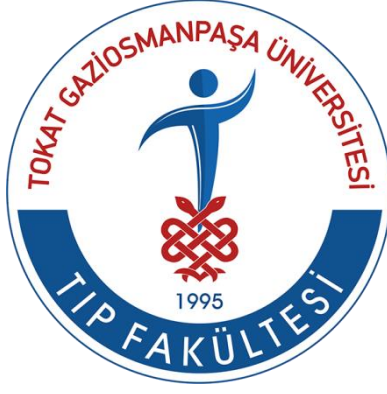




**T.C.**

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TORSİYON MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA  
PANCAR SUYUNUN (BETA VULGARİS) TESTİS DOKUSU ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Emre ALKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2021**



**T.C.**

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TORSİYON MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA  
PANCAR SUYUNUN (BETA VULGARİS) TESTİS DOKUSU ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Emre ALKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr.Nihat ULUOCAK**

**TOKAT**

**2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma olanağı bulduğum, eğitimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda desteklerini hissettiğim Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri, hocalarım Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ'a, Prof. Dr. Fikret ERDEMİR'e, Prof. Dr. Nihat ULUOCAK'a, Prof. Dr. Doğan ATILGAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Engin KÖLÜKÇÜ'ye, uzmanlık eğitimi sırasında beraber çalışmaktan onur duyduğum arkadaşlarım Dr. Salih Rahman CEYLAN'a, Dr. Muhammed Ali ESER'e, Dr.Fatih MUTLUŞAHİN'e ve Dr.Hatice ZOROĞLU'na, tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına ve son olarak desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Testis torsiyonu; spermatik kordun kendi ekseninde dönmesi sonucu testis ve eklentilerinin kan akımının bozulması olarak tanımlanan acil üropatolojidir. Çalışmamızda, testiküler torsiyon modeli oluşturulan ratlarda detorsiyon sonrası ortaya çıkan iskemi reperfüzyon hasarına karşı pancar suyunun koruyucu etkinliğinin analiz edilmesi hedeflenmiştir.

**Materyal ve Metod:** Toplam 24 adet Albino-Wistar cinsi erkek sıçan üç gruba randomize edildi. Grup 1, kontrol grubu olarak belirlendi. Grup 2 iskemi reperfüzyon grubu olarak belirlendi. Grup 2'deki ratlara önce testis torsiyonu uygulandı sonrasında testiküler detorsiyon yapılarak iskemi reperfüzyon hasarı değerlendirildi. Grup 3 ise tedavi grubu olarak belirlendi. Grup 3'deki ratlara Grup 2'dekilere benzer prosedürler uygulandı. Grup 3'deki ratlara ilave olarak işlem öncesi 28 gün boyunca pancar suyu verildi. Deney sonunda tüm ratlara orşiektomi uygulanarak kan örnekleri alındı. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz(GSH-Px) ve malondialdehid (MDA) seviyeleri kan örneklerinden spektrofotometrik olarak incelendi. Doku hasarının şiddetini belirlemek amacı ile testis doku örneklerinin direk mikroskopik incelemesinde Johnsen skorları değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 2'deki ratlarda MDA değeri  $9,66 \pm 0,65$  nmol/mL olarak hesaplandı. Bu değer diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0,001$ ). Grup 3'deki ratlarda ölçülen antioksidan enzim düzeylerine bakıldığında ise SOD ve GSH-Px sırası ile  $6,34 \pm 0,72$  U/L ve  $762,25 \pm 93,68$  U/L olarak hesaplandı. Bu değerler Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olarak not edildi ( $p = 0,018$ ,  $p < 0,001$  sırasıyla). Histopatolojik analizlerde Johnsen skoru en düşük Grup 2'de kayıtlı edildi ( $p < 0,001$ ). Bu değer Grup 3'de  $8,13 \pm 0,64$  olarak hesaplandı ve Grup 2'ye göre Johnsen skora sisteminde anlamlı derecede düzelme olduğu gözlemlendi ( $p = 0,042$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda testis iskemi reperfüzyon hasarına karşı pancar suyu uygulamasının koruyucu etkinliğinin olduğu gerek histopatolojik gerekse de biyokimyasal olarak ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimer:** Pancar Suyu, iskemi-reperfüzyon hasarı, testis torsiyonu, tedavi

## ABSTRACT

**Objective:** Testicular torsion; It is an emergency uropathology defined as the deterioration of the blood flow of the testis and its appendages as a result of the rotation of the spermatic cord around its axis. In our study, it was aimed to analyze the protective efficacy of beetroot juice against ischemia-reperfusion injury after detorsion in rats with testicular torsion model.

**Materials and methods:** A total of 24 male Albino-Wistar rats were randomized into three groups. Group 1 was determined as the control group. Group 2 was determined as the ischemia-reperfusion group. Testicular torsion was applied to the rats in Group 2 first, and then ischemia-reperfusion injury was evaluated by performing testicular detorsion. Group 3 was determined as the treatment group. Procedures similar to those in Group 2 were applied to the rats in Group 3. In addition to the rats in Group 3, beetroot juice was given for 28 days before the procedure. At the end of the experiment, all rats underwent orchietomy and blood samples were taken. Superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and malondialdehyde (MDA) levels were analyzed spectrophotometrically from blood samples. In order to determine the severity of tissue damage, Johnsen scores were evaluated in direct microscopic examination of testicular tissue samples.

**Results:** MDA value in rats in group 2 was calculated as  $9.66 \pm 0.65$  nmol/mL. It was observed that this value was significantly higher than the other groups ( $p < 0.001$ ). When the antioxidant

enzyme levels measured in the rats in Group 3 were examined, SOD and GSH-Px were calculated as  $6.34 \pm 0.72$  U/L and  $762.25 \pm 93.68$  U/L, respectively. These values were noted as significantly higher than Group 2 ( $p=0.018$ ,  $p<0.001$ , respectively). In the histopathological analysis, the lowest Johnsen score was recorded in Group 2 ( $p<0.001$ ). This value was calculated as  $8.13 \pm 0.64$  in Group 3 and a significant improvement was observed in the Johnsen scoring system compared to Group 2 ( $p=0.042$ )

**Conclusions:** In our study, it has been demonstrated both histopathologically and biochemically that the application of beetroot juice has a protective effect against testicular ischemia-reperfusion injury.

**Keywords:** Beetroot juice, Ischemia reperfusion injury, testicular torsion, treatment

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                                     | iii  |
| ÖZET .....                                                                         | iv   |
| ABSTRACT .....                                                                     | v    |
| KISALTMALAR .....                                                                  | ix   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                              | xi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                              | xii  |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                                              | xiii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                              | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                                              | 2    |
| 2.1.Testis Anatomisi.....                                                          | 2    |
| 2.1.1.Testisin Arteriyel Yapısı .....                                              | 3    |
| 2.1.2.Testisin Venöz Yapısı .....                                                  | 4    |
| 2.1.3.Testisin Lenfatikleri .....                                                  | 5    |
| 2.1.4.Testis İnnervasyonu.....                                                     | 5    |
| 2.2.Testis Embriyolojisi .....                                                     | 5    |
| 2.2.1.Gonadlar .....                                                               | 5    |
| 2.2.2.Testis .....                                                                 | 6    |
| 2.2.3.Testisin İnışı .....                                                         | 7    |
| 2.3.Testis Histolojisi.....                                                        | 8    |
| 2.3.1.İnterstisyel Doku .....                                                      | 8    |
| 2.3.2.Seminifer Tübüller .....                                                     | 9    |
| 2.4.Testis Torsiyonu.....                                                          | 10   |
| 2.4.1.Ekstravajinal torsiyon.....                                                  | 10   |
| 2.4.2.İntravajinal torsiyon .....                                                  | 11   |
| 2.4.3.Testis eklerinin torsiyonu (Appendiks testis ve epididim torsiyonları) ..... | 11   |
| 2.4.5.Klinik Bulgular.....                                                         | 12   |
| 2.4.6.Tanı.....                                                                    | 13   |
| 2.4.7.Ayırıcı tanı.....                                                            | 13   |
| 2.4.8.Tedavi.....                                                                  | 14   |
| 2.4.9.Prognoz.....                                                                 | 14   |
| 2.5.İskemi ve Reperfüzyon .....                                                    | 14   |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| 2.5.1.İskemi .....                          | 14 |
| 2.5.2.Reperfüzyon.....                      | 15 |
| 2.6.Kırmızı Pancar (Beta vulgaris L.) ..... | 18 |
| 3.MATERYAL VE METOD .....                   | 19 |
| 3.1.Hayvan seçimi ve Cerrahi İşlemler ..... | 19 |
| 3.2.Histopatolojik analizler .....          | 20 |
| 3.3.Biyokimyasal analizler .....            | 21 |
| 3.4.İstatistiksel Yöntem.....               | 22 |
| 4.BULGULAR .....                            | 22 |
| 5.TARTIŞMA .....                            | 31 |
| 6.SONUÇ .....                               | 36 |
| 7.KAYNAKLAR.....                            | 37 |

## KISALTMALAR

A.: Arter

ATP: Adenozintrifosfat

B6: Pridoksin

Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum iyonu

CGRP: Kalsitonin genle ilişkili peptid

<sup>0</sup>C: Derece santigrat

DNA: Deoksiribonükleik asit

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

FGF: Fibroblast growth faktörü

FSH: Folikül stimüle edici hormon

Gr: Gram

GSH: Glutasyon

GSSG: Okside glutasyon

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: Karbonik asit

ICAM: İntersellüler adezyon molekülü

IL: İnterlökin

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz

İ.p.: İntraperitoneal

K: Potasyum

Kg: Kilogram

L: Lomber

LH: Luteinizan hormon

MDA: Malondialdehit

Mg: Miligram  
Ml: Mililitre  
MPO: Primer lizozomal granül  
Na: Sodyum  
NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat  
NBT: Nitrobluetetrazolium  
NDEA: N-nitrosodietilamin  
Nm: Nanometre  
Nmol: Nanomol  
nNOS: Nöronal nitrik oksit sentetaz  
NO: Nitrik oksit  
O<sub>2</sub>: Oksijen  
O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Süperoksit radikali  
ONOO<sup>-</sup>: Peroksinitrit  
pH: Power of hidrojen  
PMNL: Polimorfonükleer lökosit  
RNA: Ribonükleik asit  
RNT: Reaktif nitrojen türevleri  
ROT: Reaktif oksijen türevler  
SOD: Süperoksit dismutaz  
SOR: Serbest oksijen radikali  
T: Torakal  
TGF: Transformal growth faktörü  
TNF: Tümör nekroz faktör  
U: Ünite  
USG: Ultrasonografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil                                                            | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Testis, epididim ve duktus deferens                           | 3     |
| 2. Testisin embriyolojik gelişimi                                | 6     |
| 3. Testisin skrotuma iniş aşamaları                              | 8     |
| 4. Seminifer tübül duvarındaki spermatogenetik hücreler          | 9     |
| 5. Gruplar arası MDA (malondialdehit) ölçümü                     | 23    |
| 6. Gruplar arası SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesi ölçümü     | 24    |
| 7. Gruplar arası GSH-Px (glutatyon peroksidaz) aktivitesi ölçümü | 25    |
| 8. Johson Skorun Gruplara Göre Dağılımı                          | 27    |
| 9. Grup 1'deki ratların histopatolojik analizi                   | 28    |
| 10. Grup 2'deki ratların histopatolojik analizi                  | 29    |
| 11. Grup 3'deki ratların histopatolojik analizi                  | 30    |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| Tablo                                                     | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| 1.Kırmızı Pancarın 100 Gramındaki Enerji ve Besin Öğeleri | 18    |
| 2. Biyokimya Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı           | 26    |
| 3. Patoloji Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı            | 26    |



## RESİMLER DİZİNİ

| Resim                                                                         | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Anestezi altında orşiektomi öncesi testis torsiyonu oluşturulan rat modeli | 20    |



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Testis torsiyonu; spermatik kordun kendi eksenini etrafında dönmesi sonucu testis ve eklentilerinin kan akımının bozulması olarak tanımlanmaktadır. Olguların geç tanı alması veya tedavi algoritmalarının doğru yönetilememesi organ kaybı ile sonuçlanmaktadır. Testiste ağrı, kızarıklık ve ödem ile karşımıza çıkan akut skrotumun en önemli nedeni olarak gösterilen bu acil üropatolojiler her yaş aralığında görülebilmeye rağmen yenidoğan ve postpubertal dönemde daha sık karşımıza çıkmaktadırlar. Geçmiş yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarda sunulan veriler ışığında 25 yaş altı erkeklerde testis torsiyonunun yıllık insidansının 1/4000 olduğu öngörülmektedir(1).

Kan akımının bozulması hızlı bir şekilde iskemiye yol açar ve iskemi sırasında oksijen ( $O_2$ ) miktarının metabolik ihtiyaçlara oranla düşük seviyede olması, hücresel enerji depolarındaki azalma ve toksik metabolitlerin birikimine bağlı olarak hücre kaybı izlenmektedir. Kan akımının tekrar başlaması sonucu iskemik dokuda akut dönemde iyileşme olması beklenirken paradoksal olarak iskemi reperfüzyon hasarı başlamaktadır. Bu hasarın asidoz, sistemik şok ve subendotelyal hemorajik nekrozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Reperfüzyon aşamasında reaktif oksijen radikallerinde ciddi düzeyde artış olmaktadır. Bu serbest radikaller hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonu yoluyla membran geçirgenliğinde artışa veya membran bütünlüğünde bozulmaya neden olurken ayrıca, proteinlerin, enzimlerin ve buna bağlı olarak da DNA hasarının görülmesine neden olmaktadır. Antioksidanlar ise düşük konsantrasyonlarda okside edilebilen ve diğer bir substratın oksidasyonunu azaltan veya engelleyen maddeler olarak tanımlanmakta olup, bu hasarın azaltılmasında veya önlenmesinde kritik görevler almaktadırlar(2,3).

Pancar suyu(Beta vulgaris); betalain (betasiyaninler ve betaksantin) pigmentleri kaynağıdır. Yaşadığımız yüzyılda hayvan modelleri üzerinde yapılan gerek in vitro gerekse de in vivo çalışmalarda pancar suyunun antifibrotik, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri ortaya konulmuştur. Antifibrotik aktivitesinde TGF-beta ( $TGF-\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü (bFGF) sitokinler önemli rol oynamaktadır. Öte yandan pancar suyunun antiinflamatuvar özelliğinin TGF-alfa ( $TNF-\alpha$ ) gibi birçok proinflamatuvar sitokinleri azaltmasına, antioksidan özelliğinin ise oksidatif stresin modülasyonuna bağlı olduğu önceki yıllarda yapılan bilimsel yayınlarda ortaya konulmuştur(4,5). Bununla birlikte testiküler doku üzerinde geçmiş dönemlerde pancar suyu ile ilgili bilimsel data bulunmamaktadır. Bu deneysel çalışmamızda

testis torsiyonu ardından tedavi amacı ile uygulanan testis detorsiyonu sonrası, paradoksal olarak ortaya çıkan reperfüzyon hasarına karşı pancar suyunun antioksidan özellikleri göz önüne alınarak olası koruyucu etkilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

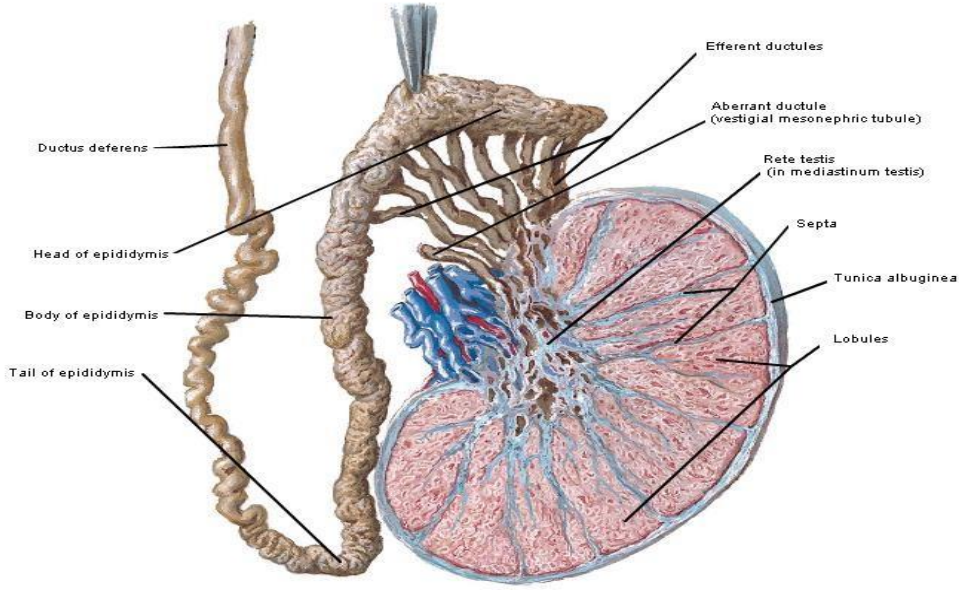
### **2.1.Testis Anatomisi**

Testisler; skrotal yerleşimli, ovoid şekilli yaklaşık 4-5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2,5 cm derinliğinde, ortalama olarak 30 cc hacme sahiptir. Sol testis, sağ testisten 1 cm daha aşağıda yerleşimlidir(6). Testisler 3 tabakadan oluşmuş olan sert bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsülün en dışında tunika vajinalisin visseral yaprağı, ortasında mevcut kollajen ve düz kas elemanlarıyla kasılma özelliğine sahip olan tunika albuginea ve en içte tunika vasküloza yer alır(7, 8).

Epididim, testisin posterolateralinde yer almaktadır. Alt bölümde tunika albuginea mediastinum testisi oluşturmak için damarların ve duktusların testiküler kapsülü geçtiği noktada içeri uzanır. Septa radiata mediastenden tunika albugineanın iç yüzüne yaklaşık 200 ila 300 arasında değişen sayıda koni şekilli lobülleri oluşturmak için yapışmaktadır(9). Rete testisten, çıkan yaklaşık 12 ila 20 adet duktuli efferentes epididim başına girer. Her bir lobülden gelen duktus tek bir epididim duktusuna drene olur. Bu kanalın, çapı ve kalınlığı giderek artarak yaklaşık 6 m uzunluğa ulaşır. Bunun sonunda duktus deferens oluşur (10).

Testisin yaklaşık %85-90'ını seminifer tübüller oluşturur. Seminifer tübüllerin içerisinde sertoli hücreleri ve germinal hücreler bulunur. Sertoli hücreleri, sıkı bağlarla birbirine bağlı, seminifer tübül bazal membranına yerleşimli, bölünemeyen hücrelerdir. Kan-testis bariyerini miyoid hücrelerle beraber oluştururlar. Bu bariyer immun sistem ile spermatogenetik hücreler arasına girer ve immünolojik infertiliteyi önler. Sertoli hücreleri bir yandan gelişmekte olan germ hücrelerini beslerken diğer yandan yabancı artıkları fagosit eder. Ayrıca inhibin, androjen bağlayıcı protein üretir. Androjen ve östrojen katabolizmasını sağlar, FSH reseptörleri taşır (11).

## Testis, Epididymis and Ductus Deferens Frontal Section



Şekil-1. Testis, epididim ve duktus deferens (12)

### 2.1.1. Testisin Arteryel Yapısı

Testis parankimi insanda dakikada 100 mg doku için yaklaşık 9 ml kan ile beslenir (13). Testisler başlıca üç ana arteryel yapı tarafından kanlanmaktadır. Bu yapılar testiküler arter (internal spermatik arter), kremasterik arter (eksternal spermatik arter) ve vazal (deferensiyel arter) arterdir. Testiküler arterler ana arterdir ve testis kan akımının yaklaşık 2/3 ünü sağlarlar. Aorta ön yüzünden ve renal arterin yaklaşık 2-3 cm altından çıkıp retroperitonda internal inguinal ringe ulaşana kadar yol alırlar. İnternal ring seviyesinde damarlar, ilioinguinal sinir genitofemoral sinirin genital dalı, vas deferens ve kremasterik arter ile buluşurlar. Testiküler arter, testise girdiğinde inferior testiküler arter, internal arter ve epididimis başına giden kapital arter olmak üzere üç ayrı dala ayrılır. Bu dallanmanın seviyesi olguların yaklaşık %31 ila %88'inde inguinal kanal içinde oluşmaktadır(14). Kremasterik arter testis kan akımının yaklaşık %15-20'sini sağlar. Esas olarak tunika vajinalisi beslemektedir. İnternal inguinal ring içinde a. iliaka eksterna'nın dalı olan a.epigastrika inferior'dan ayrılır. Testiküler mediastinumda deferensiyel arterlerle ve internal spermatik arter ile anastomoz yaparak

tunica vaginalis üzerinde sonlanır. Vazal arter ise testis kan akımının 1/6'ini sağlar, A.iliaka interna'nın uç dalı olan A. vezikalis superior veya inferior'dan çıkar, epididimisin globus minor'unu ve vaz deferens besler, internal spermatik arter ile testise yakın yerde anastomoz yapar. İnternal spermatik arter bağlanırsa kremasterik arterin de katkısıyla testis kan akımını arttırarak düzeni sağlar. Ana damar testiküler arter olmasına karşın, vazal kremasterik ve epididimal arterlerle testiküler arter arasında çok sayıda anastomoz görülebilmektedir(15,16).

### **2.1.2.Testisin Venöz Yapısı**

Testislerin venöz drenajı internal spermatik (testiküler) ven, vazal (deferensiyel) ven, kremasterik (eksternal spermatik) ven ve gubernakuler ven ile sağlanmaktadır (17,18). İnternal spermatik (testiküler) ven, internal spermatik artere eşlik eder. Sağda vena cava inferiora oblik, solda renal vene dik olarak dökülür. Kremasterik ven, spermatik kordun arkasında seyrederek, Eksternal inguinal ring düzeyinde inferior epigastrik venler ve pudental venler yoluyla eksternal iliak vene dökülür. Deferensiyel (vazal) ven, vaz deferens ile seyrederek, süperior-inferiorvezikal venler yoluyla internal iliak vene drene olur. Gubernakular ven, eksternal pudental ven, safen ven yoluyla eksternal iliak vene dökülür(19,20-22).

Testis ve epididimden kaynaklanan venler, mediastinumdan çıktıktan sonra testiküler arter komşuluğunda ve duktus deferens önünde 8-12 venden oluşan bir şebeke halinde serbest anastomoz yaparlar. 3 ayrı ven grubu pleksus panpiniformisi oluşturur(23).

Skrotum ve epididimin venöz dönüşünü sağlayan kremasterik pleksus ve vazal ven sistemi ile panpiniform pleksus, inguinal ring hizasında anastomoz oluştururlar. Anastomoz yapan bu pleksuslar daha yukarıda gonadal veni oluştururlar. Böylece deferansiyel ve kremasterik venöz yapılar, testiküler venin ligasyonu halinde kollateral dolaşım ağı oluştururlar(17,20).

### **2.1.3.Testisin Lenfatikleri**

Testis lenfatikleri, seminifer tübüller çevresinde lenfatik kapillerlerle interlobüler septadan başlar. Spermatik kordu takip ederek paraaortik, perikaval ve interaortokaval lenf d   mlerine açılırlar(24).

### **2.1.4.Testis İnnervasyonu**

Testisin innervasyonu splanknik ve torasik sinirlerin çıktıkları T5-T12 seviyesinden sağlanır. Ayrıca genitofemoral sinirin genital dalı (L1-L2) inguinal kanala internal inguinal halkadan girerek kremasterik kası innerve etmektedir. İlioinguinal sinir krsta iliaka anterior süperior medialinde eksternal ve internal oblik kaslar arasından çıkmaktadır. Eksternal oblik fasya altında seyrederek ve daha sonra kanala girerek, en sonunda dış inguinal halkadan çıkmaktadır. İlioinguinal sinir skrotum'un üst kısmını, penis kökünün derisini ve uyluğun üst medial b l m n n  innerve etmektedir(23,25).

## **2.2.Testis Embriyolojisi**

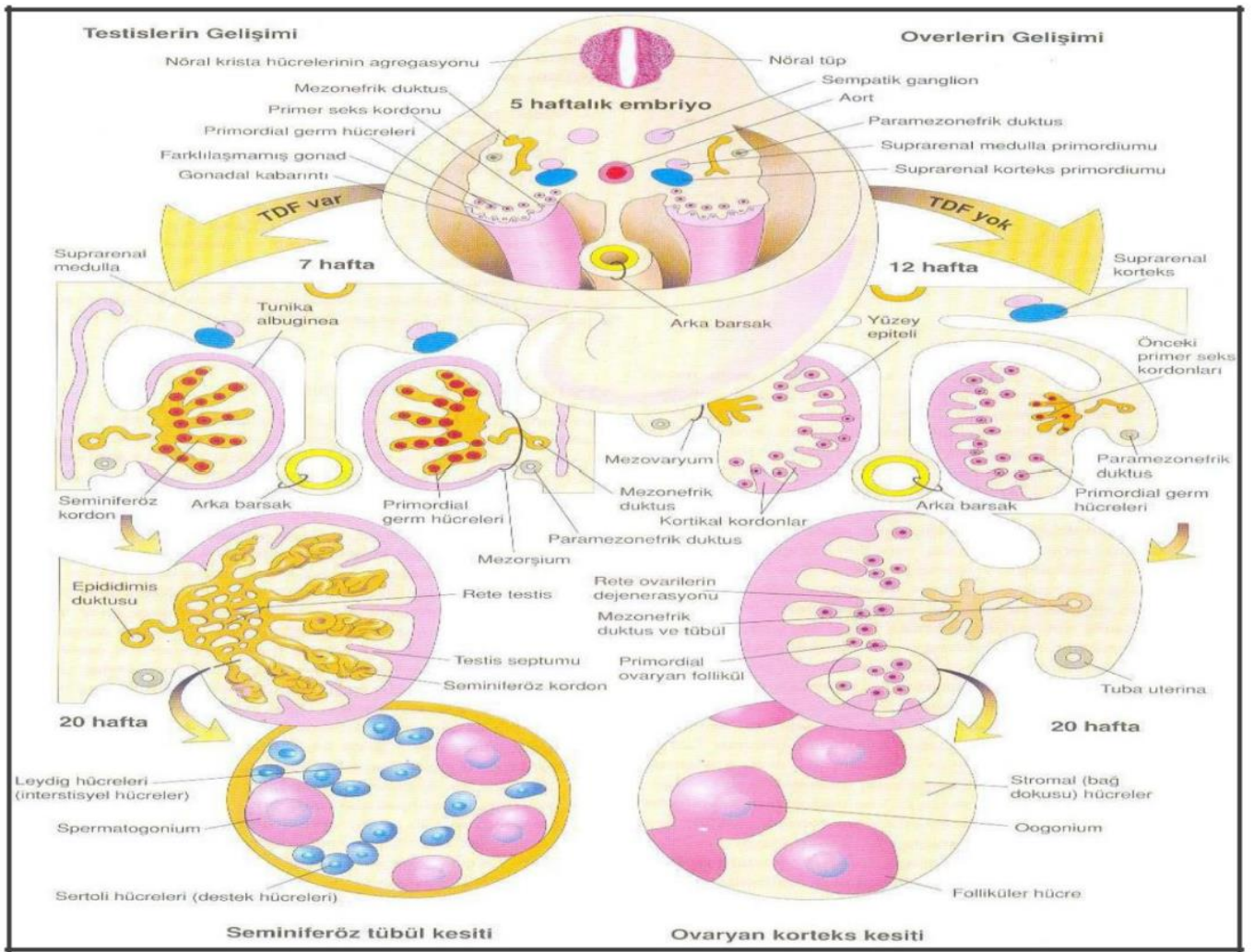
### **2.2.1.Gonadlar**

Embriyonun cinsiyeti, fertilizasyon sırasında belirlenir, fakat gelişimin 7. haftasına kadar gonadlar dişi veya erkek morfolojik özelliklere sahip değildirler. Gonadlar başlangıçta bir çift uzunlamasına,   lomik epitelin proliferasyonu ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşmuş gonadal veya genital sırtlar halinde belirirler. Gelişimin 6. haftasına kadar bu sırtlar içinde germ hücreleri bulunmazlar(26).

Primordial germ hücreleri, yolk kesesinin allontoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında gelişimin erken evrelerinde belirirler. 5.haftanın başında son barsağın mezenterinin dorsali boyunca amibik hareketler ile ilerleyerek primitif gonadlara ulaşır. Genital sırtları ise 6. haftada işgal ederler. Genital sırtlara ulaşamadıkları takdirde ise

gonadlar gelişemezler. Primordiyal germ hücrelerinin gonadların over veya testise farklanmasında indükleyici etkisi mevcuttur.

Primordial germ hücrelerinin primitif gonadlara ulaşmasından hemen önce ve ulaşması sırasında, epitelyum hücreleri altlarındaki mezenşimin içine gömülürler. Burada primitif cinsiyet kordonları oluştururlar. Hem erkek hem de dişi embriyolarda bu kordonlar yüzey epiteline bağlıdır. Bu dönemde dişi veya erkek gonadların ayırt edilmesi mümkün değildir. Bu devredeki gonada farklanmamış gonad adı verilir(26,27).



Şekil-2. Testisin embriyolojik gelişimi (28)

### 2.2.2.Testis

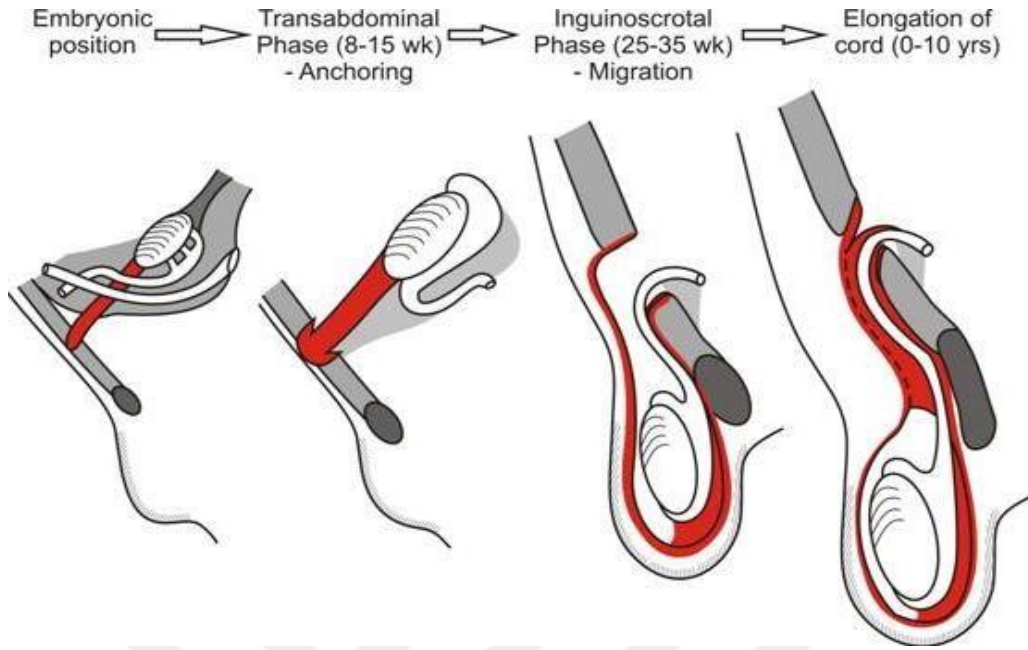
Genetik olarak XY olan embriyo testis belirleyici faktörü kodlayan Y kromozomu üzerindeki SRY geninin etkisi ile hızla çoğalır. Primitif cinsiyet kordonları testis veya medullar kordonları oluşturmak için çoğalmaya devam eder.

Testis kordonları dördüncü ayda atnalı şeklini alır. Bu atnalının uçları rete testis ile devam eder. Bu durumda testis kordonları artık bezin yüzey epiteli ve primitif germ hücrelerinden köken almış sertoli hücrelerinden oluşur. İnterstisyel leyding hücreleri gonadal sırtın orijinal mezenşiminden köken alarak testis kordonlarının arasında bulunurlar. Bu kordonların farklılaşmaya başlamasından hemen sonra gelişmeye başlarlar. Leyding hücreleri gelişimin 8.haftasında, testosteron üretmeye başlarlar. Testisler artık dış genital organlar ve genital kanalın cinsiyetini etkileyebilecek hale kavuşmuştur(26,29).

Puberteye kadar solid halde olan testis kordonları pubertede seminifer tübüller haline gelirler. Seminifer tübüller rete testis lümenine bağlanıp duktuli eferentes ile devam ederler. Duktus eferentesler mezonefrik sistemin geride kalmış boşaltım tübülleridir. Bunlar da wolf kanalına dökülerek duktus deferensi oluştururlar(26-29).

### 2.2.3.Testisin İnişi

Testisler başlangıçta lomber bölgede bulunurlar, üçüncü fetal aydan itibaren skrotuma doğru inişe başlarlar. Hutson hipotezine göre testisin inişi iki evreden oluşur: Transabdominal evre olan ilk evre androjenden bağımsızdır. İniş anti müllerian hormon etkisiyle olmaktadır. Karın arka duvarı boyunca inişe geçen testis, 17. gebelik haftasında internal inguinal halka hizasına gelerek 28. gebelik haftasına kadar burada kalmaktadır. İnguinoskrotal evre olan ikinci evrede ise testis inguinal kanal yoluyla karın ön duvarını geçerek skrotuma inmektedir. Testis gebeliğin yedinci ayından sonra inguinal kanalı geçerek ve doğumdan hemen önce de gelişimini tamamlayarak, skrotuma inmektedir(11,27). Androjenler, gubernakulum, desendin, epidermal büyüme faktörü, kalsitonin genle ilişkili peptid (CGRP), epididim, genitofemoral sinir ve karın içi basıncının inguinoskrotal inişte rol oynadığı ileri sürülmektedir(30-32).



**Şekil-3. Testisin skrotuma iniş aşamaları(33)**

## **2.3.Testis Histolojisi**

### **2.3.1.İnterstisyel Doku**

Testis dokusunun %25-30'unu interstisyel doku oluşturur. İntertübüler bölgede Leydig hücreleri, sinirler, lenfatikler, kan damarları, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Pubertede leydig hücreleri ortaya çıkarlar. Leydig hücreleri, yuvarlak, santral konumlu, tek bir çekirdeğe sahiptir. Bu hücrelerin görevi testosteron üretimidir. Testosteron, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu kolesterolden sentezlenen erkeklik hormonudur. Lüteinizan hormon(LH) testosteron salgılanmasını kontrol eder. Plazmada testosteronun %3'ü albumine %6'sı ise androjen bağlayıcı protein olarak adlandırılan bir beta globuline bağlıdır(34).

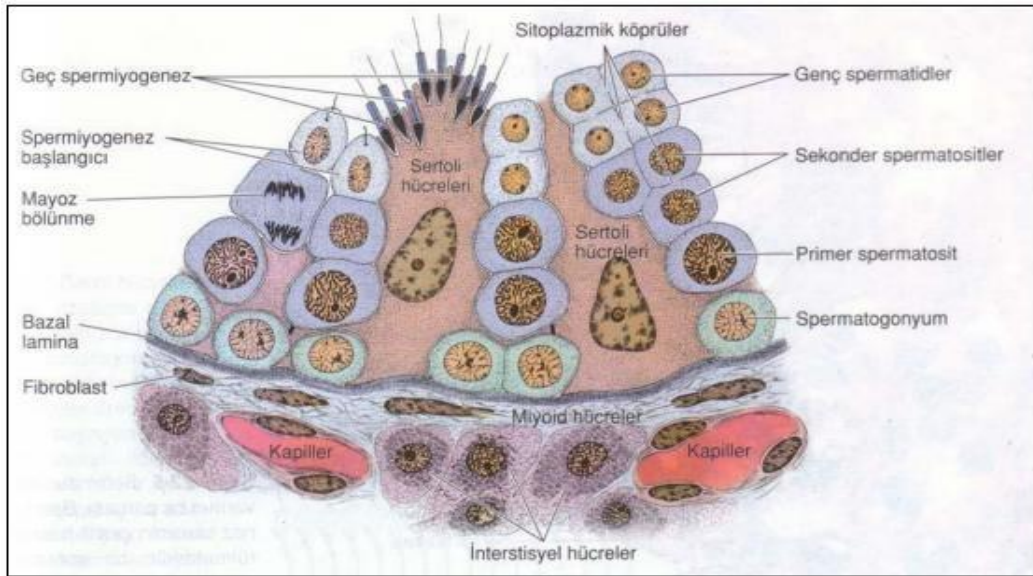
Spermatogenez, hipofizden kaynaklı FSH ile LH ın testis üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. LH, Leydig hücrelerini uyararak normal spermatogenik hücrelerin gelişimi için gerekli testosteron yapımında etkili olur. FSH ise adenilat siklazı ve sonuçta siklik adenozin

monofosfat artışı uyararak sertoli hücrelerini etkiler. Bunun sonucunda androjen bağlayıcı protein sentezi ve salgısı artar. Androjen bağlayıcı protein, testosteronu bağlar ve seminifer tübüle taşır. Spermatogenez, östrojen ya da progesteronla inhibe edilirken, testosteron ile uyarılmaktadır(34, 35).

### 2.3.2.Seminifer Tübüller

Seminifer tübüller testisin her bir lobülü içinde birbirleri ile ilişkili yaklaşık bir ila dört adet yerleşmiştir. Seminifer tübüller, interstisyumdan dışta miyoid hücreleri içeren bağ doku ile çevrili, belirgin bir bazal membran ile ayrılırlar.

Germ hücreleri, çoğalabilen ve olgunlaşmasını 64 günde tamamlayan hücrelerdir. Bazal membrana oturan spermatogoniumların bir kısmı (spermatogonium A) kök hücreleri oluştururken, bir kısmı ise (spermatogonium B) mitoz bölünme sonrası lümene göç ederler ve primer spermatositlere dönüşürler. Primer spermatositler mayoz bölünme geçirerek sekonder spermatositleri oluştururlar. Haploid spermatidler sekonder spermatositlerin ikinci bir mayoz bölünme daha geçirmesi ile oluşurlar. Spermatozoonlar ise haploid spermatidlerin olgunlaşması ile meydana gelirler(36).



Şekil-4. Seminifer tübül duvarındaki spermatogenetik hücreler (37)

## 2.4.Testis Torsiyonu

Testis torsiyonu erkeklerde akut skrotumun ana nedenlerinden biri olan ürolojik bir acildir. Akut skrotum; ani başlangıçlı skrotal ağrıya, kızarıklık ve şişliğin de eşlik ettiği ürolojik bir acildir(1). 25 yaşındaki erkeklerde insidansı 1/4000'dir. Başarılı bir şekilde testisleri kurtarılan olguların bile uzun dönem takiplerinde yaklaşık %40-60 oranında testiküler volüm kaybı izlenebilmektedir. Öte yandan yapılan geniş serili çalışmalarda bu hastaların neredeyse dörtte birinde infertilite gelişebildiği dökümanite edilmektedir(38).

Testis torsiyonu modern tıp literatüründe 1800'lerin başında ilk defa Hunter tarafından tanımlanmıştır. Testis torsiyonu her yaş grubunda ortaya çıkmakla birlikte, yenidoğan ve adölesan dönemi olmak üzere yaşam siklusunun iki periyodunda pik yapmaktadır(39).

Üç tip testis torsiyonu bulunmaktadır.

1. Ekstravajinal torsiyon
2. İntravajinal torsiyon
3. Testis eklerinin torsiyonu ( Appendiks testis ve epididim torsiyonu)

### 2.4.1.Ekstravajinal torsiyon

Ekstravajinal torsiyon daha az sıklıkla görülmektedir (%10). Gonadal dokuların skrotumla olan bağlantılarının yetersizliği sonucu meydana gelmektedir. Ekstravajinal torsiyonlar doğum öncesi ve sonrası ilk 30 günlük dönemde gelişmektedir. İntrauterin torsiyonlarda tanı ancak doğum sonrası konulabildiğinden testisin kurtarılma olanağı mevcut değildir. Monoorşidizmin en önemli nedenleri arasında gösterilmektedir. Genelde tek taraflı karşılaşılmaktadır. Çift taraflı olduğunda ise vanishinge neden olabilmektedir. Tunika vajinalislerin spermatik korda bağlantı noktalarının proksimalinden gelişir. Kord birçok kez kendi etrafında döner. Ekstravajinal torsiyon genelde inguinal kanal seviyesinde olup, sıklıkla inguinal herni de olaya eşlik etmektedir. Tanı koydurabilecek en önemli semptom skrotumda şişliktir. Tedavide cerrahi önerilmektedir. İntrauterin torsiyonlarda da hayatın ilk günlerinde cerrahi önerilmektedir. Amaç erken müdahale ederek karşı taraf testisin torsiyon riskine karşı fikse edilmesidir(40).

#### 2.4.2.İntravajinal torsiyon

İntravajinal torsiyonlar daha sık meydana gelmektedir (%90). İntravajinal torsiyonda spermatik kord, tunika vajinalise yapıştığı noktanın distalinde torsiyone olur. İntravajinal torsiyona neden olan faktörler arasında tunika vajinalislerin normale oranla spermatik korda daha proksimalde yapışmasının önemli rolü bulunmaktadır. Çoğunlukla sağ testis saat yönünde, sol testis ise saat yönünün tersine torsiyone olur (40).

Kriptorşidizm, spermatosel, testis tümörü, kısa kord torsiyonu, spermatik kord eklerinde anomali ve “Clapper-bell deformitesi” torsiyon için predispozan faktörlerdir. Tunika vajinalis spermatik korda olması gereken yerden daha yukardan tutunması sonrası, testis tunika vajinalis içinde bir çan tokmağı şeklinde asılı durur. Bu durum torsiyon için temel neden kabul edilir ve “Clapper-bell”deformitesi olarak adlandırılır. Bunun sonucunda spermatik kord hareketlerle veya kremasterik kontraksiyonlarla rahatça torsiyone olabilmektedir(41). Diğer etyolojik faktörler ise; testis ekleri arasındaki zayıf ve anormal bağlantı, hipermobil testis ve poliorkidopatidir. Torsiyon riskini artırabilen diğer faktörler ise; vaz deferensin aşırı mobilitesi, pampiniform pleksus venlerinin trombozu, gelişmemiş gubernakulum, hiperaktif kremaster refleksi, geçirilmiş skrotal cerrahi ve orşiopeksi, vasküler hamartom olarak sıralanabilir. Bunun dışında; cinsel aktivite, yüzme, kayak sporu, kalçaların ani fleksiyonu, ağırlık kaldırma gibi durumların da torsiyon oluşumuna neden olabildiği belirtilmiştir. Ayrıca, soğuk havalarda (özellikle 15 C°’nin altında) torsiyon riski artarken yaz aylarında ise torsiyon riskinin azaldığı belirtilmektedir(42).

#### 2.4.3.Testis eklerinin torsiyonu (Appendiks testis ve epididim torsiyonları)

Appendiks testis ve epididimlerin üst kısımlarında bulunan embriyolojik kalıntıların torsiyonu ile gelişir. Kliniği uzun appendikslerin torsiyonu sonrası gelişen enflamasyon belirler. Genelde 16 yaş üstü erkeklerde gözlenir. Şiddetli, ani bir testiküler ağrı sonrası testisin veya epididimin üst bölümünde ele gelen kitle patognomoniktir. Mavi-nokta bulgusu (blue dot sign) appendiks torsiyonunda skrotum cildinde gözlenir. Palpasyonda appendiks ödemli ve şiş, testis ise normaldir. Tedavide analjezik, antienflamatuar ve skrotal elevasyon önerilir. Tedavi ile ağrı ve skrotal ödem 5-7 günde kaybolur. Testis

torsiyonu ile ayırıcı tanısı yapılamayan olgularda hasta ameliyata alınabilir. Operasyonla appendiks eksize edilebilir(40).

Torsiyonun başlangıcında önce venöz akımın bozulmasıyla testiste ani başlayan ağrı ve ödem gelişir. Venöz dolaşımın düzelmemesi sonucu arteriyel dolaşım da bozulur. Venöz, arteriyel ve kapiller düzeyde trombüsler oluşması sonrası testiste iskemi ve takiben de nekroz meydana gelmektedir. Oluşan doku hasarı testis torsiyonun süresi ve derecesi ile yakından ilişkilidir. Ashcraft'a göre testis atrofisi 8 saatlik torsiyondan sonra gelişmektedir(39). Rat ve köpek testislerindeki deneysel çalışmalarda, germinal ve tübüler hücreler için güvenli sürenin 4 saatten daha kısa olduğu bildirilmiştir(43). Deneysel çalışmalarda, kan akımının irreversible olarak kesildiği ve tam bir iskeminin 720° torsiyonda olduğu gösterilmiştir(44).

#### **2.4.5.Klinik Bulgular**

Ani başlayan şiddetli testiküler ağrı ile karşımıza çıkan testis torsiyonuna tipik olarak bulantı ve kusma da eşlik edebilir(46-52). Ayrıca ateş ve non-spesifik karın ağrısı gibi semptomlar da bulunabilir. Ağrı, travma ya da zorlayıcı fiziksel aktivite sonrası başlayabilir(50). Torsiyon olan tarafta ciltte ısı artışı, eritematöz görünüm ve endurasyon gelişebilir. Ciltteki bu değişimler inflamasyonun derecesini ve zamanla oluşan değişimini gösterebilir(47,50).

Uyluğun medialine dokunma, çizme sonrası aynı taraf testisin yukarıya, inguinal kanala doğru çekilmesi kremasterik reflektir. Kremasterik refleks kaybı testis torsiyonu tanısında %100 sensivite ve %66 spesifiteye sahiptir(53,54). Bazı olgularda gelişen skrotal ödem ve ağrı fizik muayenede elde edilecek bulguları kısıtlayabilmektedir(45). Torsiyon gelişmiş testiste elevasyon sonrası ağrının şiddetlenmesi epididimit ve orşitte ise azalması olan Prehn bulgusu ayırıcı tanıda kullanılabilmektedir.

Bazı durumlarda aralıklı tek taraflı skrotal ağrı atakları ile seyreden intermittan torsiyon gözlenebilmektedir(47,52,56). Genellikle fizik muayene ve USG bulgusu olmayan intermittan torsiyon testiste segmental iskemi ile sonuçlanabilmektedir.

Testis ekleri olanlan appendiks epididimis ve appendiks testisin torsiyonu ise genellikle

16 yaş üzeri erkeklerde gelişmektedir. Hastalar klinik olarak testis torsiyonuna benzeyen ani, şiddetli, tek taraflı skrotal ağrı ile kliniğe başvurmaktadırlar. Testis normal palpe edilirken, epididim veya appendiks testis bölgesinde ödem ve ele gelen kitle patognomiktir(45). İnflame ve ödemli appendiks testisin, ciltte mavi nokta olarak görüldüğü mavi nokta bulgusu %10-23 hastada gözlenmektedir(51,53,57-59). 119 akut skrotum ile başvuran erkekte yapılan bir çalışmada hastaların 1/3'ünde testis torsiyonu saptanırken, 1/2'sinde appendiks testis torsiyonu gözlenmiştir(60).

#### **2.4.6.Tanı**

Testis torsiyonu akut skrotum bulguları olan bir hastada mutlaka ön tanılarda bulundurulur, testisteki kan akımı Doppler USG ile incelenmelidir (61,62). Hipervaskülarite inflamatuvar hadiseleri düşündürürken arteriyel akımın azalması torsiyon için tipiktir. Testis torsiyonundaki kan akımını değerlendirmede olguların %30'unda doppler USG nin yanıltıcı olduğu bildirilmiştir(63). Klinik tablo ile beraber sintigrafik yöntemlere başvurulması %90-100 sensitiviteye sahiptir.

#### **2.4.7.Ayırıcı tanı**

Ayırıcı tanıda, akut epididimit, orşit ve travma akla gelmelidir. Puberteden önce epididimit oldukça nadir görülür ve beraberinde piyüri eşlik etmektedir. Sıklıkla parotitis ile beraber olan kabakulak orşiti de puberteden önce nadir görülmektedir(6). Epididimoorşitte testis yukarı doğru kaldırılınca ağrının azalması anlamına gelen Prehn bulgusu negatiftir.

Strangüle inguinal herni, testis tümörleri, travmatik hematoma, akut hidrosel, idiopatik skrotal ödem, piyosel, testisin lösemik infiltrasyonu, skrotal yağ nekrozu ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklardır. Bununla birlikte tüm olgularda aksi ispatlanana kadar testis torsiyonu ön tanısının akıllarda tutulması son derece önemlidir (40).

#### **2.4.8.Tedavi**

İskemik testisin kan akımı en kısa sürede düzeltilmelidir. Tedavisinde ilk olarak manuel detorsiyon denenebilir(63). Bununla birlikte ana tedavi yaklaşımı cerrahi eksplorasyonudur. Testis detorsiyone edilerek testise kan akımının başlaması sağlanır. Doppler USG ile testisin kan akımı hakkında, ameliyat anında fikir sahibi olunabilir. Canlılığı şüpheli olan testiste orşiektomi yapılması tartışmalıdır. Testiste oluşan iskeminin kan-testis bariyerini hasara uğrattığı ve hastada kendi spermatogoniasına karşı potansiyel otoimmünizasyon riski oluşturduğuna ilişkin önemli kanıtlar mevcuttur. Karşı skrotumun aynı seansta incelenmesi birçok otör tarafından önerilmektedir. Eksplorasyonda epididimit tanısı konursa hasta immobilize edilmeli, hareket kısıtlanmalı, hastalara antibiyotik ve anti-inflamatuvar tedavi başlanmalıdır(40).

#### **2.4.9.Prognoz**

Semptomların başlangıcı sonrası ilk 6 saat içerisinde ameliyat edilen olgulardan başarılı sonuçlar alınmıştır(67). Şüpheli durumlarda eksplorasyon en uygun yaklaşımdır. Sertoli hücre hasarı dört saatlik iskemiden sonra görülürken, 10-12 saatlik iskemiden sonra leydig hücre hasarı başlamaktadır. Torsiyonun süresi 6 saatten kısa ise testislerin %85-97'si, 6-12 saat arasında ise %55-85'i, 12-24 saat arasında ise %20-80'i kurtulur. 24 saatten uzun süren vakalarda ise testisin kurtulma şansının %10'un altına indiği belirtilmektedir(61).

### **2.5.İskemi ve Reperfüzyon**

#### **2.5.1.İskemi**

Testis torsiyonu sonrası venöz dönüşün bozulmasına bağlı olarak ödem ve hemoraji gelişmektedir. Arteriyel obstrüksiyon bulguları tabloya daha sonra eklenmektedir(70). İskemi kan akımının azalmasına bağlı yetersiz perfüzyon sonucu, dokuların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanabilir. İskemi tedavi edilmezse dokuların

oksijenasyonu ciddi düzeyde bozularak yüksek enerjili moleküllerin düzeyinde dramatik düşüş meydana gelmektedir. Böylelikle toksik metabolitler birikerek hücre ölümü meydana gelmektedir(68,69).

İskemiye bağlı olarak gerekli enerjinin sağlanamaması hücre membranındaki adenosin trifosfat (ATP) bağımlı sodyum-potasyum ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) pompasında işlev yetersizliğine yol açmaktadır. İyon dengesizliğine bağlı, hücre içerisinde izoozmotik su birikerek akut hücre şişmesi meydana gelmektedir. Anaerobik glikoliz sonucu ortamda oluşan asidoz, iskemiye bağlı karbonik asit ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) birikimi ile daha da derinleşmektedir(73).

Ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum ( $\text{Ca}^{++}$ ) adenosin trifosfat bağımlı çalışan diğer bir pompa ile dengelenmektedir. Proteolitik enzimler ve fosfolipazlar intrasellüler  $\text{Ca}^{++}$  artışı ile aktive olmaktadır. Fosfolipazların aktivasyonu sonucunda oluşan araşidonik asit mitokondriyal enzimleri inhibe ederek serbest radikal oluşumunu arttırmaktadır. Hücre içerisinde meydana gelen bu sitotoksik olaylar ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılmasına sebep olmaktadır. Polizomların monozomlara parçalanmasıyla protein sentezinde azalma meydana gelmektedir. Bu aşamadan sonra iskeminin devam etmesi geri dönüşümsüz zedelenmeye yol açmaktadır. Hasara, mitokondrilerde şiddetli vakualizasyon ve matrikste  $\text{Ca}^{++}$ 'dan zengin şekilsiz yoğunluk birikimi eşlik etmektedir. Bol miktarda  $\text{Ca}^{++}$  membran hasarı sonrası hücre içine girmektedir(73).

İskemi sırasında hücre ATP hipoksantinden indirgenmektedir. Hipoksantin, ksantin dehidrogenaz ile ksantine oksitlenir(74). İskemi sırasında ise ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza çevrilir. Ksantin oksidaz hipoksantinden ksantine dönüşümü katalizleyemez ve bunun sonucunda dokularda aşırı hipoksantin birikir. Reperfüzyon sırasında ortama yeniden giren oksijen ve ksantin oksidaz, aşırı hipoksantin ile birlikte toksik serbest oksijen radikallerini (SOR) oluşturmaktadır(74,81).

### **2.5.2.Reperfüzyon**

Geri dönüşümsüz hücre hasarını önleyebilmek için dokuya tekrar kan akımının sağlanması gerekmektedir. Reperfüzyon ile enerji gereksiniminin yeniden yapılanması ve toksik metabolitlerin ortadan kaldırılması gibi yararlı etkiler olmaktadır(75). Ancak reperfüzyon ile dokularda, iskeminin dokuda oluşturduğu hasardan daha fazla hasar

meydana gelmektedir. Belirli bir süre iskemiye maruz kalan dokuların tekrar perfüze olması sonucu mikrosirkülasyonda görülen obstrüksiyonlar ve tekrar perfüze olan dokunun nekrozu ile karakterize bir yaralanma reperfüzyon hasarı olarak tanımlanmıştır (76,77). İskemi reperfüzyon hasarı iskemi ve reperfüzyon dönemlerinden oluşan bu zararlı etkilerin tümü olarak adlandırılmaktadır(78).

İskemi-reperfüzyon hasarında nötrofil infiltrasyonu ile beraber, SOR (süperoksit anyonu, hidroksil radikal ve hidrojen peroksit) ve reaktif nitrojen türevlerinde (nitrik oksit [NO] ve peroksinitrit) ciddi artış olmaktadır. Oluşan serbest oksijen ve nitrojen radikalleri hücre ve mitokondri membranındaki lipidlerin peroksidasyonu yoluyla membran geçirgenliğinde artışa, membran bütünlüğünde bozulmaya, protein denatürasyonuna ve DNA hasarına yol açmaktadır(70). Böylelikle iskemi nedeniyle oluşan germ hücre hasarı reperfüzyon ile daha da artmaktadır(71,72).

SOR; reperfüzyonun sağlanması ile sonrası meydana gelen sitotoksik olaylar serisini başlatan en önemli faktörlerdendir(76,80). Reperfüzyon sonucu dokuya kan ve O<sub>2</sub> gelmesi ile iskemi süresince biriken hipoksantin atılmaya çalışılır. Ksantin oksidaz enzimi oksijen varlığında aktive olarak SOR'u oluşturur. SOR, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve O<sub>2</sub>'ye dönüşür. Hidrojen peroksit ise katalaz enziminin etkisiyle su ve O<sub>2</sub>'ye çevrilir(73,74,78). SOR nedeniyle başlayan lipid peroksidasyonu ve protein hasarı sonucu hücre fonksiyonları bozularak doku nekrozu ortaya çıkmaktadır(70,78).

SOR etkilerine karşı en duyarlı olan biyomoleküllerden biri lipidlerdir. SOR ile reaksiyona giren hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, peroksidasyon ürünlerini oluştururlar(70). Lipid peroksidasyonu poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olarak bilinmektedir. Lipid peroksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur(71). Malondialdehit (MDA) üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir(70,71,72). Malondialdehit proteinlerin amino gruplarına, nükleik asitlere veya fosfolipitlere bağlanarak toksik etki göstermektedir(79). MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterdiğinden biyolojik materyalde bu markerın ölçülmesi lipid peroksit düzeylerinin belirteci olarak kullanılmaktadır(70,72).

Serbest oksijen radikalleri, polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin hasarlı dokuda birikmesine yol açarak, hem doğrudan hem de dolaylı yoldan dokuya zarar vermektedir. Bir hemoprotein enzimi olan miyeloperoksidaz nötrofil ve monositler primer

lizozomal granüllerinde (MPO) yer almaktadır. Dolaşımda bulunan PMNL'lerin % 90'ından fazlasını nötrofiller oluştururlar. Dokuya gelen aktive PMNL'ler MPO, proteaz, elastaz, laktoferrin, kollajenaz ve katyonik proteinler gibi enzimleri açığa çıkarırlar. Bu enzimler daha fazla radikal oluşmasına neden olarak dokudaki hasarı arttırmaktadırlar (73,77).

Testis torsiyonu ve detorsiyonu tipik bir iskemi-reperfüzyon durumudur (80). Esas patolojik olay torsiyona bağlı olarak iskeminin, reperfüzyona bağlı olarak reaktif nitrojen türevleri (RNT) ve reaktif oksijen türevleri (ROT) 'nin yaptığı doku hasarıdır. Bu moleküller hem hücre dışı (nötrofil) hem de hücre içi (mitokondri) kaynaklı olabilmektedir(80,81). İskemi sırasında NO düzeyinin azalması sonucunda apoptozis uyarılır ve reperfüzyon sırasında ise aşırı NO oluşması sonucunda nekroz gelişebilmektedir(82).

Dokudan salınan NO ve makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$ , interlökin1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) gibi mediyatörlerle inflamasyon başlayıp şiddetlenmektedir(70,82).

NO, konstitütif (endotelial nitrik oksit sentetaz [eNOS], nöronal nitrik oksit sentetaz [nNOS]) ve indüklenabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) tarafından sentezlenebilen bir serbest radikaldir. İlk iki NOS formu fizyolojik düzeyde NO sentezler. Sentezlenen bu NO vazodilatasyonda ve nörotransmisyonunda görev alır (84). İndüklenabilir NOS ise aşırı miktarda NO sentezlenmesine yol açarak tümörisidal, bakterisidal ve sitotoksik etki oluşturmaktadır(80). Konstitütif olarak sentezlenen NO intrasellüler ve/veya ekstrasellüler nörotransmitter olarak görev yapar. NO'nun yüksek konsantrasyonlarda sentezlenmesi ise hücre için toksik etki yaparak lipid peroksidasyonuna ve DNA replikasyonunun inhibisyonuna yol açmaktadır(80,84).

NO nun süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşur. Bunun sonucunda NO'nun fizyolojik etkisi inhibe edilerek oksidatif etkisi ortaya çıkmaktadır. Peroksinitrit, NO toksisitesinin başlıca sorumlusudur(70,72).

## 2.6.Kırmızı Pancar (Beta vulgaris L.)

Kırmızı pancar (Beta vulgaris L.), Chenopodiaceae ailesinin üyesidir. Daha çok kökleri için yetiştirilen kırmızı pancarın yaprakları da besin olarak tüketilebilmektedir (83). Kırmızı pancarın kökleri; A vitamini, folik asit, C vitamini, niasin, pridoksin, biyotin, demir, selenyum, magnezyum, potasyum, kalsiyum, çinko, fosfor ve sodyumdan zengindir(84). Kırmızı pancarın yenilebilir 100 gramındaki besin öğeleri ulusal gıda kompozisyon veri tabanında (TÜRKOMP) gösterilmektedir (Tablo 1). Fenolik bileşikler, betalainler ve saponinler gibi biyoaktif bileşenler de kırmızı pancarda bulunmaktadır(81). Literatürde kırmızı pancardaki betalain ve fenolik bileşiklerin antioksidan kapasitesinin oksidatif strese karşı koruyucu olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (86).

**Tablo 1:** Kırmızı Pancarın 100 Gramındaki Enerji ve Besin Öğeleri (TÜRKOMP, 2018)

| Bileşen           | Birim | Ortalama |
|-------------------|-------|----------|
| Enerji            | kcal  | 44       |
| Su                | gr    | 88,17    |
| Protein           | gr    | 1,23     |
| Azot              | gr    | 0,20     |
| Yağ, toplam       | gr    | 0,52     |
| Karbonhidrat      | gr    | 8,02     |
| Lif, toplam diyet | gr    | 1,28     |
| Sakkaroz          | gr    | 0,78     |
| Glikoz            | gr    | 1,33     |
| Früktöz           | gr    | 1,80     |
| Tuz               | mg    | 303      |
| Demir, Fe         | mg    | 0,37     |
| Fosfor, P         | mg    | 29       |
| Kalsiyum, Ca      | mg    | 12       |
| Magnezyum, Mg     | mg    | 20       |
| Potasyum, K       | mg    | 279      |
| Sodyum, Na        | mg    | 121      |
| Çinko, Zn         | mg    | 0,32     |
| C vitamini        | mg    | 8,2      |
| L-askorbik asit   | mg    | 6,1      |
| A vitamini        | re    | 7        |
| Beta-Karoten      | µg    | 87       |
| Lutein            | µg    | 6        |

### 3.MATERYAL VE METOD

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulunun 2020 HADYEK-10 numaralı karar doğrultusunda Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından planlandı ve uygulandı. Deney aşaması Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Histopatolojik inceleme Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında, biyokimyasal inceleme Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında uygulandı.

#### 3.1.Hayvan seçimi ve Cerrahi İşlemler

Çalışmada 24 adet Albino-Wistar cinsi erkek sıçan (220–450 gr) kullanıldı. Deney 12 saat aydınlık / karanlık döngüsü ile sabit sıcaklıkta ( $22\pm 2$  C) yapıldı. Hayvanlar her bir grupta 8 adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm deney hayvanları standart besinler ve suyla beslendi. Sadece grup 3'de bulunan sıçanlara belirtilen dozda pancar suyu verildi.

Grup 1-kontrol grubu olarak belirlendi ve sadece orşiektomi uygulandı. Bu grupta yer alan deney hayvanları standart besin ve suyla beslendi. Ek başka tıbbi müdahale uygulanmadı.

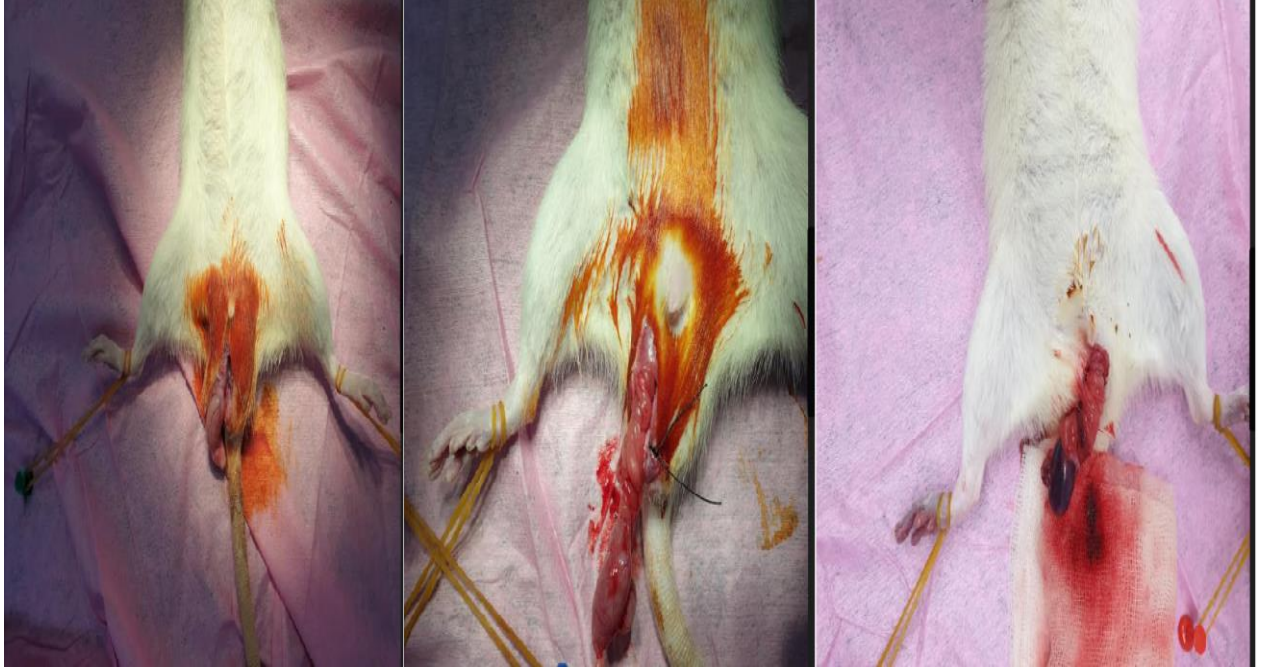
Grup 2-Testis torsiyonu oluşturulduktan sonra detorsiyone edilerek reperfüzyon hasarı oluşturuldu. Deney hayvanları standart besin ve suyla beslendi.

Grup 3- Testis torsiyonu oluşturulduktan sonra detorsiyone edilerek reperfüzyon hasarı oluşturuldu. Deney hayvanları standart besin ve suyla beslendi. Bu gruptaki hayvanlar normal beslenmelerine devam ederken Krajka-Kuz'niak ve arkadaşlarının çalışmalarında uygulandığı gibi 28 gün süre ile 8mL/kg pancar suyu oral gavaj yolu ile düzenli olarak ratlara verildi(87). Yukardaki belirtilen cerrahi prosedörler mevcut beslenme rejimi tamamlandıktan sonra gerçekleştirildi.

Deneklere anestezi amacı ile 50 mg/kg intraperitoneal (i.p.) ketamin hidroklorür ve xylazine 10 mg/kg i.p. olarak enjekte edildikten sonra Grup 1'e herhangi bir işlem yapılmadan orşiektomi yapıldı. Grup 2 ve 3'deki testis dokusundaki iskemi ve reperfüzyon modeli

Mestrovic ve arkadaşlarının önceki yıllarda literatüre kazandırdıkları şekli ile yapıldı(88). Grup 2-3'deki sıçanların testisleri ise steril şartlarda sağ inguinokrotal insizyonla dışarı alındı. Testis saat yönünün tersine 720 derece döndürülerek skrotuma 3 saat boyunca 5-0 prolenele suture edilerek sabitlendi (Resim-1). Üç saatin sonunda testis detorsiyone edilerek 3 saat reperfüzyon sonrasında deney hayvanlarının histopatolojik inceleme için sağ testisleri ve biyokimyasal analiz için kanları alındı. İşlem sonrasında ketamin ve xylazine anestezisi altında deney hayvanlarına servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.

**Resim-1**



### **3.2.Histopatolojik analizler**

Ratlardan elde edilen testis örnekleri, 48 saat boyunca %10 formalin solüsyonunda fikse edildikten sonra kapalı sistem doku takip cihazında (Leica ASP300S) takibi tamamlanıp parafine gömülmüş, 4mikrometre kalınlığında kesitler alınarak (Leica RM2124) Hematoksilen ve Eozin ile boyanmıştır. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu ile incelenmiştir (Nikon Eclipse Ci-L). Mikroskopik analiz aşamasında, testiste seminifer tubüller

içerisindeki germ hücre miktarı ve matürasyon derecesini değerlendirmek amacıyla Johnsen skorlama sistemi kullanılmış olup, detayı aşağıda belirtilmiştir.

- 1 Fibrozis, sadece Leydig ve peritübüler myoid hücreler mevcut
- 2 Sadece Sertoli hücreleri mevcut
- 3 Sadece spermatogonium hücreleri mevcut
- 4 Spermatogonium ve az sayıda spermatositler mevcut
- 5 Spermatogonium ve bol spermatositler mevcut
- 6 Spermatogonium, spermatositler ve az sayıda erken spermatidler mevcut
- 7 Spermatogonium, spermatositler ve erken spermatidler mevcut ama spermatozoa ve geç spermatidler yok
- 8 Spermatogonium, spermatositler ve spermatidler mevcut ama 5 ten az spermatozoa var
- 9 Spermatogonium, spermatositler, spermatidler ve spermatozoa mevcut ama tubül dezorganize
- 10 Normal spermiogenez

### 3.3.Biyokimyasal analizler

**GSH-Px tayini:** Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve ark.'nın metoduna göre çalışıldı(89). GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini katalize eder. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP<sup>+</sup>'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplanıp ve U/L şeklinde belirtildi.

**SOD tayini:** SOD enzim değerleri Sun ve ark.'nın modifiye ettiği metotla belirlendi(90). Bu metodun prensibi nitrobluetetrazolium'un (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantinoksidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Çalışmamızda SOD aktivitesi U/L olarak ifade edildi.

**MDA tayini:** Lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu uygulanarak yapıldı(91). Tiyobarbutirik asit ile 90-95°C'de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. On beş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin

absorbansları 532 nm’de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar nmol/mL olarak ifade edildi.

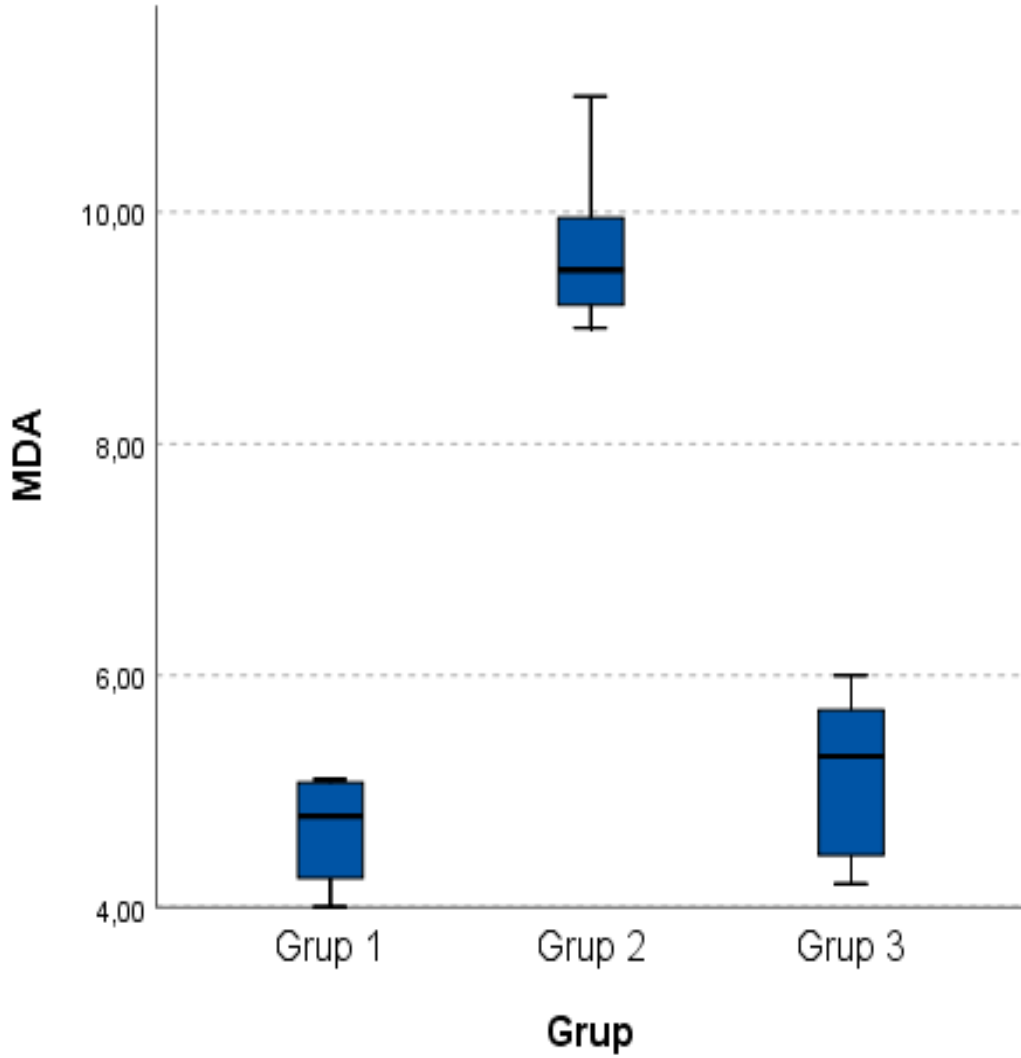
### **3.4.İstatistiksel Yöntem**

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Gruplar arası farklar parametrik olmayan durumlar için Kruskal Wallis Varyans Analizi ile incelenmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için ise Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. p değerleri 0.05’den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

## **4.BULGULAR**

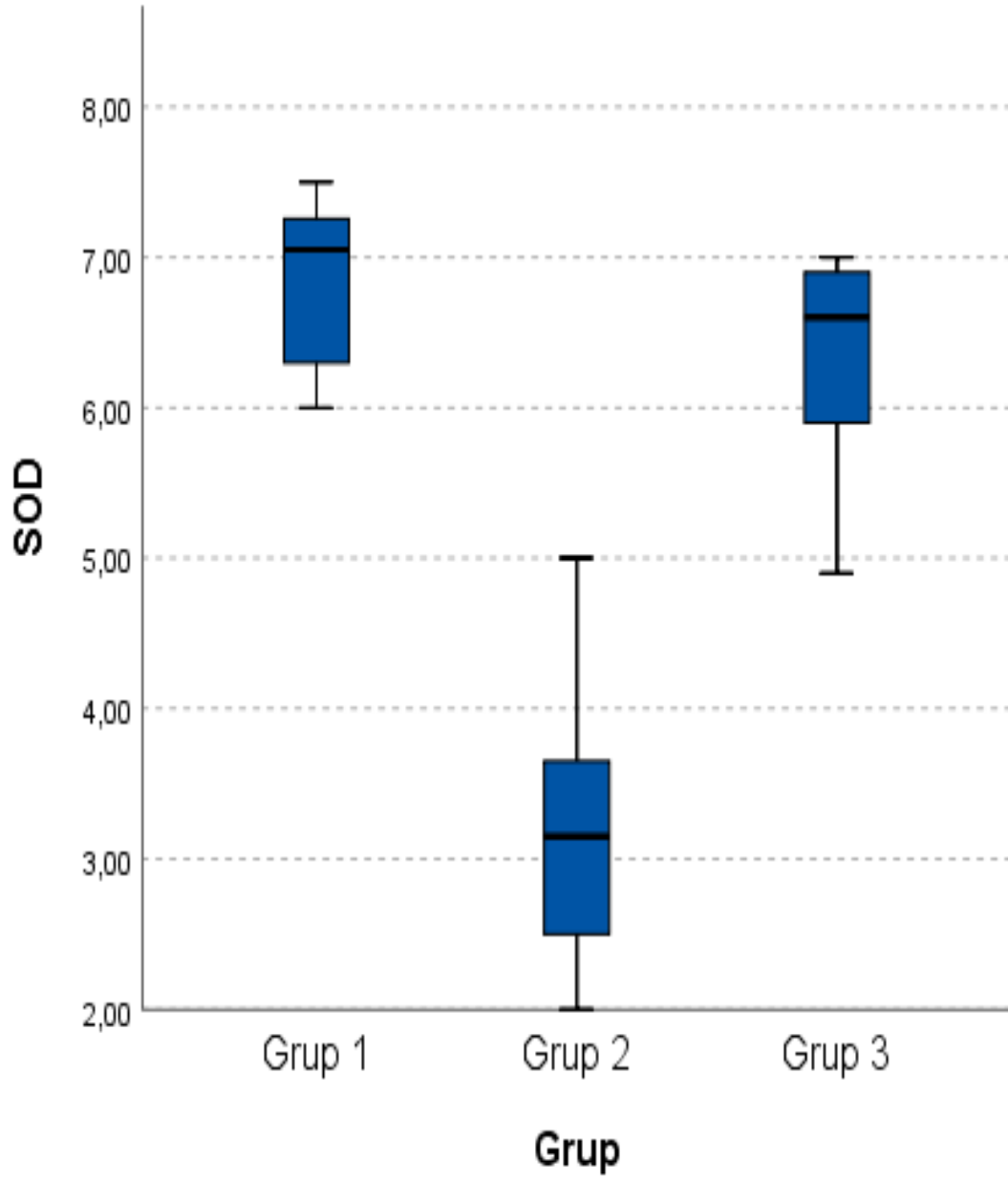
Biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 2’de özetlenmiştir. Lipit peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyi Grup 1’de  $4,67 \pm 0,47$  nmol/mL olarak hesaplandı. Bu değer Grup 2’e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak not edildi ( $p < 0,001$ ). Grup 3’de ise MDA düzeyi  $5,14 \pm 0,7$  nmol/mL olarak kayıt edildi. Bu ölçüm Grup 2’ye göre anlamlı derece düşük olarak gözlemlendi ( $p = 0,012$ ) (Şekil-5).

**Şekil-5. Gruplar arası MDA (malondialdehit) ölçümü**

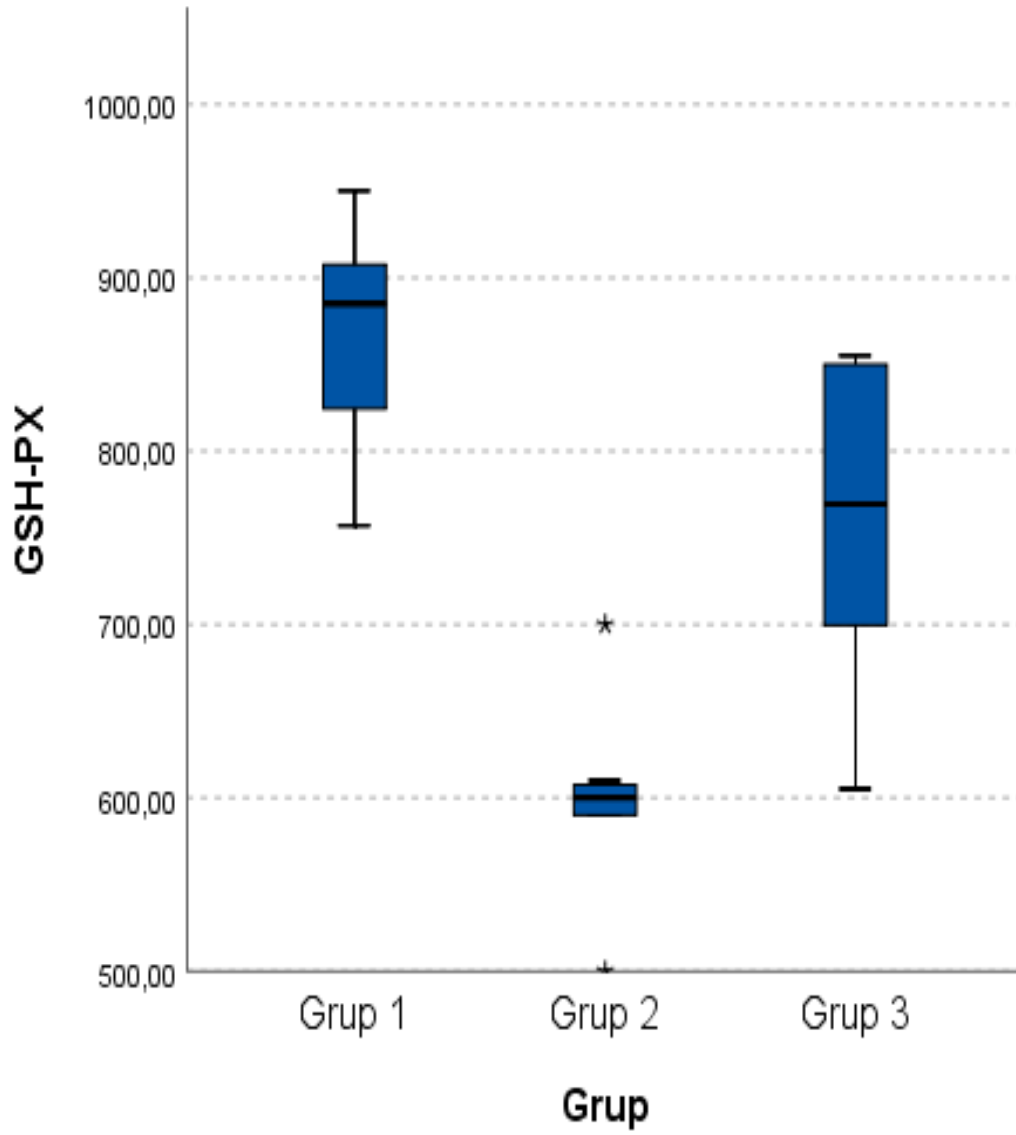


Antioksidan enzim düzeylerine bakıldığında ise Grup 2’de sırası ile SOD ve GSH-Px düzeyi  $6,34 \pm 0,72$  U/L ve  $599,38 \pm 53,88$  U/L olarak gözlemlendi. Bu değerler Grup 1’e göre oldukça düşük seviyelerde idi ( $p < 0,001$ ). Grup 3’de ise sırası ile SOD ve GSH-Px düzeyleri  $3,2 \pm 0,99$  U/L ve  $762,25 \pm 93,68$  U/L olarak gözlemlendi. Her iki enzim düzeyinin dramatik olarak Grup 2’ye göre arttığı tespit edildi ( $p = 0,018$  ve  $p = 0,019$  sırasıyla) (Şekil 6 ve 7).

**Şekil-6. Gruplar arası SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesi ölçümü**



**Şekil-7. Gruplar arası GSH-Px (glutatyon peroksidaz) aktivitesi ölçümü**



**Tablo 2. Biyokimya Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı (n=8)**

|        | Grup 1 (n=8) |        |         | Grup 2 (n=8) |        |         | Grup 3 (n=8) |        |         | F      | p       | p2                                             |
|--------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|--------|---------|------------------------------------------------|
|        | Ort±SS       | Medyan | Min-Mak | Ort±SS       | Medyan | Min-Mak | Ort±SS       | Medyan | Min-Mak |        |         |                                                |
| MDA    | 4,67±0,47    | 4,79   | 4-5,1   | 9,66±0,65    | 9,50   | 9-11    | 5,14±0,7     | 5,30   | 4,2-6   | 16,543 | <0,001* | Grup1-Grup2 (p<0,001)<br>Grup2-Grup3 (p=0,012) |
| SOD    | 6,84±0,56    | 7,05   | 6-7,5   | 3,2±0,99     | 3,15   | 2-5     | 6,34±0,72    | 6,60   | 4,9-7   | 16,357 | <0,001* | Grup1-Grup2 (p<0,001)<br>Grup2-Grup3 (p=0,018) |
| GSH-PX | 867,63±63,57 | 885,00 | 757-950 | 599,38±53,88 | 600,00 | 500-700 | 762,25±93,68 | 769,50 | 605-855 | 16,840 | <0,001* | Grup1-Grup2 (p<0,001)<br>Grup2-Grup3 (p=0,019) |

p: Kruskal Wallis Varyans Analizi

p2:Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi (İkili Karşılaştırmalar)

p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

Histopatolojik analiz sonuçları Tablo 3’de özetlenmiştir. Testiste seminifer tubüller içerisindeki germ hücre miktarı ve matürasyon derecesini değerlendirmek amacıyla Johnsen skora ile her histopatolojik doku örneği detaylı olarak ele alınmıştır (Şekil-8). Grup 2’deki ratlarda ortalama Johnsen skoru 5,25±0,46 olarak hesaplandı. Bu değerler kontrol grubuna göre oldukça düşük seviyelerdi idi (p<0,001) (Şekil 9-10). Grup 3’de ise bu değerler Grup 2’ye göre anlamlı derece yüksek olarak 8,13±0,64 olarak kayıt edildi (p=0,042) (Şekil-11).

**Tablo 3. Patoloji Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı (n=8)**

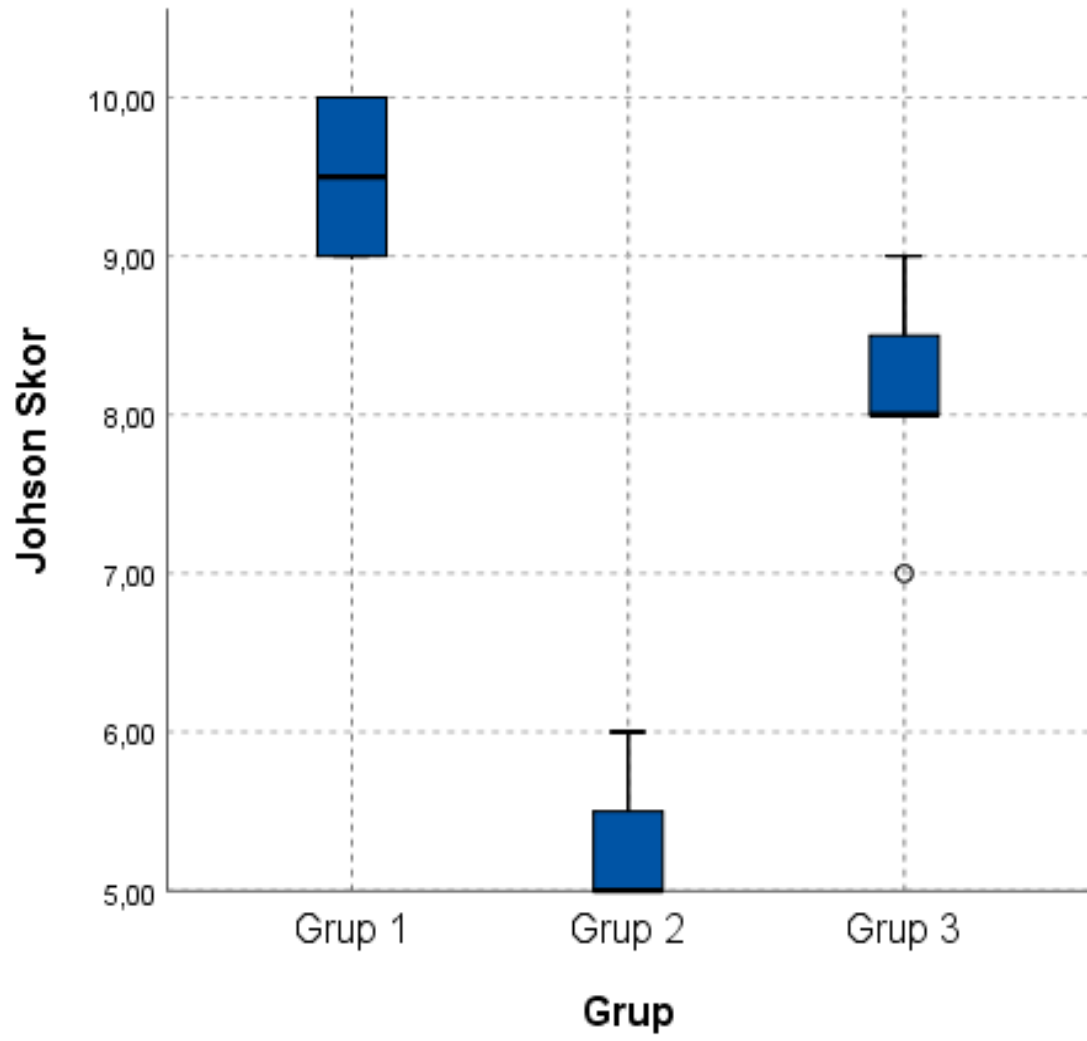
|              | Grup 1 (n=8) |        |         | Grup 2 (n=8) |        |         | Grup 3 (n=8) |        |         | F      | p       | p2                                             |
|--------------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|--------|---------|------------------------------------------------|
|              | Ort±SS       | Medyan | Min-Mak | Ort±SS       | Medyan | Min-Mak | Ort±SS       | Medyan | Min-Mak |        |         |                                                |
| Johnsen Skor | 9,50±0,53    | 9,50   | 9-10    | 5,25±0,46    | 5,00   | 5-6     | 8,13±0,64    | 8,00   | 7-9     | 20,166 | <0,001* | Grup1-Grup2 (p<0,001)<br>Grup2-Grup3 (p=0,042) |

p: Kruskal Wallis Varyans Analizi

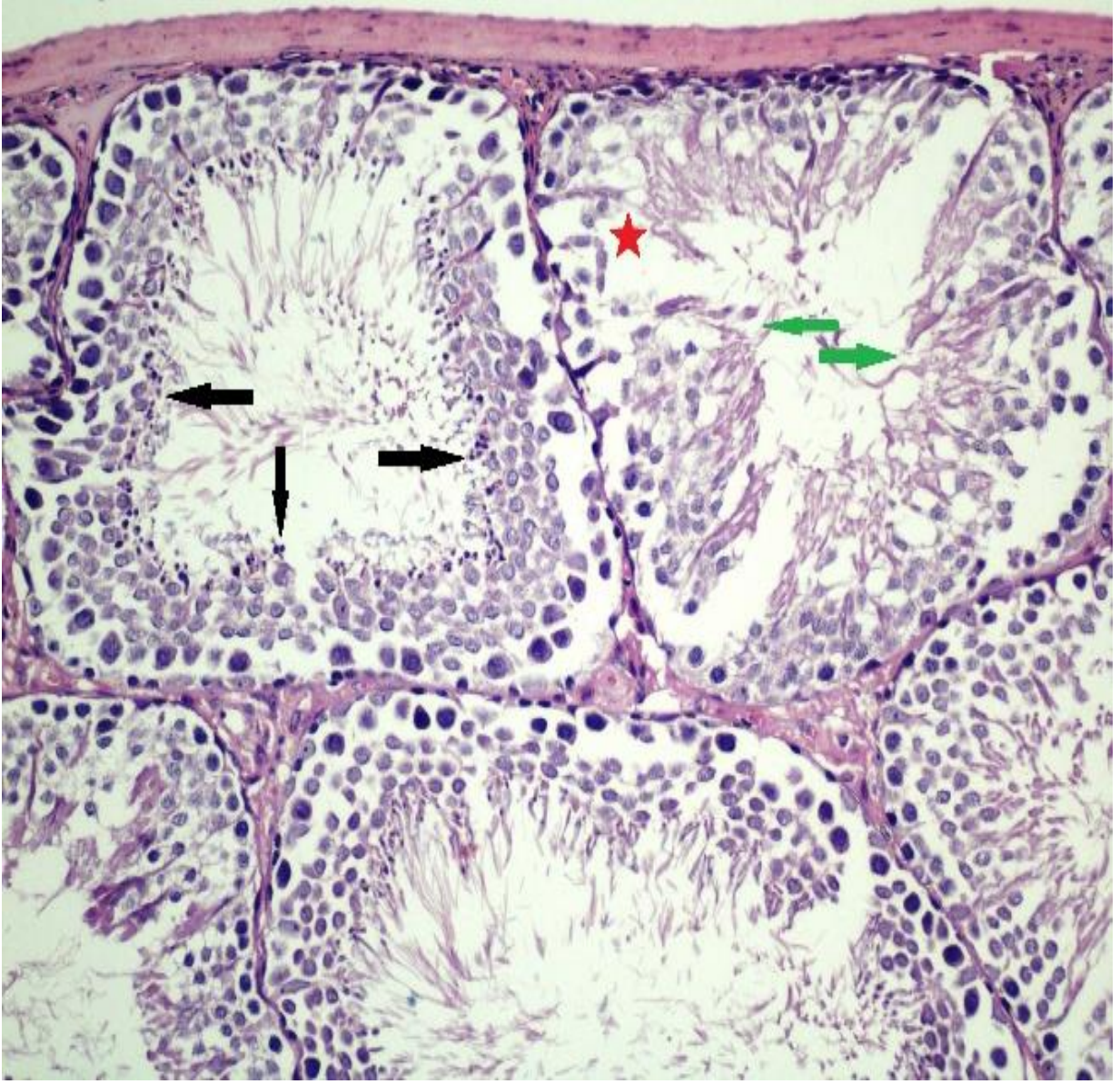
p2:Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi (İkili Karşılaştırmalar)

p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

Şekil-8. Johson Skorun Gruplara Göre Dağılımı

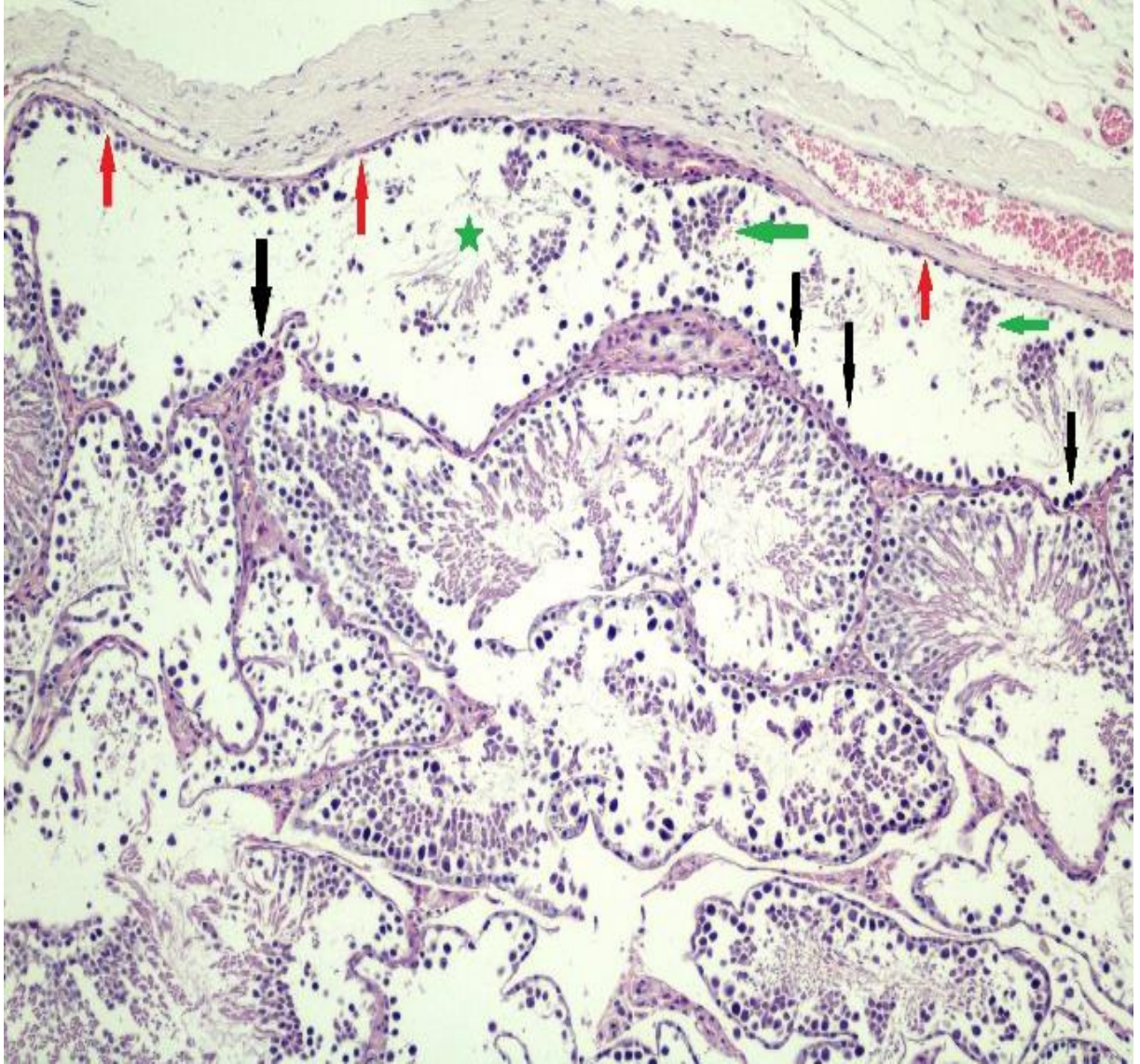


Şekil-9. Grup 1'deki ratların histopatolojik analizi



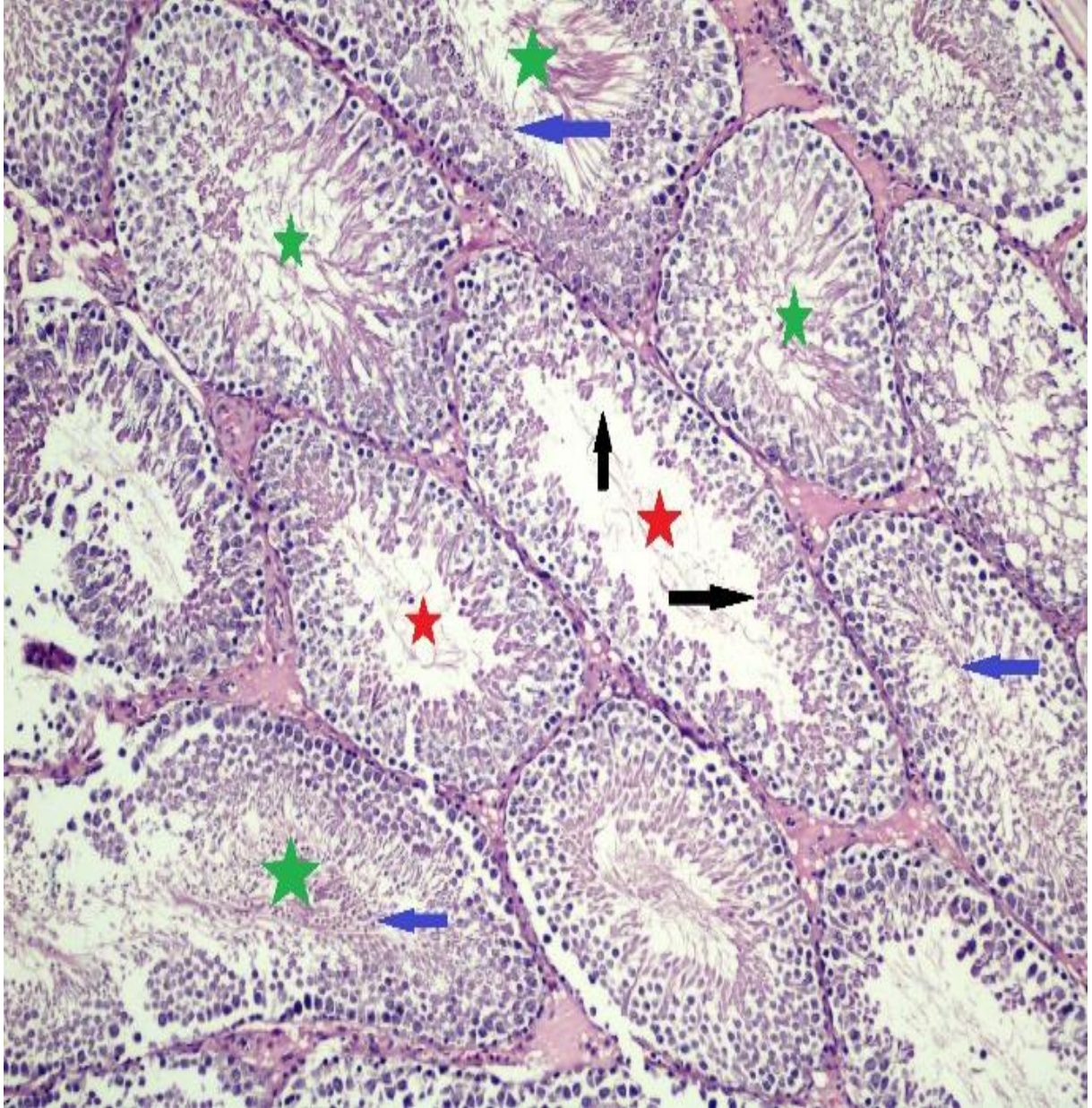
Seminifer tubüllerde spermatogenetik seride hafif azalma ve epitelde dezorganizasyon görünümü ile karakterli değişiklikler. Solda normal spermatogenetik serinin izlendiği tubül (siyah oklar: geç spermatidler), sağda ise hafif epiteliyal dezorganizasyon (kırmızı yıldız) ve geç spermatidlerin sayısında azalma izlenmektedir (yeşil oklar). Bu örnek 1.Grup'a ait olup Johnsen skor 9 olarak değerlendirilmiştir.

Şekil-10. Grup 2'deki ratların histopatolojik analizi



Subkapsüller yerleşimli bir seminifer tubülde spermatogenetik serinin bozulması, Sertoli hücrelerinde kayıp ve deskuamasyon alanları (kırmızı oklar) dikkati çekmektedir. Tubül lümeninde dağınık ve fragmanate halde spermatositik hücreler (yeşil oklar) çok az miktarda spermatidlerin uzantılarının oluşturduğu gruplar (yeşil yıldız) ve dezorganize spermatogonium hücreleri (siyah oklar) izlenmektedir. Bu preparat Grup 2'ye ait olup Johnsen skor 5 olarak değerlendirilmiştir.

Şekil-11. Grup 3'deki ratların histopatolojik analizi



Çoğunlukla sağlam seminifer tubül yapıları (yeşil yıldızlar) arasında, spermatogenetik seride hafif azalma ve epitelde düzensizlik ile karakterli hafif bozuklukların izlendiği tubüller görülmektedir (kırmızı yıldızlar). Normal tubüllerde luminal yüzde izlenen geç spermatidlerin oluşturduğu popülasyonda (mavi oklar), fokal olarak azalma ve lümende düzensizlik dikkati çekmektedir (siyah oklar). Bu olgu Grup 3'den alınmış olup Johnsen skor 8 olarak değerlendirilmiştir.

## 5.TARTIŞMA

Testis torsiyonu; 1800’lü yıllardan beri bilinen testiste atrofi, subfertilite, fertilite ve hormon üretim bozukluğu gibi telafisi mümkün olmayan durumlara sebep olabilen acil bir ürolojik problemdir (92,93). Geçmiş dönemde yapılan birçok klinik çalışmada testis torsiyonu tanısı konulan hastaların yarısından fazlasının 25 yaşının altında olduğu bildirilmektedir (94). Bu sebepten ötürü, bu hasta grubunun üreme sağlığının korunması son derece önem taşımaktadır. Bu deneysel çalışmamızda literatürde ilk defa pancar suyunun testiste meydana gelen oksidatif strese karşı koruyucu bir etkinliğinin olduğu ortaya konulmuştur.

Kan akımının bozulması hızlı bir şekilde testis parankiminde iskemiye yol açmaktadır. İskemi sırasında O<sub>2</sub> miktarının metabolik ihtiyaçlara oranla düşük seviyede olması, hücrel enerji depolarındaki azalma ve toksik metabolitlerin birikimine bağlı olarak doku hasarı oluşmaya başlamaktadır. Temel tedavi yaklaşımı mümkün olan en kısa sürede cerrahi olarak torsiyone olan testisin detorsiyone edilmesidir. Daha önce yapılan deneysel çalışmalar testis nekrozunun arteriyel oklüzyonda 2 saat ve venöz oklüzyonda ise 6 saat içinde geliştiğini göstermiştir. Testis torsiyonunda ilk 6 ile 12 saat arasında yapılan cerrahi girişimlerde testislerin kurtarılma oranı %20 ila %50 iken, 12 ile 24 saat arası yapılan cerrahilerde bu oran %0 ila %10 a kadar düşmektedir (95). Geçmişte yapılan çalışmalarda testis torsiyonu tanısı konulan vakaların yaklaşık olarak % 32 ila %42 sinde orşiektomi yapılmak zorunda kalındığı belirtilmiştir(96). İngiltere’de yıllık testis torsiyona bağlı yaklaşık 400 olgunun testis kaybı yaşadığı düşünülmektedir(97).

Testis torsiyonu gelişen vakalarda etkili ve doğru zaman aralıklarında başarılı bir tedavi sonrasında bile yaklaşık dörtte bir olgu kalan hayatlarında infertilite ile karşılaşabilmektedir(98). Bartsch ve arkadaşlarının tek taraflı testis torsiyonu sonrası detorsiyon yaptıkları 42 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında; 4 saati geçmeyen erken müdahalelerde bile torsiyon olan testislerin ekzokrin fonksiyonlarının yalnızca yüzde 50 oranında korunduğunu rapor etmişlerdir(99). Krarup’un 74 testis torsiyonunun ele alındığı klinik çalışmasında 28 vakaya detorsiyon yapıldığı ve bu olguların takip sonuçlarına bakıldığında sadece 9 (%32.1) hastanın testis boyutlarının normal sınırlar içerisinde kaldığını bildirmiştir(100). Yine Macnicol da başka bir çalışmada benzer şekilde torsiyon sonrası detorsiyon yapılan hastaların 2 yıl içerisinde yaklaşık %33’ünde testis atrofisi geliştiğini literatüre sunmuştur(101). Yine benzer bir çalışmada Dejbani ve arkadaşları testis torsiyonu

sonrası başarılı cerrahi sonrası testisleri kurtarılan olguların takiplerinde olguların %54'ünde testiküler atrofi geliştiğini bildirmişlerdir(102). Wei ve arkadaşlarının tek taraflı iki saat süre ile testis torsiyonu modeli oluşturdukları deneysel çalışmalarında üçüncü ayın sonunda bakılan ipsilateral testislerde ortalama seminifer tübül çapında, germ hücre tabaka sayısında, testis ağırlıklarında ve ortalama testis biyopsi skorunda oldukça ciddi düzeyde düşüş izlendiğini bildirmişlerdir(103). Benzer şekilde Taati ve arkadaşları 1 saat süre ile testis torsiyonu oluşturdukları rat modelinde 1.hafta ve 1. ayında seminifer tübül çapında ve germinal epitel kalınlığında belirgin bir azalma meydana geldiğini raporlamışlardır(104). Testis torsiyonu; uygun zaman aralıklarında ve son derece başarılı cerrahi prosedürler ile tedavi edilmesine rağmen bu olguların yakın klinik takiplerinde özellikle üreme sağlıklarının olumsuz yönde etkilenmesi oldukça kompleks ve multifaktöriyel bir süreçtir. Birçok otörün en çok üzerinde durduğu patofizyolojik yollaklardan bir tanesi ise iskemi reperfüzyon hasarıdır(103).

İskemi reperfüzyon hasarı patofizyolojisi oldukça karmaşık ve multifaktöriyel bir durumdur. İskemiye maruz bırakılan hücresel yapıların tekrar kanlanması sonrası paradoksal olarak ortaya çıkan SOR dokuların normal fonksiyonlarına devam etmesi ve canlılığını sürdürmesi karşısında son derece ciddi bir problem oluşturmaktadır. Anaerobik metabolizmanın hakim olduğu iskemik dokuda fazla miktarda bulunan laktat nedeniyle intrasellüler pH ve ATP düzeylerinde azalma meydana gelmektedir. Bu duruma bağlı olarak yüksek enerji molekülerinde oluşan düşüş, ATPaz bağımlı iyon kanallarının disfonksiyonuna yol açmaktadır. Ayrıca intrasellüler ve mitokondriyel kalsiyum düzeylerinde yükselişe neden olmaktadır. Oluşan bu kalsiyum düzeyindeki artış, kalsiyum bağımlı sitozolik proteazları aktive etmektedir. Buna bağlı olarak hücre içi hipoksantin dehidrogenaz enzimi ksantin oksidaza dönüşmektedir. Meydana gelen bu enzim dokuların tekrar kanlanması sonrası ortama yoğun olarak gelen oksijeni oksidan olarak kullanıp, hipoksantini önce ksantine ve sonra da ürik aside dönüştürmektedir. Bu reaksiyonlar sırasında son ürün olarak bol miktarda süper oksit anyonu ortaya çıkmaktadır. Bu oluşan süper oksit anyonu SOD enzimi ile hidrojen peroksite indirgenir. Meydana gelen bu hidrojen peroksit ise sonrasında katalaz etkisi ile suya dönüşmektedir. İskemi ve sonrasında reperfüzyon durumunda antioksidan kapasite çok fazla aşıldığı için bu tepkimeler zinciri sağlıklı olarak fonksiyon gösterememektedir. Sonuç olarak ortamda kontrolsüz olarak artan reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu, protein denatürasyonu, hücre genom hasarı gibi çok sayıda olumsuz etki meydana getirmektedir (105,106). Reperfüzyonda doku hasarını artıran bir diğer faktör de; mitondriyal elektron

transport zincirinin limitlerinin üzerine çıkılması ve bunun sonucunda ortaya çıkan elektron kaçağına bağlı olarak ortamda yükselen eşlenmemiş elektrona sahip, oldukça kararsız ve reaktif oksijen artıklarıdır. İskemi-reperfüzyon hasarında reaktif oksijen radikal oluşumundan sorumlu bir diğer neden de endotel hücrelerin ve inflamatuvar hücrelerin etkileşimleridir. Nötrofil aktivasyonu mikrovasküler geçirgenliğin artmasında önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte bu hücrelerden salgılanan IL 6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler hem lokal hem de oksidatif stresi artırıp uzak organ hasarını tetiklemektedir (106). Akut koroner sendrom, hemorajik şok, organ transplantasyonu ve iskemik ensefolopati gibi birçok farklı klinik durumda iskemik reperfüzyon hasarı ile karşılaşmaktadır (105).

Testis torsiyonunda detorsiyon sonrasında testis kanlamasının tekrar sağlanması iskemik reperfüzyon hasarının diğer iyi bilinen örneğidir. Testis torsiyonunda detorsiyon sonrası meydana gelen iskemik reperfüzyon hasarında savunma mekanizmalarının kontrol kapasiteleri aşılmakta ve ortama son derece fazla miktarda reaktif oksijen radikali çıkmaktadır. Oluşan bu durum testis dokusunda oldukça fazla miktarda oksidatif strese yol açmaktadır (107). Sperm hücreleri; yüksek içerikli poliansatüre yağ asitleri içeren plazma membranlarından dolayı oksidatif hasara karşı son derece hassastırlar. Testis iskemik reperfüzyon hasarı E-selectin, tenasin ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklemektedir. Ayrıca TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin düzeyinde belirgin bir artış izlenmektedir. Bu duruma bağlı olarak nötrofillerin testiküler vasküler endoteliyuma adezyonu ve transmigrasyonu artmaktadır. Nötrofillerin vasküler endotelden dokuya geçmesiyle birlikte SOR oluşumunun oldukça güçlü bir katalizörü olan miyeloperoksidazın üretimine neden olmaktadır. Testiküler iskemik reperfüzyon hasarı sırasında meydana gelen inflamatuvar yanıt ve SOR sayısındaki artış germ hücrelerinde apoptozun artmasına neden olmaktadır. Apoptosis normal şartlarda altında spermatogenezin kusursuz gerçekleşmesi için gereklidir. Fakat oksidatif stres düzeyinin üst limitleri aşması ile Bax, Bcl-XL ve FasL'yi kodlayan haberci RNA seviyelerinde belirgin artış izlenmektedir. Bunun sonucunda hem kaspaz 8 hem de kaspaz 9 yollarının aktivasyonu gerçekleşerek apoptotik hücre ölümünde artış meydana gelmektedir (108). Geçmiş dönemde yapılan çalışmalarla testis dokusunda iskemik reperfüzyon hasarının seminifer tübül morfolojisinin bozduğunu, germ hücre olgunlaşmasını azalttığını ve spermatogenezde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca canlılık, morfoloji, sperm motilite, kapasite ve akrozom reaksiyonların olumsuz olarak etilediği histopatolojik olarak ortaya konulmuştur (109). Shamsi-Gamchi ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel çalışmalarında; testis torsiyonu sonrası iskemik reperfüzyon hasarında, total antioksidan

kapasitesinde ve GSH-Px düzeylerinde düşüş izlendiğini, MDA içeriğinde ise artış olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmalarında spermiogenez indekslerinde büyük azalma meydana geldiğini ve hücre genomunda hasar ortaya çıktığını belirtmişlerdir (97). Al-Saleh ve arkadaşlarının yaptığı bir başka deneysel çalışmada testiste meydana gelen iskemi reperfüzyon hasarının spermatogenez negatif olarak etkinlediğini literatüre kazandırmışlardır. Bu durumun artmış lipid ve protein peroksidasyonu ve süperoksit dismutazın antioksidan aktivitesindeki azalma ile direk bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir (98). Bizim çalışmamızda iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA düzeyinde artış izlenirken organizmaların antioksidan enzim kapasiteleri ile direk bağlantılı olan SOD ve GSH-Px düzeylerinde düşüş izlenmiştir. Öte yandan seminifer tübül, germ hücre morfolojisi ve spermatogenez süreçlerini irdeleyen Johnsen skorlarında iskemi reperfüzyon hasarı sonrası azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu istenmeyen hasarlardan olguların en az etkilenmesi için günümüzde birçok farklı strateji üzerinde çalışılmaktadır. Bu amaçla anti-inflamatuar, antiapoptotik ve antioksidan moleküllere sık başvurulmaktadır. N-asetilsistein, melatonin, vitamin C ve E, omega-3, gibi birçok farklı molekül testiste meydana gelen iskemi reperfüzyon hasarına karşı yararlı etkileri gösterilmiş olsa da günümüzde halen testis torsiyonu sonrası rutin olarak kullanılan bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır (109).

Chenopodiaceae ailesinin bir üyesi olan kırmızı pancar (*Beta vulgaris* L.), genellikle yenilebilir kökleri için yetiştirilen Doğu ve Orta Avrupa diyetinin bir sebze karakteristiğidir. Pancar sadece taze sebze olarak tüketilmez, aynı zamanda kurutulmuş veya dondurulmuş ürünler, meyve suları ve bunların konsantrelerinin yanı sıra gıda katkı maddesi olarak kullanılan doğal pigmentler (b-cyans) elde etmek için işlenir (110). Ek olarak, pancar suyu içmek, bütün sebze tüketme ile karşılaştırıldığında daha uygun bir alternatiftir. Pancar suyu veya özü, bağışıklık sistemini ve hematopoietik sistemi uyarmak için kanser, karaciğer ve böbrek hastalıklarında popüler bir halk ilacı olarak diyetle kullanılır. Pancar suyu, yüksek düzeyde antioksidanların yanı sıra magnezyum, folik asit, niasin, biyotin, B6 vitamini, demir, çinko, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum içerir(111). Bunlara ek olarak, pancar kökleri, suda çözünen, nitrojenden zengin, tirozinden sentezlenen betalain adı verilen kırmızı-mor betasiyaninler ve sarı-turuncu betaksantin pigmentlerini içerir(112,113,114). Geçmiş yıllardaki çalışmalar betalainlerin antioksidan, anti-enflamatuar, antikarsinogenik, nöro ve hepatoprotektif özellikleri olduğunu göstermektedir(115). In vivo çalışmalarda, deneysel hayvanlarda akciğer, deri ve karaciğer karsinogenez modellerinde pancarın antikarsinogenik aktivitesi doğrulanmıştır(116). Kawano ve Umemura, pancar ekstraktının oral alımının,

bozulmuş cilt bariyer işlevi ile ilişkili cilt hastalıklarını önleme potansiyeli olduğunu göstermişlerdir.(117) Çeşitli araştırmalarda, bu bitki türünün tip 2 diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon ve demans gibi birçok hastalıkta faydalı olabileceği ortaya konulmuştur (118,119). Pancar diyet nitrat açısından zengin olduğundan, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir(120). Krajka-Kuźniak ve arkadaşlarınca ratlarda tek başına pancar suyuyla veya N-nitrosodietilamin (NDEA) kombinasyonunun uzun süreli tedavisiyle karaciğerdeki faz I ve faz II enzimlerini ve DNA hasarını modüle edebileceği gösterilmiştir (121). Kanner ve arkadaşları tarafından betalainlerin antioksidan etkileri ise çeşitli in vitro deneylerde gösterilmiştir(110). Kujawska ve arkadaşları, pancar suyunun sıçanlarda N-nitrosodietilamin (NDEA) ile indüklenen oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir(122). Mohammad Raish ve arkadaşları da isoproterenol ile indüklenmiş myokard hasarında pancar suyunun oksidatif stres, inflamasyon ve apoptosisi azalttığını raporlamışlardır(4). Çalışmamızda testis torsiyonu sonrası detorsiyona bağlı iskemi reperfüzyon hasarı nedeni ile oldukça ciddi düzeyde doku hasarı meydana geldiği gözlemlendi. Pancar suyu tedavisinin ise iskemi reperfüzyon hasarının etkilerini hafiflettiği belirlendi. Bu bağlamda deney hayvanlarına pancar suyu uygulanmasından sonra GSH-Px ve SOD gibi antioksidan sistemlerin aktive olduğu gözlemlendi. Öte yandan lipid peroksidasyonun oldukça iyi bir belirteci olan MDA düzeyinde tedavi sonrası ciddi düzeyde gerileme olduğu ortaya konuldu. Pancar suyu tedavisi alan ratların testiküler dokunun histopatolojik incelemesinde ise Johnsen skorlarında belirgin iyileşme olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın en temel limitasyonu iskemi reperfüzyon hasarının sınırlı biyokimyasal ve histopatolojik teknikler kullanılarak değerlendirilmiş olmasıdır. Bu bağlamda immunhistokimyasal analizler sunulamamıştır. Yine benzer şekilde ratların üreme hormonlarının seviyeleri dökümanite edilememiştir. Öte yandan deney laboratuvarımızda sınırlı şartlar (imkanlar) sebebi ile pancar suyunun sağlıklı testislerdeki etkileri gözlemlenememiştir. Çalışmamızda pancar suyu 28 gün süre ile uygulanmış olup sonrasında etkileri analiz edilmiştir. Bu bağlamda en ideal doz aralıklarının ve uygulanış süresinin belirlenmesi için daha kapsamlı deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ

Sonuç olarak bu deneysel çalışmada elde edilen histopatolojik ve biyokimyasal verilere dayanılarak pancar suyu tedavisinin testis torsiyonunda detorsiyon sonrasında ortaya çıkan iskemi reperfüzyon hasarının hafifletilmesinde alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışma sonuçlarının ileride yapılacak özellikle prospektif, daha randomize ve kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Pancar suyunun bu kullanımı ile testis torsiyonun tedavi yaklaşımında yeni bir işlev eklenmesine rağmen bu etkinliğinin moleküler mekanizmasını detaylandırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 7.KAYNAKLAR

1. Huang WY, Chen YF, Chang HC, Yang TK, Hsiesh JT, Huang KH. The incidence rate and characteristics in patients with testicular torsion: a nationwide, population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102:e363-7.
2. Arena S, Iacona R, Antonuccio P, Russo T, Salvo V, Gitto R et al. Medical perspective in testicular ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med.* 2017;13(5):2115
3. Yaşar Z, Çetinkaya E. Current management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Tuberk Toraks* 2015;63(4):278-290. Doi :10.5578/tt.9181.
4. Mohammad Raish, Ajaz Ahmad, Mushtaq Ahmad Ansari, Khalid M. Alkharfy, Abdul Ahad, Altaf Khan, Naushad Ali, Majid A. Ganaie, Mohammed Abbas Ali Hamidaddin. Beetroot juice alleviates isoproterenol-induced myocardial damage by reducing oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *Biotech* 2019;9:147.Doi:10.1007/s13205-019-1677-9
5. Hanna Szafer, Violetta Krajna-Kuzniak, Ewa Ignatowicz, Teresa Adamska, Wanda Baer-Dubowska. Evvaluation of the effect of beetroot juice on DMBA-induced damaged in liver and mammary gland of female sprague-dawley rats. *Phytother. Res.* 28:55-61(2014)
6. Tanagho EA, Mearin JW. *Smith's General Urology.* New York , The Mc Graw – Hill Companies,2000:750-787
7. Anafarta, K.(2011). Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı, Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (eds.). *Temel Üroloji dördüncü baskı* (ss. 17-18)İçinde. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri.

8. Brooks JD, Sommer G, Chung BI (2012). Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Wein AJ.(ed) Campbell-Walsh Urology, 10th Edition.(ss. 67-68)İçinde. Philedelphia, Saunders Elsevier.
9. Klinik Androloji, Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi,2000:1-20
10. Adams MC, Alfert HJ, MD et all.(2005). Campbell Üroloji. Güneş Kitabevi.(8.basım), s:76-78
11. Rozanski, T.A. and D.A. Bloom, The undescended testis. Theory and management. The Urologic clinics of North America, 1995. 22(1): p. 107.
12. Interactive Atlas of Human Anatomy, illustrated by Frank H. Netter, M.D.
13. Kayalı H. Özel histoloji. İstanbul Üniversitesi Film Merkezi, 1989,218- 228.
14. Jarow JP. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. Journal of Urology 1991, 145: 777-779.
15. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time inmen with untreated varicocele: Evidence of progressive testicular damage. Fertil Steril.1992;57(1):1747.
16. Steinberger E, Tjioe DY. Spermatogenesis in rat testes after experimental ischemia. Fertil Steril. 1969;20(4):639-49.
17. BROOKS, J. D. (2007). Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
18. SHAFİK, A., MOFTAH, A., OLFAT, S., MOHİ-EL-DİN, M., EL-SAYED, A. (1990). Testicular veins: anatomy and role in varicocelo genesis and other pathologic conditions. Urology. 35(2): 175-182.
19. PABST, R., PUTZ, R. (2006). Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (Gövde,Organlar, Alt Ekstremit) 2.

20. CHEHVAL, M. J., PURCELL, M. H. (1992). Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertility and sterility*. 57(1): 174-177.
21. COOLSAET, B. L. R. A. (1980). The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *The Journal of urology*. 124(6): 833-838.
22. NOSNİK, I. P., FRIEDMANN, P., NAGLER, H. M., DİNLENC, C. Z.(2010). Resume fraud: unverifiable publications of urology training program applicants. *The Journal of urology*, 183(4): 1520-1523.
23. SNELL, R. S., YILDIRIM, M. (1998). Tıp Fakültesi öğrencileri için klinik anatomi. Nobel Tıp.
24. Kuran O. Sistemik anatomi İstanbul, Filiz Kitabevi, 1983,512-514.
25. SKANDALAKİS, J. E., SKANDALAKİS, L. J., COLBORN, G. L. (1996). Testicular atrophy and neuropathy in herniorrhaphy. *The American surgeon*, 62(9): 775-782.
26. Sadler TW. (2005). *Langman Medikal Embriyoloji*. Ankara. (9.basım). Palme yayıncılık, s:330-349.
27. Moore KL, Persaud TVN. (2009). *Klinik yönleriyle İnsan Embiyolojisi*.(8.basım).Nobel yayıncılık, s:263-281.
28. MOORE, K. L., PERSAUD, T. V. N. (2004). *Klinik yönleriyle İnsan Embiyolojisi*: 10.
29. *Medikal Embriyoloji 2*. Baskı, ed. İ. Petorak. 1986, İstanbul: Beta Basım Dağıtım A.Ş. 220- 223.
30. Tanyel, F.C., A reevaluation of the mechanism of testicular descent: reasons for failed descent or ascent. *Journal of pediatric surgery*, 2000. 35(7): p. 1147-1148.
31. Tanyel FC. Testisin inişi, anormal testis yerleşimleri, fitik ve hidrosel mekanizmalarını açıklamada yeni bir görüş. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2002; 16:54-

- 63.
32. Abe, T. and J.M. Hutson, Calcitonin gene-related peptide injected ectopically alters gubernacular migration in the flutamide-treated rat with cryptorchidism. *Pediatric surgery international*, 1994. 9(8): p. 551-554.
33. Akman M. İnmemiş testis. Erişim: [http://www.mustafaakman.com/sayfalar.376.inmemis\\_testis.html](http://www.mustafaakman.com/sayfalar.376.inmemis_testis.html).
34. Kayalı H (editör). Özel histoloji. 1.Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Film Merkezi; 1989.218-28.
35. Sternberg SS (eds). *Histology for pathologist*. 1st ed. New York: Raven Press Lt;1992.731-9.
36. Sadler, T.W., *Langman's medikal embriyoloji* 7. baskı, ed. A.C. Başaklar. 1996, Ankara: Palme Yayıncılık. 274-275.
37. Junqueira LC, Carneiro J. *Temel Histoloji*. (Solakoğlu S, Aytekin Y ed.) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2009.
38. Barada JH, Weingarten JL, Cromie WJ: Testicular salvage and age-related delay in thepresentation of testicular torsion. *J Urol* 1989; 142: 746-748.
39. Krarup T: The testes after torsion. *Br J Urol*. 1978; 50, 43-46.
40. Leape LL: Testicular torsion.: *Pediatric Urology* (Eds Ashcraft KW). Philadelphia, W.B.Saunders, 1990; 1556-1558.
41. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Ürogenital Sistemin Acil Yaklaşım Gerektiren Hastalıkları içinde: *Temel Üroloji* (Eds Anafarta K), Ankara, Güneş Kitabevi, 2007; 960-961. 504-Murphy JP: The acute scrotum: *Operative Pediatric Surgery* (Eds Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR). McGraw-Hill Companies, New York, 2003; 563-568.

42. Pentyala S, Lee J, Yalamanchili P, et. al: Testicular torsion: A review. J Low Urin Tract Dis 2001; 5(1): 38-47.
43. Kallerhoff M, Gross AJ, Bötterfür IC, et. al: The influence of temperature on changes in ph,lactate and morphology during testicular ischaemia. Br J Urol 1996; 440-445.
44. Hutson JM: Undescended testis, torsion, and varicocele.( Eds O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG). Pediatric Surgery Volume Two. 5<sup>th</sup> ed, London, Mosby-Year Book Inc 1998; 1099-1101.
45. Demir Ö, Çelebi İ, Esen A.A.(2011). Ürogenital Sistemin Acil Yaklaşım Gerektiren Hastalıkları, Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (eds.). Temel Üroloji dördüncü baskı (ss. 1030- 1031)İçinnde. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri.
46. Davis, J.E. and M. Silverman, Scrotal emergencies. Emergency medicine clinics of North America, 2011. 29(3): p. 469-484.
47. Srinivasan, A., et al., History and physical examination findings predictive of testicular torsion: an attempt to promote clinical diagnosis by house staff. Journal of pediatric urology, 2011. 7(4): p. 470-474.
48. Boettcher, M., et al., Clinical predictors of testicular torsion in children. Urology, 2012.79(3): p. 670-674.
49. Molokwu, C.N., B.K. Somani, and C.M. Goodman, Outcomes of scrotal exploration for acute scrotal pain suspicious of testicular torsion: a consecutive case series of 173 patients. BJU international, 2011. 107(6): p. 990-993.
50. Ciftci, A., et al., Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. European journal of pediatric surgery, 2004. 14(05): p. 333-338.
51. Rabinowitz, R. and W.C. Hulbert Jr, Acute scrotal swelling. The Urologic clinics of North America, 1995. 22(1): p. 101.

52. Davenport, M., ABC of general surgery in children. Acute problems of the scrotum. BMJ: British Medical Journal, 1996. 312(7028): p. 435.
53. Kadish, H.A. and R.G. Bolte, A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. Pediatrics, 1998. 102(1): p. 73-76.
54. Nelson, C.P., J.F. Williams, and D.A. Bloom, The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. Journal of pediatric surgery, 2003. 38(8): p. 1248-1249.
55. Watkin, N., N. Reiger, and C. Moisey, Is the conservative management of the acute scrotum justified on clinical grounds? British journal of urology, 1996. 78(4): p. 623-627.
56. Canning DA, Lambert SM. Evaluation of the pediatric urology patient. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology, 10th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2012:3067-3084.
57. Baruch Klin, M., et al., Epididymitis in Childhood: A Clinical Retrospective Study over 5 Years. IMAJ, 2001. 3: p. 833-835.
58. Mäkelä, E., et al., A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. Scandinavian journal of surgery, 2007. 96(1): p. 62-66.
59. Mushtaq, I., M. Fung, and M.J. Glasson, Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. ANZ journal of surgery, 2003. 73(1-2): p. 55-55.
60. Tajchner, L., et al., Management of the acute scrotum in a district general hospital: 10-year experience. The Scientific World Journal, 2009. 9: p. 281-286.
61. Noseworthy J: Testicular Torsion. (Eds Ashcraft, Murphy, Sharp, Sigalet, Snyder). Pediatric Surgery 3rd Edition. United States of America: W.B Saunders Company 2000: 674- 80.

62. Melloul M, Paz A, Lask D: The value of radionuclide scrotal imaging in the diagnosis of acute testicular torsion. *Br J Urol* 1995; 72: 628-631.
63. Mevorach RA, Lerner RM, Greenspan BS, et. al: Color doppler ultrasound compared to aradionuclide scanning of spermatic cord torsion in a canine model. *J Urol* 1991; 14: 428-433.
64. Keislinger VJ, Schroder DE, Paulijev P, Hull J: Spermatic cord bloc and manual reduction: primary treatment for spermatic cord torsion. *J Urol* 1984; 132: 921-923.
65. McAndrew HF, Pemberton R, Kikiros SC, et. al: The incidence and investigation of acutescrotal problems in children. *Pediatric Surg Int* 2002; 18,435-437.
66. Bellinger MF, Abramovitz H, Brantley S, et. al: Orchiopexy: an experimental study of the effect of surgical technique on testicular histology. *J Urol* (1989); 142: 553-555.
67. Shealdon CA: Undescended testis and testicular torsion. *Surg Clin N Am* 1976; 65: 465-468
68. Krarup T: The testes after torsion. *Br J Urol* 1978;50:43-6
69. Mogilner JG, Lurie M, Coran AG, Nativ O et al. Effect of diclofenac on germ cell apoptosis following testicular ischemia-reperfusion injury in a rat. *Pediatr Surg Int* 2006;22:99-105
70. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53:135-59
71. Lysiak JJ, Nguyen QA, Turner TT. Peptide and nonpeptide reactive oxygen scavengers provide partial rescue of the testis after torsion. *J Androl* 2002;23:400-9
72. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Crezcynski-Pasa TB et al. Spermatic cord

- torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury.  
Mol Aspects Med 2004;25:199-210
73. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic Pathology. 6th ed 2000:P:6-10,30-36
  74. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 161:488- 503,1991
  75. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. Br J Surg 1994;81:637-47
  76. Granger DN Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. Microcirculation1999 6:167–178
  77. Korthuis RJ, Granger DN, Townsley ML, Taylor AK: The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. Circ Res 57 1985;599–609
  78. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and preventations of ischemia-reperfusion injury. Anesthesiology 2001;94:1133-8
  79. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions Mayo Clin Proc 1988;381-9
  80. Moon C, Ahn M, Kim S, Yasuzumi F et al. Increased expression of both constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in the delayed phase of acute experimental testicular torsion. J Vet Med Sci 2005;67(4):453-56
  81. Bulkley GB. Free radical-mediated reperfusion injury: a selective review. Br J Cancer 55:63-66,1987
  82. Moon C, Yasuzumi F, Okura N, Kim H et al. Enhanced expression of tyrosine kinase receptor a in germ cells of rat testis with acuteexperimental testicular

- torsion. *Urol Int* 2005;74(1):79-85
83. Ozkurkcugil C, Yardimoglu M, Dalcik H, Erdogan S et al. Effect of insulin-like growth factor-1 on apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular torsion. *BJU Int* 2004;93:1094-97
  84. Shiraishi K, Naito K, Yoshida K: Nitric oxide promotes germ cell necrosis in the delayed phase after experimental testicular torsion of rat. *Biol Reprod* 2001;65: 514– 52
  85. Paciulli M., Medina- Meza I., Chiavaro E., Barbosa-Canovas G., Impact of thermal and high pressure processing on quality parameters of beetroot (*Beta vulgaris* L.), *LWT - Food Science and Technology*,2015, (68), 98 – 104.
  86. United States Department of Agriculture. USDA national nutrient database for standard reference 2013. [cited 13 Jun 2015]. Available from: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>.
  87. Mroczek A, Kapusta I, Janda B, Janiszowska W. Triterpene saponin content in the roots of red beet (*Beta vulgaris* L.) cultivars. *J Agric Food Chem*, 2012; 60: 12397 - 402.
  88. Georgiev VG, Weber J, Kneschke EM, Denev PN, Bley T, Pavlov AI. Antioxidant activity and phenolic content of betalain extracts from intact plants and hairy root cultures of the red beetroot *Beta vulgaris* cv. Detroit dark red. *Plant Foods Hum Nutr*, 2010; 65: 105 - 11.
  89. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-169
  90. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide

- dismutase. Clin Chem 1988;34:497–500.
91. Esterbauer H, Cheeseman KH (1990) Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Methods Enzymol. 1990;186:407–421.
  92. Blaivas, M., & Sierzenski, P. (2001). Emergency ultrasonography in the evaluation of the acute scrotum. Academic Emergency Medicine, 8,85-89.  
<https://doi.org/10.1111/j.1553--2712.2001.tb00562.x> Çevik,
  93. Arena, S., Iacona, R., Antonuccio, P., Russo, T., Salvo, V., Gitto, E., Impellizzeri, P., & Romeo, C. (2017). Medical perspective in testicular ischemia-reperfusion injury. Experimental and Therapeutic Medicine, 13, 2115–2122.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2017.4289>
  94. Pogorelic, Z., Neumann, C., & Jukic, M. (2019). An unusual presentation of testicular torsion in children: A single-centre retrospective study. The Canadian Journal of Urology, 26, 10026--10032.
  95. Kutluhan, M. A., Urkmez, A., Sahin, A., Topaktas, R., Gumrukcu, G., & Verit, A. (2020). Predictive value of ischaemia--modified albumin in spermatogenesis in an experimental testicular torsion model. Andrologia, 52, e13471.  
<https://doi.org/10.1111/and.13471>
  96. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, Li CY, Li CJ. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. Cell Physiol Biochem 2018;46(4):1650-67. Doi: 10.1159/000489241.
  97. Shamsi-Gamchi N, Razi M, Behfar M. Testicular torsion and reperfusion: evidences for biochemical and molecular alterations. Cell Stress Chaperones 2018;23(3):429-39. Doi: 10.1007/s12192-017-0855-0.

98. Al-Saleh F, Khashab F, Fadel F, Al-Kandari N, Al-Maghrebi M. Inhibition of NADPH oxidase alleviates germ cell apoptosis and ER stress during testicular ischemia reperfusion injury. Saudi J Biol Sci. 2020;27(8):2174-84. Doi: 10.1016/j.sjbs.2020.04.024.
99. Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G. Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. J Urol. 1980;124(3):375-8. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)55456-7.
100. Krarup T. The Testes After Torsion. British Journal of Urology 1978;50:43-6.
101. Macnicol MF. Torsion of the testis in childhood. British Journal of Surgery 1974; 61:905-8.
102. Dejban, P., Rahimi, N., Takzare, N., Jahansou, M., Haddadi, N. S., & Dehpour, A. R. (2019). Beneficial effects of dapson on ischemia/ reperfusion injury following torsion/detorsion in ipsilateral and contralateral testes in rat. *Theriogenology*, 140, 136--142. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.08.021>
103. Wei, S. M., Huang, Y. M., & Zhou, J. (2017). Probucol reduces testicular torsion/detorsion--induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 5424097. <https://doi.org/10.1155/2017/5424097>
104. Taati, M., Moghadasi, M., Dezfoulian, O., & Asadian, P. (2016). Effects of ghrelin on testicular ischemia/reperfusion--induced injury. *Acta Medica Iranica*, 54, 32--38.
105. Nöske HD, Kraus SW, Altinkilic BM, Weidner W. Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. J Urol. 1998;159(1):13-6.
106. Grimsby GM, Schlomer BJ, Menon VS, Ostrov L, Keays M, Sheth KR et al. Prospective evaluation of predictors of testis atrophy after surgery for testis torsion in children. Urology 2018;116:150-5. Doi: 10.1016/j.urology.2018.03.009.

107. Abbaszadeh, A., Assadollahi, V., Alasvand, M., Anbari, K., Tavakoli, N., Gholam, M. (2020). Protective effects of royal jelly on testicular torsion induced ischaemia reperfusion injury in rats. *Andrologia*, 52, e13716. <https://doi.org/10.1111/and.13716>
108. Kolukcu E., Atilgan D., Uluocak N., Deresoy F.A., Katar M., Unsal V. Milrinone ameliorates ischaemia-reperfusion injury in experimental testicular torsion/detorsion rat model. *Andrologia*. 2021;00:e14128. <https://doi.org/10.1111/and.14128>
109. Kolukcu E., Fırat F, Deresoy F.A., Katar M., Atilgan D. The effects of prifenidone on ischemia-reperfusion injury in testicular torsion-induced rat model. *Andrologia*. 2021Mar;53(2):e13922. <https://doi.org/10.1111/and.13922>
110. Kanner J., Harel S., Granit R. Betalains a new class of dietary cationized antioxidants. *J Agrid Food Chem* 2001 Nov;49(11):5178-85. doi:10.1021/jf010456f
111. Wootten-Beard P., Ryan L. A beetroot juice shot is a significant and convinient souble of bioaccessible antioxidants. *Journal of functinal foods*.3(2):329-334. doi:10.1016/jff.2011.05.007
112. Azeredo HMC. 2009. Betalains: properties, sources, applications, and stability – a review. *Int J Food Sci Technol* 44: 2365–2376.
113. Lee CH, Wettasinghe M, Bolling BW, Ji LL, Parkin KL (2005) Beta-lains, phase II enzyme-inducing components from red beetroot (*Beta vulgaris* L.) extracts. *Nutr Cancer* 53(1):91–103. [https://doi.org/10.1207/s15327914nc5301\\_11](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5301_11)
114. Vulic JJ, Cebovic TN, Canadanovic-Brunet JM, Cetkovic GS, Canad-anovic VM, Djilas SM, Saponjac VTT (2014) In vivo and in vitro antioxidant effects of beetroot pomace extracts. *J Funct Foods* 6:168–175. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.10.003>
115. Khan MI, Joseph KMD, Muralidhara, Ramesh HP, Giridhar P, Ravishankar GA. 2011. Acute, subacute and subchronic safety assessment of betalains rich *Rivina humilis* L. berry juice in rats. *Food Chem Toxicol* 49: 3154–3157.

- 116.Kapadia GJ, Rao GS. 2012. Anticancer effects of red beet pigments. In Red Beet Biotechnology. Food and Pharmaceutical Application, Bhagyalakshmi, Neelwarne, (ed.) Springer Sciences and Business Media: New York; 125–154.
- 117.Kawano KI, Umemura K. 2012. Oral intake of beet extract provides protection against skin barrier impairment in hairless mice. *Phytother Res* doi: 10.1002/ptr.4792
- 118.Winkler BWC, Schroecksnadel K, Schennach H, Fuchs D (2005) In vitro effects of beet root juice on stimulated and unstimulated peripheral blood mononuclear cells. *Am J Biochem Biotechnol* 1:180–185
- 119.Curtis KJ, O'Brien KA, Tanner RJ, Polkey JI, Minnion M, Feelisch M, Polkey MI, Edwards LM, Hopkinson NS (2015) Acute dietary nitrate supplementation and exercise performance in COPD: a double-blind, placebo-controlled, randomised controlled pilot study. *PLoS One* 10(12):e0144504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144504>
- 120.Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT (2008) The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 7(2):156–167. <https://doi.org/10.1038/nrd2466>
- 121.Krajka-Kuzniak V, Szafer H, Ignatowicz E et al. Beetroot juice protects against N-nitrosodiethylamine-induced liver injury in rats. *Food and Chemical Toxicology* Volume 50, Issue 6, June 2012, Pages 2027-2033
- 122.Kujawska M, Ignatowicz E, Murias M, Ewertowska M, Mikołajczyk K, Jodynis-Liebert J. 2009. Protective effect of red beetroot against carbon tetrachloride- and N-nitrosodiethylamine-induced oxidative stress in rats. *J Agric Food Chem* 57: 2570–2575.



T.C.  
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı :51879863-622.03/  
Konu :Karar

Sayın Prof. Dr. Nihat ULUOCAK  
Öğretim Üyesi

HADYЕК'na değеrlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz "**Testis torsiyon modeli oluşturulan ratlarda pancar suyu uygulamasının testis dokusu üzerindeki etkinliğinin değеrlendirilmesi**" başlıklı 2020 HADYЕК-10 nolu projeniz kurulumuz tarafından değеrlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.  
Bilgilerinize rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Semiha Gülsüm KURT  
HADYЕК Başkanı