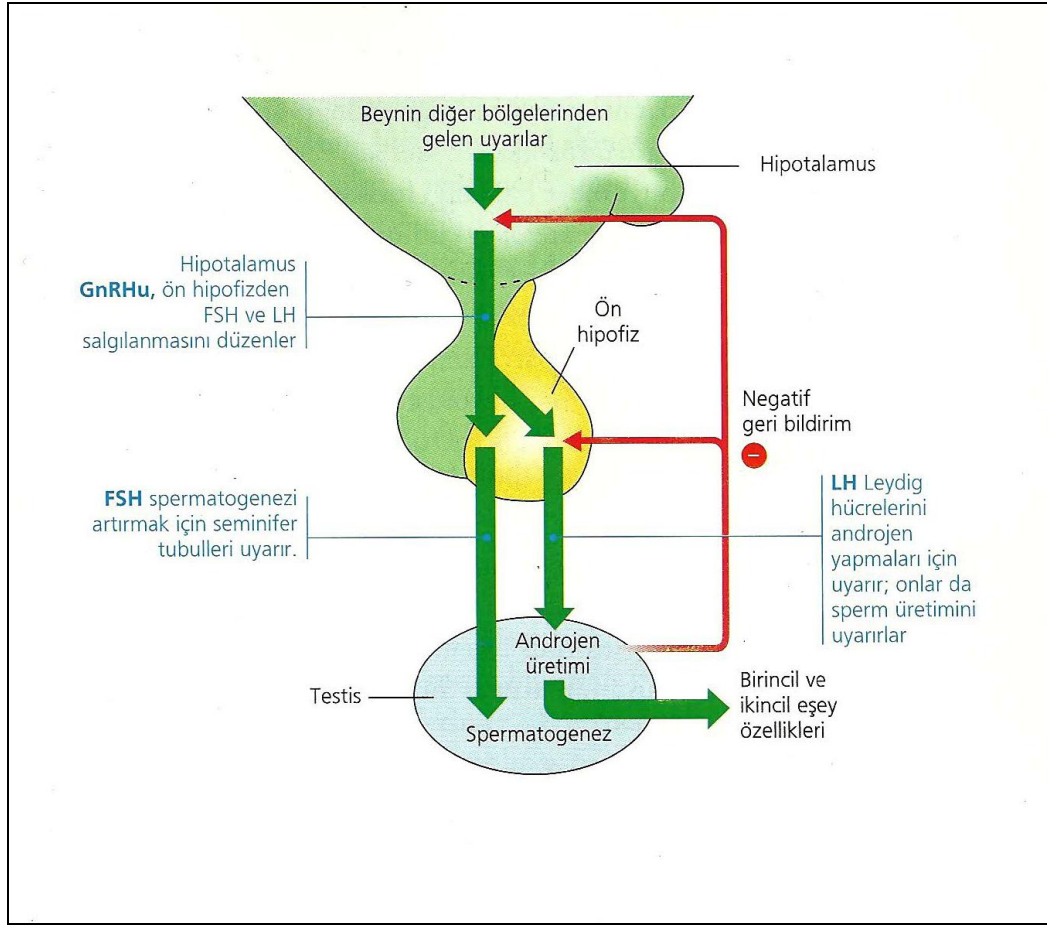


Şekil 1: Testisin Genel Histolojik Yapısı

2.6. Testislerin Hormonal Kontrolü

Erkekteki ana eşey hormonları, androjenlerdir: bunların en önemlisi testosterondur. Ağırlıklı olarak testislerdeki Leydig hücreleri tarafından sentezlenen androjenler, erkekteki primer ve sekunder eşey özelliklerinden doğrudan sorumlu olan steroid hormonlardır. Primer eşey özellikleri, üreme sistemi ile ilgili olanlardır; vasa deferans ve diğer kanalların gelişimi, dış üreme organlarının gelişimi ve sperm üretimi. Sekonder eşey özellikleri, üreme sistemiyle doğrudan bağlantılı olmayan, sesin kalınlaşması, yüz ve vücut kıllarının dağılımı ve kasların büyümesidir (androjenler protein sentezini uyarırlar). Androjenler aynı zamanda, memelilerde ve diğer omurgalılarıdaki davranışlar üzerinde etkiye sahiptirler. Özgül cinsel davranış ve güdülerin yanı sıra androjenler, saldırganlığı artırma, kuşların ötmesi ve kurbağaların çağrı sesleri çıkarması gibi davranışlardan da sorumludurlar. Hipofizin ön kısmı ve hipotalamustan salgılanan hormonlar, testislerin hem androjen hem de sperm üretimini denetlerler.

Ön hipofiz testisler üzerinde farklı etkileri olan iki gonadotropik hormon salgılar. Lüteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH). LH ve FSH da, hipotalamusun gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) tarafından kontrol edilirler. Kandaki LH, FSH ve GnRH düzeyleri , androjenlerin geri bildirimleri ile düzenlenirler. GnRH ayrıca, LH ve FSH'ın negatif geri bildirimi ile de kontrol edilir İnsanda erkekte, bu geri bildirim çevrimleri, hormonları oldukça kararlı bir düzeyde tutmaktadır; ancak diğer memeli türlerinde, hormon düzeyindeki mevsimler değişimler, üreme tiplerini belirlemektedir.²⁴



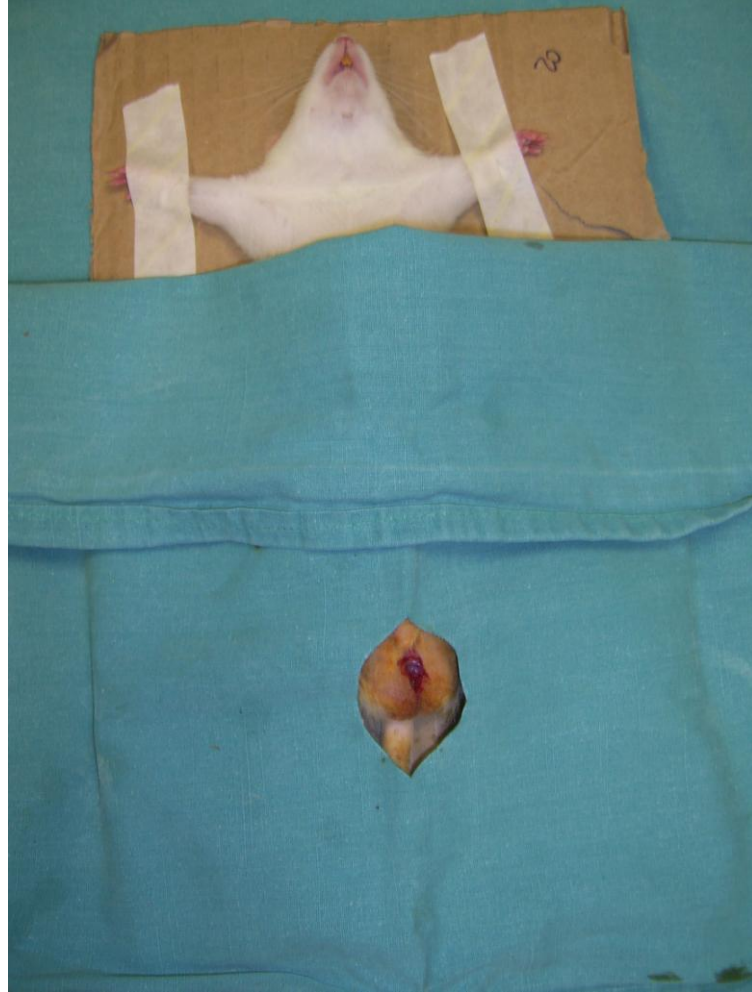
Şekil 2 : Testislerin hormonal kontrolü

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 36 adet prepubertal Wistar- Albino erkek rat kullanılmıştır. Ratlar gazi üniversitesi laboratuvar hayvanları yetiştirme ve deneysel araştırmalar merkezi (GÜDAM) dan elde edilmiştir. İlk aşamada tüm ratlar intraperitonealden 1 doz ketamin enjekte edilerek anestezi edilmiştir (50 mg/ kg). Tüm işlemler steril koşullar altında yapılmıştır. Ratlar 0- 2- 4- 6- 8- 24 saatlik olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. İlk grup kontrol grubu olarak kabul edilmiş olup, bu gruptaki ratlara herhangi bir

cerrahi işlem yapılmamıştır sadece intrakardiyak kan aspirasyonu yapılmıştır.

Diğer 5 gruptaki ratlarda scrotuma sol inguinoskrotal insizyonla girildi. Tunica vaginalis açıldı ve sol testis cerrahi alanına girildi. Sol testis saat yönünde 720° döndürüldü ve torsiyon pozisyonunda 3-0 polyglactin dikiş ile scrotuma sabitlendi. Her cerrahi girişim sonrasında insizyonlar kapatıldı. Her farklı gruptaki ratlar farklı saatlerde sırasıyla 2- 4- 6- 8- 24 saat beklenmiştir. Bu 2- 4- 6- 8- 24 saatlik torsiyon sürelerini takiben hem testis dokusu çıkartılmış hem de intrakardiyak kan aspirasyonu yapılmıştır. Kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm kanların serumları ayrılarak bu serumlarda seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), transferrin ve testosteron düzeyleri ELİSA kitleri ile çalışılmıştır. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS for Windows kullanılarak Anova Testi ile yapılmıştır.



Şekil 3 : 2 saat torsiyonlu rat testisi



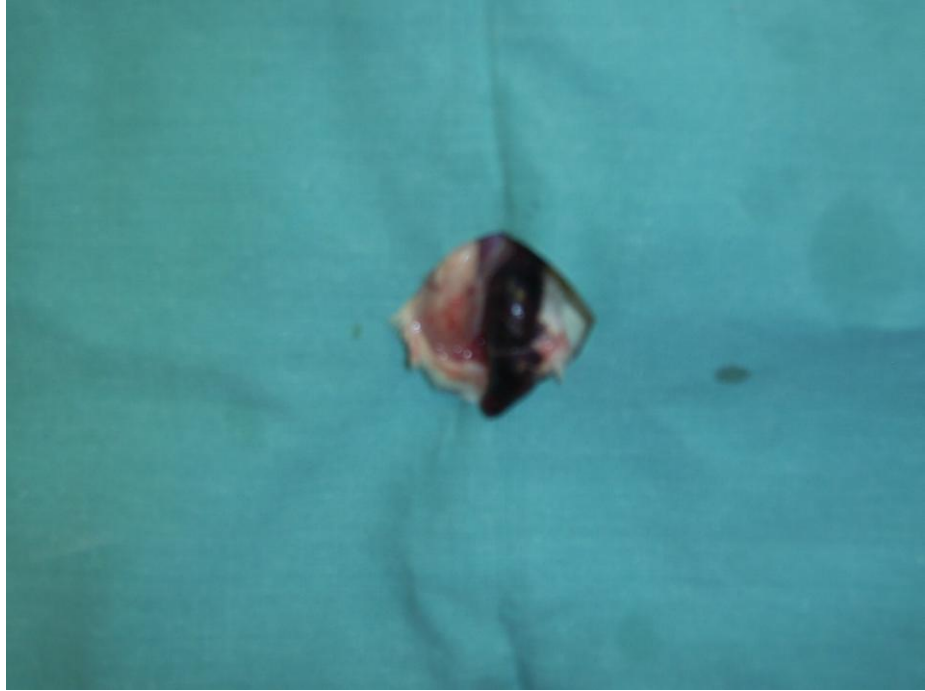
Şekil 4: 4 saat torsiyona maruz bırakılmış rat testisi



Şekil 5: 6 saat torsiyona maruz bırakılmış rat testisi



Şekil 6: 8 saat torsiyoona maruz bırakılmış rat testisi

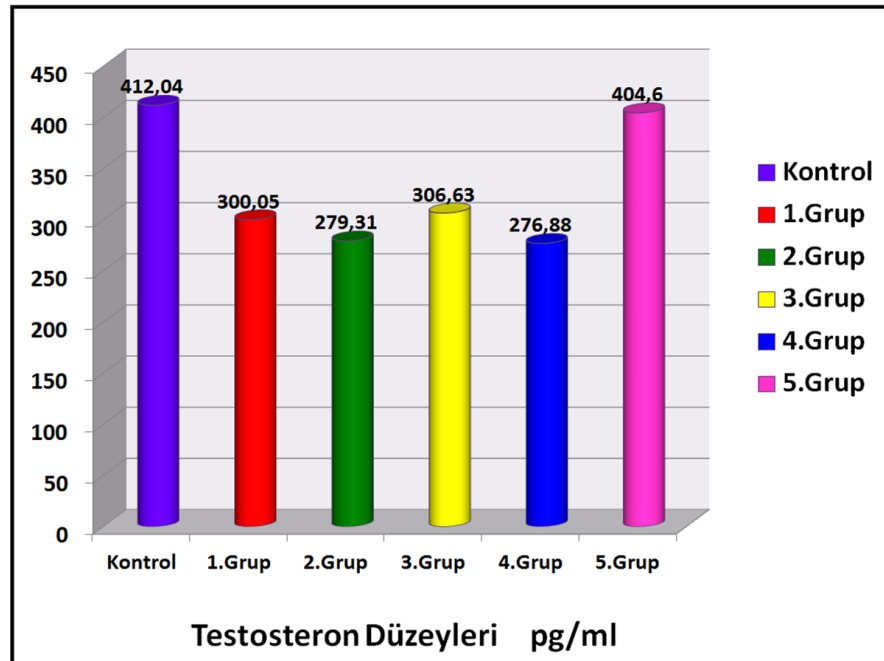


Şekil 7 : 24 saatlik torsiyoona maruz bırakılmış rat testisi

4. SONUÇLAR

Tablo 1 : Tüm gruplar için ortalama değerler

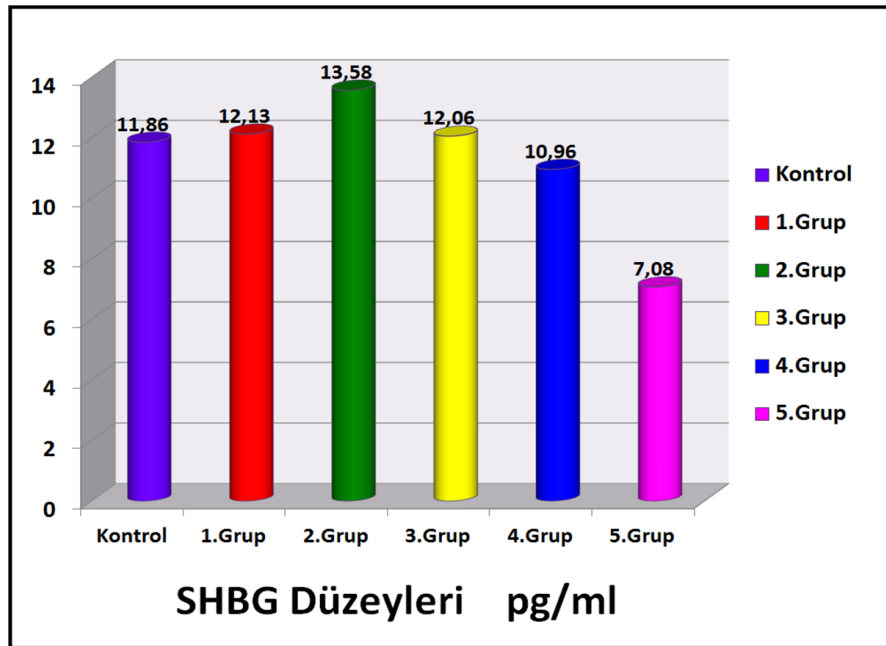
	Kontrol (1. grup)	2. saat (2. grup)	4. saat (3. grup)	6. saat (4. grup)	8. saat (5. grup)	24. saat (6. grup)
Testosteron pg/ml	412,04 ± 59,27	300,05 ± 37,21	279,31 ± 34,85	306,63 ± 68,53	276,88 ± 75,13	404,60 ± 46,68
SHBG pg/ml	11,86 ± 4,46	12,13 ± 2,38	13,58 ± 3,91	12,06 ± 4,97	10,96 ± 2,46	7,08 ± 0,91
Transferrin pg/ml	1408,42 ± 176,45	1077,48 ± 126,93	1077,19 ± 131,21	1171,31 ± 208,53	1019,90 ± 120,64	1127,14 ± 78,03



Grafik 1 : Tüm rat grupları için testosteron ortalama sütun grafiği

4.1. Testosteron düzeyleri

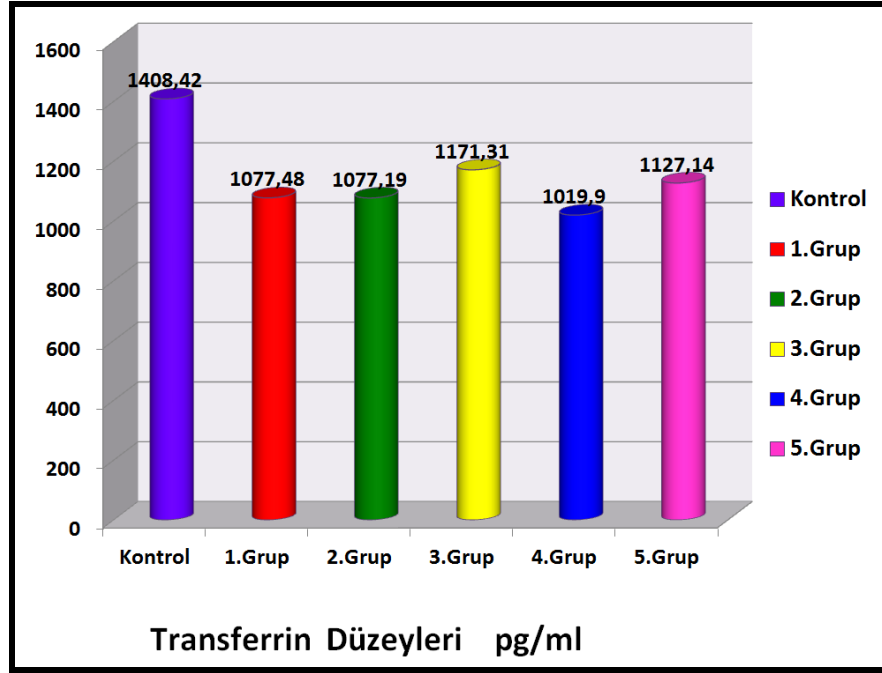
1 ve 2. grup arasında ($p= 0.018$), 1 ve 3. grup arasında ($p= 0.003$), 1 ve 4. grup arasında ($p= 0.029$), 1. ve 5. grup arasında ($p= 0.003$), 2 ve 6. grup arasında ($p= 0.031$), 3 ve 6. grup arasında ($p= 0.006$), 4 ve 6. grup arasında ($p= 0.050$), 5 ve 6. grup arasında ($p= 0.005$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.



Grafik 2 : Tüm rat grupları için SHBG ortalama sütun grafiği

4.2. SHBG düzeyleri

3. ve 6. gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmüştür ($p=0.031$).



Grafik 3 : Tüm rat grupları için transferin ortalama sütun grafiği

4.3.Transferrin düzeyleri

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada testis torsiyonunun farklı zamanlarında farklı testiküler hücre kaynaklı hormonların serum düzeyleri incelenmiş ve bu düzeylerin testiküler hasarlanma düzeyi ile ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Testis iskemisinin başlangıç derecesi büyük ölçüde süreye bağlıdır. Cerrahi detorsiyon reperfüzyona izin verir fakat testis hasarından iskemi / reperfüzyon hasarı sorumludur. ^(12, 13) Detorsiyon sonrası tunica albuginea' daki keside kanama olursa tipik olarak testis skrotumu onarır ve sadece açıkça nekroz olarak görünen yer kaldırılmış olur. Vakalardan %30 ila %50 si kurtarılmıştır.^{14,15}

Yapılan çalışmalarda testis açıkça nekrotik değilse orşiektomiden sonra testis korunmasından sonra fertilité prognozu daha iyidir. Semptomların uzun bir geçmişı olmasına rağmen bazen testis canlı kalabilir ve tam iskeminin nedeni mutlaka semptomların başlangıcı değildir.¹¹

Testosteron bir steroid hormondur ve testisin Leydig hücrelerinde yapılarak salgılanır. Bu hücrelerde depolanır ve üst merkezlerin kontrolü sonucu salınırlar. Kanda %98 oranında SHBG' e bağlı olarak %2 oranında serbest halde bulunur. ²⁵ Bu çalışmada testosteron düzeyleri değerlendirildiğinde 2, 3, 4 ve 5. gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir hormonal düşüş mevcuttur. Bu düşüş muhtemel zamanla artan Leydig hücre harabiyeti ile koreledir. 24 saatlik torsiyonda tekrardan artış gösteren hormon düzeyinin nedeni olarak hem tüm Leydig hücrelerinde gerçekleşen iskemik harabiyet hem de bu saatte tespit edilen düşük SHBG düzeyi olduğu düşünülmüştür. SHBG'deki düşüş göreceli olarak serumdaki serbest testosteron düzeyini arttırmıştır.

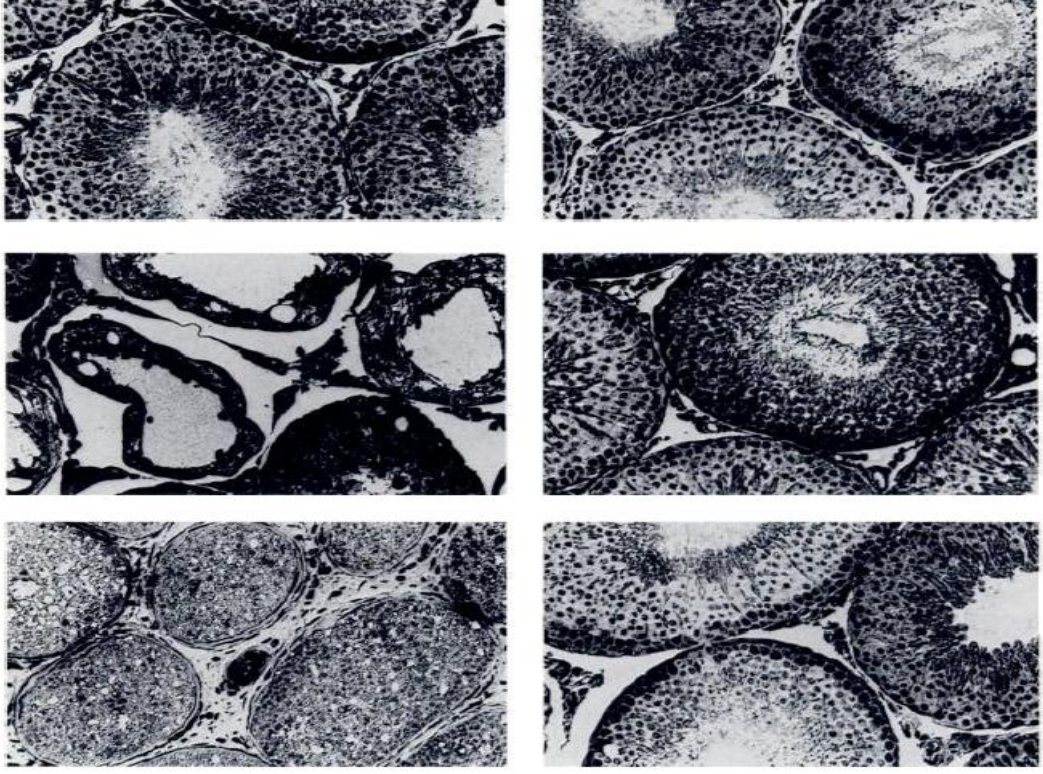
Sertoli hücre kaynaklı olarak üretilen glikoprotein yapıdaki SHBG düzeylerinin de bu çalışmada torsiyonla birlikte çok fazla

etkilenmediği görülmüştür. Sadece 24 saatlik torsiyon süresindeki düzeyinde anlamlı bir düşüş oluşmasına neden olmuştur. Bu hormon düzeylerindeki düşük seviyedeki değişkenlik Sertoli hücrelerinin iskemiye Leydig hücrelerinden daha dayanıklı olduğu bilgisini pekiştirmektedir.

1 saatlik 720 ° ' lik torsiyonun ipsilateral yetişkin rat testisi üzerinde önemli bir etkisi vardır. Testis ağırlıkları yaklaşık 1.5 ve DSP (günlük sperm üretimi) ' de önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Hem histopatolojik hem brüt incelemeler sayısal verilerle desteklenmiştir. Bu durumda sık sık değişmeyen giderek daha hasarlı bir testisin uzun periyodlu torsiyonla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmaların Harrison ve Smith 'in yaptığı çalışma raporlarıyla ^{16,17} Turner ve Brown' nın yaptığı çalışmalarla uyum içinde olduğu görülmüştür. ^{18,19} Hiçbir durumda ipsilateral torsiyon sonrası önemli bir kontralateral etki görülmemiştir. Bunu Turner ve Brown' nın çalışmaları ¹⁸⁻²⁰ ve önceki Ludwig ve arkadaşlarının ve Kogan' nın yaptığı çalışmalarda desteklemiştir. ^{21,22}

IPSI

CONTRA

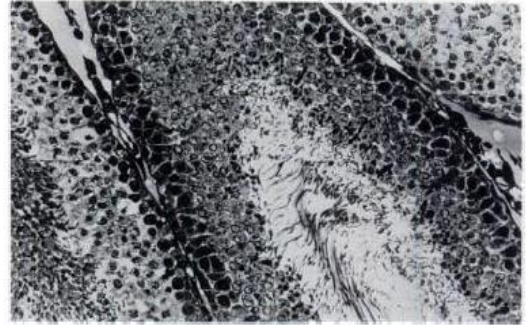
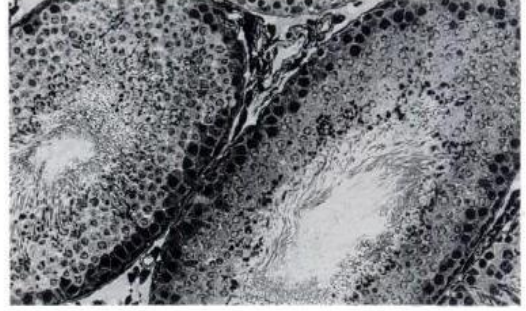
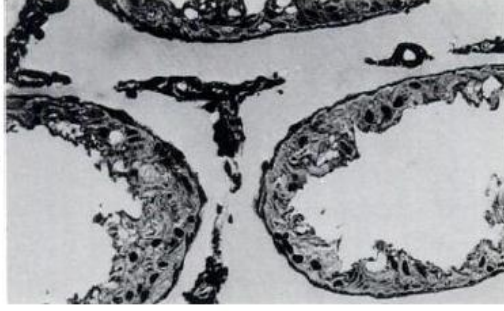


Şekil 8 : 1 ve 4 saatlik 720 ° lik torsiyondan sonra 30 günlük rat testislerinin histolojisi.

Şekil 9'da 1 ve 4 saatlik her iki torsiyonda da ipsilateral (IPSI) testis zarar görmüştür. Contralateral (CONTRA) testis etkilenmemiştir.

IPSI

CONTRA



Şekil 9 : 1 saatlik 720 ° lik torsiyondan sonra 60 günlük prepubertal ve yetişkin rat testis kesitlerinin histolojisi

Şekil 10 'da prepubertal ve yetişkin hayvanların ipsilateral testislerinde spermatogenezin iyileşmemesi açıktır. Kontralateral testisler ise etkilenmemiştir.

Yetişkin hayvanların DSP değerleri, torsiyon onarımından sonra 1 saatlik torsiyonlu ratların 2 ve 4 saatlik torsiyonlu ratlardan daha yüksek bulunmuştur. Brüt ve histolojik incelemeye maruz kalan testislerin, daha uzun periyodlu torsiyonla daha şiddetli yapısal hasara uğradığı gösterilmiştir. Bulgulara göre DSP, sezgilere aykırı görünen uzun periyodlu torsiyonla artmıştır. Öne sürülen 1 saatlik torsiyondan daha büyük zarara

uğrayan 2-4 saatlik torsiyona maruz kalmış testis kanalları, hasarlı organda " sperm tutucu " etkiye yol açmıştır. Sperm yakalama, tıkalı testis içinde tutulan spermden dolayı, DSP'de belirgin bir yükselmeye yol açacaktı. 60 günlük torsiyon sonrasında bu ' tuzak ' sperm başları uzun etkisi olmayan, kaçmış veya bozulmuş olabilir. Daha sonra laboratuvarlarda yapılan ek deneyler bu hipotezi desteklemiştir. 720° lik 2 ve 4 saatlik torsiyona tabi yetişkin rat testisleri, kalan organın rete testis bölgesini, 30 gün sonra ayrıca incelemek üzere kesitler alınmıştır. DSP testi, testislerin her bölümündeki yoğun sperm başlarının sayısını ölçmek için kullanılmıştır. Orantısız bir sperm sayısı (toplam spermin yaklaşık % 66 'sı) rete testis bölgesi içinde bulunmuştur, bu doku testlerinin sadece % 20' sini oluşturmaktadır. Kontrol testisler, toplam testiküler spermlerinin sadece %18 ' i, rete testis bölgesinde bulunmuştur.

Cosentino ve arkadaşlarının yanı sıra birçok araştırmacıda çalışmalarında prepubertal hayvanları kullanmıştır.²⁴⁻²⁶ Ancak bugüne kadar hiçbir çalışma, doğrudan prepubertal ve yetişkin testis üzerindeki testiküler torsiyon etkilerini karşılaştırmamıştır. Prepubertal testis ağırlıkları 1 saatlik torsiyondan sonraki 30 günde sham değerleri ve kontrolden önemli ölçüde azalmamıştır, uzun süreli torsiyonda dramatik olmayan onarımdan sonraki 60 günde ağırlık nihai olarak azalmıştır. Prepubertal DSP redüksiyon (azalması) , 720° ' lik 1 saatlik torsiyon, uzun süreli torsiyondan daha ağır bulunmamıştır. Bu verilerin aksine yetişkinlerde, 1 saatlik torsiyonda testis ağırlık kayıpları uzun periyodlu torsiyonda DSP gibi büyük bulunmuştur. Burada dikkat çeken şey, prepubertal hayvanlarda yetişkin hayvanlara göre 2 ve 4 saatlik torsiyonda ipsilateral testis ağırlıkları ilk torsiyonda büyük bir kısmının kaybolmasıdır. Bu prepubertal hayvanlarda extratubular dokularda orantılı olarak az miktarda olabileceği düşünülmüştür. Bu extratubular doku öyle görünüyor ki; yara

meydana geldiğinde gelişen bir süreç olmuştur, dolayısıyla daha fazla gelişimine tutukluk yaptığı öne sürülmüştür.

Smith ve Turner çalışmalarında, uzun süren testiküler iskemiden sonra kaybolan son hücre popülasyonlarını Leydig hücrelerinde gözlemiştir.^{17,18} 4 saatlik 720° 'lik torsiyona tabi testisler kabaca atrofik gözükmese rağmen, 30- 40 ng / ml 'lik testiküler venöz serum testosteron konsantrasyonlarının muhafaza edilmesi ilginçtir. 4 saatlik torsiyonlu hayvanlarda ipsilateral testiküler ven testosteron konsantrasyonları (ya yetişkin ya da prepubertal hayvanlarda) ön torsiyon değeri yaklaşık %15-20' dir. Bazı testis histolojisine göre testiküler interstisyumda belirgin Leydig hücre popülasyonları ortaya çıkar, aspermatogenik testislerde, bu hücreler muhtemelen testosteron kaynağıdır. Cosentino ve arkadaşları tarafından daha önce kaydedilen bir fenomende belirtildiği gibi bazı testislerde Leydig hücrelerinde belirgin bir çoğalma olduğu not edilmiştir.²⁵ Baker ve Turner' ın yaptığı çalışmalar bu kalan Leydig hücrelerinin lüteinize hormona yanıt olarak uyarılmış testosteron üretimi kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir.²⁷ Ayrıca, yapılan çalışmalarda prepubertal testisin yetişkin testisten daha kısa süreli torsiyonda daha dirençli olabileceği gözlenmiştir.

Daha öncede belirtildiği gibi, Cosentino ve arkadaşlarının yanı sıra Heindel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, prepubertal ratlarda tek taraflı torsiyonda bir kontralateral etki bildirmiştir.²³⁻²⁶ Yapılan çalışmalarda, yetişkin hayvanlarda kontralateral testiküler fonksiyon üzerindeki ipsilateral torsiyonda anlamlı etkiler bulunamamıştır, ama doğrudan karşılaştırmalı çalışmalar yetersiz kalmıştır. Turner' ın çalışma sonuçları yetişkinlerde, daha önceki bulguları desteklemiştir.^{18,20} ve torsiyon zamanının prepubertal hayvanlarda uzayabileceğini göstermiştir.

Anlamalı bir grupta, ipsilateral torsiyon sonrası negatif kontralateral etki görülmüştür ve bu 0 saat (kontrol) ve plasebo grubunda görülmüştür. 1 ve 4 saatlik torsiyondan sonra prepubertal hayvanlarda kontralateral testiküler ven testosteron konsantrasyonları görülmüştür ve bir şekilde azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prepubertal ratlarda kontralateral DSP değerleri, aslında plasebo üstünde yükselmiştir, değerler 1 saatlik torsiyondan sonraki 30 ve 60. güne aittir. 4 saatlik torsiyondan sonraki 60 günde de bu böyle bulunmuştur. Bu hayvanların torsiyon sonrası genel bir testis kompensatuar hipertrofi olduğunu iddia etmeye hazır olmasa da bu veriler böyle bir fenomen olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmalarda farklılıklar için olası bir açıklamada, önceki çalışmaların prepubertal hayvanlarda kontralateral hasar bulunmasında deneysel teknik ya da cerrahi bir yöntem yatıyor olabilmesidir. Önceki çalışmalar skrotal insizyon yoluyla yaygın olarak testis ameliyatı gerçekleştirmiştir. Özellikle küçük olan 35 günlük ratlarda, skrotal cerrahi yeterince yaygın bir ödem ve inflamasyona kontralateral testislerin neden olabileceğini düşündürmüştür. Eğer sahte prosedürler gerçek torsiyon deneyini her yönüyle taklit etmezse, bu olasılık tespit edilemeden geçilmiş olurdu. Tüm testis ameliyatları iatrojenik etkileri önlemek için, düşük abdominal insizyonlar aracılığıyla yapılmıştır.

Smith - Harrison ve Koontz 'a göre, testis torsiyon değişimlerinin yalnız torsiyon boyunca olmayacağını buna torsiyonun derecesinin de dahil olacağını göstermiştir.²⁸ Turner ve Brown' nın daha önceki çalışmalarında, testisin spermatogenetik fonksiyonunu yok etmek için 720° lik 1 saatlik torsiyonlu rat modelinde yeterli olmuştur, oysa aynı derecedeki yarım saatlik torsiyon yetersiz kalmıştır.¹⁹ Turner' ın önceki

raporlarına göre, 360°' lik torsiyonlu rat modelinin aynı sürede 720° lik torsiyonlu rat modelinden daha orta dereceli bir iskemik yanıt alındığı bildirilmiştir.¹⁸ Turner'a göre; 4 saat gerçekleşen spermatogenez ya da testis ağırlıkları üzerindeki önemli etkilerin 360° ' lik torsiyonda orta dereceli iskeminin indüklenmesi istenmektedir. Turner' ın çalışmasında 720° lik torsiyonda bilinen etki, şiddetli testis hasarıdır.^{18,20}

Prepubertal ve yetişkin ratlarda 360° ' lik 4 saatlik torsiyonlu testiste önemli etkilere neden olmuştur, bu aralıklı ya da orta dereceli torsiyonun klinik durumla ilgili bir bulgu olduğunu göstermiştir. Örneğin, indüklenmeyen ağır iskemili torsiyonda orşiopeksiden sonra testis fonksiyonu için iyi bir prognozla ilişkilendirilmiştir.

Yapılan son çalışmalarda çok merkezli testis torsiyonu, akut sendromlu hastaların %22.6 ' sında bulunmuştur.²⁶ Testis torsiyonu, vakaların %23-34' nde orşiektomiye yol açmıştır.^{27, 28} 12 saatten daha fazla süren semptomlarda ^{28, 29} ve yüksek yaştaki hastalarda orşiektomi için risk faktörleri bulunmuştur. ²⁷ 8 saatten daha fazla süren semptomlarda ise azalmış testis hacmine neden olduğu tespit edilmiştir. ³⁰ Yapılan bir çalışmada testis boyutu küçültme için risk faktörü doğrulanamamıştır. Bu durumda düşük bir testis hacmi 6 saatlik semptomlardan sonra etkilenen tarafta tespit edilmiş ve başka bir durumda normal testis hacmi 96 saatlik semptomlardan sonra tespit edilmiştir. Bazen akut skrotum diagnostik tanıyı talep ediyor. Ultrason duyarlılığı %57 ile %100 arasında değişiklik göstermiştir.^{28,31} Ultrason, incelenen hastaların %60'ında doğru tanı vermiştir ; ancak, hastaların %41' inin klinik tablo ve ultrason muayenesinden geçememesi nedeniyle testis torsiyonu kabul edilmiştir.

Deneyisel çalışmalara göre, kontralateral testis hasarı büyük olasılıkla iskemi reperfüzyon hasarı ile sonuçlanır.³² Görünüşe göre, tek taraflı torsiyon kontralateral testiste kan akımını azaltmıştır. Uzun süreli torsiyondan sonra testis korumasının etkilenen testiste orşiektomiyle kıyaslandığında, özellikle kontralateral testiste zararlı olduğu öne sürülmüştür.³² Ayrıca kontralateral testiste değişiklikler konjenital disgenezine neden olabileceği ileri sürülmüştür, çünkü hastaların %88 'inden fazlasında torsiyon zamanında patolojik histolojik bulgular kontralateral testiste tanımlanmıştır. ^{33,34} öte yandan, artan apoptozis tek taraflı testis torsiyonunu takiben kontralateral testiste tespit edilmiştir. ³⁵ Belli öneme sahip testis otoantibadileri testis torsiyonu sonrası tespit edilmiştir. ^{33, 36} Ayrıca doğurganlık potansiyeli her ne sebeple olursa olsun tek taraflı orşiektomiden sonra azaldığı ne sürülmüştür. ³⁷

Semen analizleri kuşkusuz testis torsiyonunun uzun vadeli sonuçlarını değerlendirmek için en iyi yöntemlerden biridir. FSH lmlerinin doğurganlık potansiyelinin belirlenmesinde yararlı olduğu ortaya çıkmıştır.³⁸ Serum FSH' ın testis hacmi ve sperm miktarı ile negatif bir ilişkisi vardır.³⁹ Buna karşılık, serum testosteron önemli bir testis hasarına rağmen normal bir seviyede kalabilmiştir. ^{40, 41}

nceki çalışmalara göre, doğurganlık tek taraflı testis torsiyonlu ve normal semen %13- 77 arasında rapor edilen hastalarda azalmıştır.^{31, 33} Ayrıca bir çalışmada, 17 hastanın (%35) hormonal analizlerine göre testis fonksiyon bozukluğu derecelendirilmiştir. Daha önce, semen analizi, orşiektomiden sonra testis korumasından daha iyi sonuçlar ortaya çıkarmıştır.⁴² Detorsiyonlu bazı hastalarda ameliyat öncesi oldukça ağrı hikayesi görülmüş ve birçok hastada korunan testiste hacim azalması izlenmiştir.

Sonuç olarak, artan uzun periyodlu 720°' lik torsiyonda tutulan testiste daha ciddi hasara yol açmıştır. Prepubertal hayvanlar yetişkin muadillerine göre, 1 saatlik kısa periyoddan sonra endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarını daha fazla korumuştur. İkincisi, kısa süreli torsiyondan sonra fonksiyonların yürüdüğüne delil görünmese de 60 gün sonra testisler incelenmiştir. Aslında, torsiyon onarımından sonra 30 gün ve torsiyon onarımı sonrası 60 günde genellikle kötü fonksiyon sergileyen torsiyonlu testislerde incelenmiştir. Bu hem yetişkin hem de prepubertal testis içinde geçerli olmuştur. Üçüncüsü, 4 saatlik 360° ' lik torsiyonda prepubertal veya erişkin testis ağırlıkları veya ekzokrin fonksiyonu üzerinde herhangi bir ölçülebilir etki görülebilmiştir.⁴³

Yetişkinlerde spermatogenesisin bozulması ve fertilitenin düşmesinin uzun dönem etkisi gözlenmiştir ve testis hasarıyla ilişkili mekanizmaların varlığı da gösterilmiştir. Aslında kontralateral testiste doğuştan varolan displasia spermatogenesisin disturbansını açıklayabilmiştir. Otoümmün cevaba katıldığı kabul edilen diğer mekanizmaların kan testis bariyerinin bozulmasını tetikleyerek antibadi karşıtı testis elementleri antibadi bilgilerin ikincil iskemi reperfüzyon hasarına yol açtığı gösterilmiştir.

Son olarak, teoride kontralateral testis damarlarının vazokonstriksiyon refleksinin sempatik sinirler tarafından oluştuğu önerilmiştir. Testis iskemisi şüphesiz testiküler atrofiye neden olsa da, testiküler atrofinin derecesi ve semptomların süresi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Görünüşe göre klinik durumlarda, belirtilerin başlamasına, dolaşımın tamamen tıkanması gerekli bir sebep değildir. Bu, 180° ' lik torsiyonlu ve 3 günlük ağrı hikayesi olan bir hastada uygun testis olarak gösterilmiştir. Bir miktar dolaşımın korunmasıyla hastaların %36' sında

ameliyat öncesi ultrasonografi ile yanlış tanı konulduğu tespit edilebilmiştir. Benzer şekilde son zamanlarda yapılan bir araştırmada, hastaların %26 'sında klinik testis torsiyonu olmasına rağmen, bir miktar intratestiküler dolaşım tespit edilmiştir. Atrofi derecesi, testiküler hacim ölçümleri, ameliyattan sonraki 1 ay da güvenilir bir şekilde belirlenememiş; ancak, bunun için 1,5 yıllık bir izlenim gerekli olduğu görülmüştür. Şiddetli kontrendikasyon kontralateral reperfüzyon hasarında, kontralateral testis hacmi takip edilen hastaların hiçbirinde azalmamıştır. ⁴³

7. ÖZET

TESTİS İSKEMİ REPERFÜZYON MODELİNDE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Klinik ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki testis torsiyonu, testiste dolaşım bozukluğuna neden olan, müdahalesinin geç yapılması veya yapılmaması halinde organın kaybına yol açabilen bir klinik tablodur. Genellikle cerrahi müdahalenin torsiyon meydana geldikten 6- 10 saat sonrasında yapılması geri dönüşümsüz hasara yol açtığı kabul edilir. Bu çalışmanın amacı cerrahi müdahalesi yapılmamış testis torsiyonunun farklı sürelerinde serum testiküler hormon düzeylerini tespit etmektir. Testiküler hormon düzeyleri ile senkronize testis hasarının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonrası tespit edilebilecek herhangi bir korelasyonun klinisyene cerrahi müdahale öncesi testisin canlılığını öngörmek ve uygulanacak cerrahi prosedürü seçmek konusunda yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada 36 adet prepubertal Wistar- Albino erkek rat kullanılmış ve ilk 6 rat kontrol grubu (1. Grup) olarak kullanılmıştır. Diğer ratlar 6' şarlı 5 gruba ayrılarak ratlarda skrotal kesiyi takiben sol testiste 720 derecelik saat yönünde torsiyon uygulanmış, takiben testis skrotuma fiks edilerek her gruptaki ratlar farklı sürelerde beklenmiş ve sırasıyla 2- 4- 6- 8- 24 saatlik torsiyonlar (sırasıyla 2. 3. 4. 5. ve 6. Gruplar) uygulanmıştır. Tüm ratlardan intrakardiyak kan aspirasyonu yapılmış, kanların serumları ayrılarak bu serumlarda, seks hormonu bağlayıcı globulin, transferrin ve testosteron düzeyleri çalışılmıştır.

Deney sonunda Transferrin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmazken, torsiyondan sonraki 4. ve 24.saatteki SHBG düzeylerinde anlamlı bir fark olduğu ve SHBG düzeylerinin düştüğü izlenmiştir. ($p<0.05$) Testosteron düzeyleri ise 2, 3, 4 ve 5. gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir hormonal düşüş mevcuttur. 6. Grupta ise testosteron düzeylerinin tekrar yükseldiği saptanmıştır.

Bu bulgular ışığında, spermatogenezin devamlılığı için şart olan Sertoli hücre bütünlüğünün erken evre testis torsiyonunda bozulmadığı ve spermatogenezin torsiyona rağmen devam etme potansiyeline sahip olabildiği söylenebilir. Ancak spermatogenez için olmazsa olmaz bir hormon olan testosteron eksikliği çevresel şartlar uygun olsa da spermatogenezi sekteye uğratmakta ve hasarlanma torsiyon süresinin uzaması ile kalıcı hale gelmektedir.

8.SUMMARY

TESTICULAR ISCHEMIA REPERFUSION MODEL EVALUATION OF BIOCHEMICAL PARAMETERS

Clinical and experimental data have shown that testicular torsion results in a spectrum of injuries dependent upon both the duration and degree of torsion. It is generally accepted that period of torsion exceeding 6- 10 hours will result in irreversible damage. The aim of this study was to determine serum testicular hormone levels in different durations of testicular torsion without surgical approach. Testicular hormone levels which synchronised with testicular damage can be useful to select surgical approach.

For this purposes, 36 pre-pubertal Wistar-Albino male rats were involved in this study. The first 6 rats were accepted as control group. Other rats were underwent 720 degrees testicular torsion and divided to 5 groups based on testicular torsion duration (2- 4- 6- 8- 24 hours: groups 2, 3, 4, 5, respectively). After intracardiac blood aspiration, bloods were centrifuged and serum samples were obtained. Sex hormone binding globulin (SHBG), transferrin and testosterone levels were determined in these samples.

When compared the groups, there were no statistical difference between groups in Transferrin levels. SHBG levels decreased at group 6 when compared to those at group 3 ($p < 0.05$). Serum

testosterone levels were lower at groups 2, 3, 4, 5 when compared to those at control group.

These data shown that integrity of Sertoli cells which are the main condition to maintain the spermatogenesis, were not affected by short duration of testicular torsion. But deficiency of testosterone impair the spermatogenesis and the damage can be irreversibl related to elongation of testicular torsion.

9. KAYNAKLAR

1. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens, *Endocr. Rev* 1987; 8 (1): 1–28.
2. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis *Front Horm Res. Frontiers of Hormone Research* 2009; 37: 123- 32.
3. Dabbs M, Dabbs JM . Heroes, rogues, and lovers: testosterone and behavior. New York: Mc Graw- Hill; 2000.
4. Grishkovskaya I., Avvakumov G.V., Sklenar G., Dales D., Hammond GL., and Muller YA. Crystal structure of human sex hormone-binding globulin: steroid transport by alaminin G- like domain, *EMBO J.* 2000; 19 (4): 504–512.
5. Avvakumov G. V, Grishkovskaya I, Muller Y. A. , and Hammond G. L. Resolution of the Human Sex Hormone-binding Globulin Dimer Interface and Evidence for Two Steroid- binding Sites per Homodimer, *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (37): 34453–34457.
6. Pasquali R. , Vicennati V. , Bertazzo D., Casimirri F. , Pascal G., Tortelli O., and Labate AM. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations inpremenopausal and postmenopausal women with different estrogen status, *Virgilio-Menopause- Health Group. Metabolism* 1997; 46: 5–9.
7. Artur C. Guyton, John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*; W.B. Saunders International edition; 1996.

8. Robert K.Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayers, Victor W. Rodwell. Harper's Biochemistry; Appleton&Lange, International edition; 1993.
9. Lindstedt G. , Lundberg P.A. , Lapidus L. , Lundgren H. , Bengtsson C. and Bjorntorp P. Low hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM 12-year follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. Diabetes 1991; 40(1):123-128.
10. Baseğmez FO. Endometrium kanserli hastalarda endojen seks steroidlerinin önemi, Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; 2005.
11. Crichton RR, Charleaux-Wauters M. Iron transport and storage. Eur. J. Biochem 1987; 164 (3): 485–506.
12. Yang F, Lum JB, McGill JR, Moore CM, Naylor SL, van Bragt PH, Baldwin WD, Bowman BH. Human transferrin: cDNA characterization and chromosomal localization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1984; 81 (9): 2752– 6.
13. Aisen, Phillip; Leibman, Adela; Zweier. Stoichiometric and Site Characteristics for Binding of Iron to Human Transferrin. Journal of Biological Chemistry 1978; 253 (6): 1930–193.
14. Dogra V, Bhatt S. Acute painful scrotum. Radiol Clin North Am. 2004; 42: 349– 63.

15. Seppo Taskinen, Mervi Taskinen, Risto Rintala. Testicular torsion: Orchiectomy or orchiopexy? *Journal of Pediatric Urology* 2008; 4,(3):210-213.
16. Cummings JM, Boullier JA, Sekhon D, et al. Adult testicular torsion. *J Urol.* 2002;167: 2109-10.
17. Flanigan RC, DeKernion JB, Persky L. Acute scrotal pain and swelling in children: a surgical emergency. *Urology* 1981; 17:51-3.
18. Shukla RB, Kelly DG, Daly L, Guiney EJ. Association of cold weather with testicular torsion. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6353): 1459- 60.
19. Romeoa C., Impellizzaria P., Arrigob T., Antonuccioa P., Valenziseb M., Mirabellib S., Borrutoa FA., Scalfaria G., Arenaa F., Lucab F. Late hormonal function after testicular torsion. *Journal of Pediatric Surgery* 2009; 45(2): 411-413.
20. Hutson JM. Undescended testis, torsion and varicocele. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (Eds.). *Pediatric surgery. vol.2, 5th ed.* St. Louis: Mosby-Year Book Inc. 1998; 1099-101.
21. Noseworthy J. Testicular torsion. In: Ashcraft KW (Ed.). *Pediatric surgery 3rd ed.* Philadelphia. W.B. Saunders Co. 2000; 674- 80.
22. Savaş ÇM. Çocuklarda Akut Skrotum SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7 (4) : 50-60.

23. Öber A. , İzzetoğlu G. , Histoloji 1.baskı, İzmir, Nobel yayın dağıtım 2006.
24. Campbell NA. ,Reece JB. , Biyoloji. Gündüz E. , Demirsoy A., Türkan İ. (Çev.) , 6. Basım, Ankara, Palme Yayıncılık.
25. Bohring C, Krause W. Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenic failure. *Andrologia* 1999;31: 137–141.
26. Kalfa N, Veyrac C, Lopez M, Lopez C, Maurel A, Kaselas C, et al. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol* 2007;177: 297- 301.
27. Mansbach JM, Forbes P, Peters C. Testicular torsion and risk factors for orchiectomy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 1167-71.
28. Dunne PJ, O' Loughlin BS. Testicular torsion: time is the enemy. *Aust N Z J Surg*.2000; 70: 441- 2.
29. Anderson JB, Williamson RCN. Testicular torsion in Bristol: a 25 year *Br J Surg* 1988; 75: 988- 92.
30. Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G. Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. *J Urol* 1980;124: 375- 8.
31. Schalamon J, Ainoedhofer H, Schleef J, Singer G, Haxhija EQ, Hollwarth ME. Management of acute scrotum in childrend the impact of Doppler ultrasound. *J Pediatr Surg* 2006;41: 1377- 80.

32. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia/reperfusion injury. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 199- 210.
33. Hagen P, Buchholz MM, Eigenmann J, Bandhauer K. Testicular dysplasia causing disturbance of spermiogenesis in patients with unilateral torsion of the testis. *Urol Int* 1992; 49: 154- 7.
34. Dominguez C, Martinez Verduch M, Estornell F, Garcia F, Hernandez M, Garcia-Ibarra F. Histological study in contralateral testis of prepubertal children following unilateral testicular torsion. *Eur Urol* 1994; 26: 160- 3.
35. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. *J Urol* 1988; 160: 1158- 60.
36. Sinisi AA, Di Finizio B, Lettieri F, Pasquali D, Scurini C, De Bellis A, et al. Late gonadal function and autoimmunization in familial testicular torsion. *Arch Androl* 1993; 30: 147- 52.
37. Ferreira U, Netto Jr NR, Esteves SC, Rivero MA, Schirren C. Comparative study of the fertility potential of men with only one testis. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 255- 9.
38. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schonfeld V, Nordsiek- Mengede A, Kliesch S, Schuring AN, et al. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *Fertil Steril* 2006; 86: 339- 47.

39. Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, Kurokawa S, Sasaki S, Kohri K. Assessment of serum follicle-stimulating hormone level and testicular volume for prediction of paternity potential in pubertal boys who underwent bilateral orchiopexy in childhood. *J Urol* 2006; 175: 2290- 4.
40. Cicognani A, Cacciari E, Pasini A, Burnelli R, De lasio R, Pirazzoli P, et al. Low serum inhibin B levels as a marker of testicular damage after treatment for a childhood malignancy. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 103- 7.
41. Taskinen S, Hovatta O, Wikstrom S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. *J Urol* 1996; 156: 82- 4.
42. Anderson MJ, Dunn JK, Lipschultz LI, Coburn M. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. *J Urol* 1992; 147: 1545- 50.
43. Elmore J. Becker, JR and Terry T. Turner. Endocrine and Exocrine Effects of Testicular Torsion in the Prepubertal and Adult Rat. *J Andrology* 1995; 16 (4): 342-51.

10. EKLER

	T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı	R.Ş./R.Ş./2010
SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/422- 9365 KONU :		
Sayın Doç.Dr.Neslihan BUKAN Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi		
Daha önce onay alan, G.Ü.ET-09.081 kod numaralı "<i>Testis torsiyonu kliniğinin değerlendirilmesinde sertoli ve leydig hücrelerden salınan hormonlar yardımcı olabilir mi? Cerrahi müdahale yapılmamış testis torsiyonunun değişik evrelerinde testis kökenli hormonların serum düzeyleriyle testis morfolojisinin korelasyonunun değerlendirilmesi</i>" adlı çalışmanız hakkında vermiş olduğunuz 01.06.2010 tarihli dilekçeniz incelenmiş olup, araştırma ile ilgili yürütücü değişikliği ve araştırmaya dahil edilmesi istenilenYük.Lisans Öğr.Gökçen KOLSAL hakkındaki talebiniz Başkanlığımızca uygun görülmüştür.		
Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.		
 Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı		
Gazi Ünl.Rektörlüğü,06500 Teknikokullar ANKARA-Tel: 0 (312) 202 20 57 Fax: 202 20 63		

11. TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgisi, sevgisi, ilgi ve alakası ile her zaman yanımda olan ve bana olan güveni ile her daim beni cesaretlendiren değerli tez danışmanım, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Neslihan BUKAN' a;

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU' na;

Tez çalışmamda destekte bulunan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Prof. Dr. Billur Demiroğulları' na ;

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Doç. Dr. Onur ÖZEN ve Doç.Dr. Gülşen EKİNGEN YILDIZ'a;

Tez çalışmam boyunca değerli bilgilerinden yararlandığım, beraber çalışma fırsatı bulmaktan onur duyduğum sevgili Dr. Arzu (DEMİRTOLA) PAMPAL ve Araş. Gör. Ümmügülsüm YILDIZ' a;

Tez çalışmam boyunca ihtiyaç duyduğum her anda yardıma hazır olan ve güler yüzü ile beni mutlu eden sevgili arkadaşım Seher YÜKSEL'e;

Tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan çalışma arkadaşım sevgili Meryem GÜNEŞ ' e

Yüksek lisans eğitimim boyunca tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve güzel anılarımız olan Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans ve doktora eğitimini tamamlamış ve halen eğitimine devam etmekte olan değerli arkadaşlarıma;

Beni yetiştiren, her zaman sevgileriyle beni saran, en büyük manevi desteğim sevgili annem Mehtap KOLSAL, babam Yusuf Ziya KOLSAL, abim Gökhan KOLSAL'a,

teşekkürlerimi bir borç bilirim.

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gökçen
Soyadı : KOLSAL
Doğum Yeri ve Yılı : ANKARA-17/09/1984

Eğitim Durumu

2009 ~ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
Tıbbi Biyokimya Abd

2002 ~ 2007 Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
Lisans

1998 ~ 2002 Ankara Özel Evrensel Lise, Ankara (Yabancı Dil Ağırlıklı)

Yabancı Dil : İngilizce

Projeler-tez çalışması

2010-Devam: Testis İskemi Reperfüzyon Modelinde Biyokimyasal
Parametrelerin Değerlendirilmesi

Seminerler

2008 Gıda ve Su Kaynaklı Enfeksiyon Etkenleri Eğitim Modülü

2008 Adli Tıp Sempozyumu

Sertifikalar

21-29 Aralık 2009 Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları
Uygulama Ve Etik Kursu VII Katılım Sertifikası