



**T.C.**

**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA CAPSAİCİN'İN TESTİS TORSİYONUNDAKİ  
KORUYUCU ETKİSİ**

**DOKTORA TEZİ**

**HİLAL GÖREN**

**PROF. DR. HİLMİ ÖZDEN**

**2020**





**T.C.**

**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA CAPSAİCİN'İN TESTİS TORSİYONUNDAKİ  
KORUYUCU ETKİSİ**

**DOKTORA TEZİ**

**HİLAL GÖREN**

**PROF. DR. HİLMİ ÖZDEN**

**2020**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Hilal GÖREN 'in Doktora Tezi olarak hazırladığı “Sıçanlarda Capsaicin'in Testis Torsiyonundaki Koruyucu Etkisi” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “**KABUL**” edilmiştir.

05/06/2020

Üye: Prof. Dr. Hilmi ÖZDEN

Üye: Prof. Dr. Ferruh YÜCEL

Üye: Prof. Dr. Halil İbrahim AÇAR

Üye: Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

Üye: Doç. Dr. Dilek BURUKOĞLU DÖNMEZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ... / ... / ... tarih ve ... / ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selma METİNTAŞ

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Testis torsiyonu, spermatik kordun ve içindeki anatomik yapıların dönmesiyle karakterize ürolojik acil bir durumdur. Torsiyon bölgeye giden kan akımının azalması ya da tamamen kesilmesiyle meydana gelmektedir. Ergenlik dönemindeki erkeklerde en sık görülen genital hastalıkların başında gelmektedir ve ipsilateral testis disfonksiyonu olmadan mutlaka en kısa sürede tedavi edilmelidir. Testis torsiyonu dokuda iskemik hasara sebep olurken, detorsiyon ise doku hasarına asıl sebep olan reperfüzyon hasarını oluşturmaktadır. Testis dokusunda meydana gelen hasar, torsiyonun derecesine ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle çalışmamızda iskemi/reperfüzyon (I/R) sonucunda oluşan doku hasarı üzerine antioksidan bir madde olan kırmızı acı biberin etken maddesi Capsaicin'in (CAP) koruyucu etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda Wistar Albino cinsi, 40 adet, 250-300 gr ağırlığında erişkin erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları her grupta 10 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Torsiyon, her iki testisin spermatik kordunun 720 derece saat yönünün tersine çevrilmesiyle oluşturuldu. Detorsiyon, iskemi süresinden sonra testisin eski pozisyonuna getirilmesiyle sağlandı. Sham grubuna bazal değerlerin değerlendirilmesi için skrotal deri insizyonu yapılarak 4/0 sütürle kapatıldı. 2 saat sonra sütürler alınarak orşiektomi yapıldı. İskemi grubunda her iki testis saat yönünde 720 derece döndürülerek fikse edildi, 2 saat iskemi sonrası orşiektomi yapıldı. İskemi-reperfüzyon grubunda iskemi grubunda olduğu gibi iskemi yapılarak, 2 saat iskemi sonrası testislerin detorsiyonu sağlandı, 2 saat reperfüzyon sonrası orşiektomi yapıldı. Capsaicin uyguladığımız deney grubunda ise 2 saat torsiyondan sonra, detorsiyon yapıldı. Detorsiyondan 30 dakika önce Capsaicin subcutan yolla 0.5 mg/kg verildi. 2 saat reperfüzyon işlemi sonrası orşiektomi uygulandı. Genel anestezi altında hayvanlardan alınan intrakardiyak kan örneklerinde, lipid peroksidasyonunun belirlenmesi için malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) antioksidan enzim düzeyleri değerlendirildi.

Testis dokusu ise histopatolojik değerlendirme için hematoksilen/eozin ile boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi.

Yapılan analizler neticesinde, Capsaicin grubuna ait sıçan testislerinde iskemi ve iskemi/reperfüzyon grubuna oranla azalmış túbüler hasar, normale yakın yapıdaki seminifer túbüller ve túbül duvarındaki spermatogenik hücre serileri görölmüş ayrıca intersitisyel alanda azalmış ödem dikkat çekmektedir. Lipid peroksidasyonunun belirlenmesi için değerlendirilen SOD, MDA ve KAT enzim düzeylerinin ise Capsaicin uygulanan grupta kontrol grubu değerlerine yaklaştığı gözlemlendi.

Sonuç olarak, testiste oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine Capsaicin'in koruyucu etkisi olduğu belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** testis, torsiyon/detorsiyon, capsaicin, iskemi/reperfüzyon

## SUMMARY

Testicular torsion is a urological emergency characterized by the rotation of the spermatic cord and its anatomical structures. Torsion occurs when the blood flow to the region decreases or is stopped completely. It is one of the most common genital diseases in men in adolescence and it should be treated as soon as possible without ipsilateral testicular dysfunction. While testicular torsion causes ischemic damage in the tissue, detorsion causes reperfusion damage, which is the main cause of tissue damage. Damage to the testicle tissue varies depending on the degree and duration of the torsion. Therefore, in our study, we aimed to investigate the protective effect of Capsaicin, which is an active ingredient of red hot pepper, an antioxidant substance, on tissue damage caused by ischemia / reperfusion.

In our study, 40 male, 250-300 g adult male rats of the genus Wistar Albino were used. Experimental animals were divided into 4 groups, 10 in each group. The torsion was created by rotating the spermatic cord of both testicles counter clockwise by 720°. Detorsion was achieved by bringing the testicle back to its original position after ischemia time. The scrotal skin incision was made to evaluate the basal values for the sham group and closed with a 4/0 suture. Sutures were taken 2 hours later and orchietomy was performed. In the ischemia group, both testicles were fixed by rotating 720 degrees clockwise, orchietomy was performed after 2 hours of ischemia. In the ischemia-reperfusion group, as in the ischemia group, ischemia was performed and detorsion of the testicles was achieved after 2 hours of ischemia, orchietomy was performed after 2 hours of reperfusion. In the experimental group where we applied Capsaicin, detortion was performed after 2 hours of torsion. Capsaicin was administered subcutaneously 0.5 mg / kg 30 minutes before detortion. Orchietomy was performed after 2 hours of reperfusion. Under general anesthesia, intracardiac blood samples from the animals for the determination of lipid peroxidation, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and catalase (CAT) antioxidant enzyme. Testicular

tissue was stained with hematoxylin / eosin for histopathological evaluation and examined under a light microscope.

As a result of the analyzes, the rat testicles belonging to the Capsaicin group showed reduced tubular damage and seminiferous tubules in the structure similar to ischemia and spermatogenic cell series in the tubular wall, and decreased edema in the interstitial area. SOD, MDA and CAT enzyme levels evaluated for the determination of lipid peroxidation were observed to be close to the control group values in the Capsaicin administered group.

Consequently, Capsaicin had a protective effect on ischemia-reperfusion injury in the testicle.

**Key words:** testis, torsion / detorsion, capsaicin, ischemia / reperfusion



## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO DİZİNİ .....	ix
ŞEKİL DİZİNİ .....	x
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xii
1- GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2- GENEL BİLGİLER .....	3
<b>2.1- Testis Embriyolojisi .....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Gonadların gelişimi .....	3
2.1.2. Testislerin gelişimi .....	4
<b>2.2- Testis Anatomisi .....</b>	<b>5</b>
2.2.1. Testisin yapısı .....	7
2.2.2. Testisin arteriyel beslenmesi ve venöz drenajı .....	9
2.2.3. Testisin lenfatikleri .....	9
2.2.4. Testisin innervasyonu .....	9
<b>2.3- Testis Histolojisi .....</b>	<b>9</b>
<b>2.4- Testis Fizyolojisi.....</b>	<b>14</b>
2.4.1. Endokrin fonksiyon.....	14
2.4.2. Ekzokrin fonksiyon .....	15
<b>2.5- Testis Torsiyonu .....</b>	<b>16</b>
2.5.1. Testis torsiyonu etiyolojisi.....	16
2.5.2. Testis torsiyonu insidansı .....	16
2.5.3. Testis torsiyonu sınıflandırması .....	17
2.5.4. Klinik bulgular.....	18
2.5.5. Tanı ve ayırıcı tanı.....	18
2.5.6. Tedavi.....	19
<b>2.6- İskemi/Reperfüzyon Hasarı, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres .....</b>	<b>19</b>
2.6.1. İskemi/Reperfüzyon hasarı.....	19
2.6.2. Serbest radikaller .....	21
2.6.3. Oksidatif stres ve antioksidan mekanizma .....	24
<b>2.7- Capsaicin ve Antioksidan Etkisi.....</b>	<b>26</b>
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29

<b>3.1- Deney Hayvanlarının Temin Edilmesi:</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2 – Deney Hayvanları ve Bakım:</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3 – Deney Grupları:</b> .....	<b>29</b>
<b>3.4 – Cerrahi Teknik:</b> .....	<b>30</b>
<b>3.5- Kullanılan Kimyasal Maddeler:</b> .....	<b>36</b>
3.5.1. Capsaicin:.....	36
3.5.2. Anestezikler: .....	36
<b>3.6- Biyokimyasal değerlendirme</b> .....	<b>36</b>
3.6.1. Katalaz (KAT) aktivitesinin ölçümü .....	37
3.6.2. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü .....	37
3.6.3. Malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçümü .....	37
<b>3.7-Histolojik Yöntem:</b> .....	<b>40</b>
3.7.1. Işık mikroskopundaki incelemeler için dokuların hazırlanması.....	40
<b>3.7- İstatiksel Analiz</b> .....	<b>42</b>
<b>4- BULGULAR</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1- Biyokimyasal Bulgular</b> .....	<b>44</b>
4.1.1. Hemolizatta Malondialdehit (MDA) düzeyi.....	44
4.1.2. Hemolizatta Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeyi.....	46
4.1.3. Hemolizatta Katalaz (KAT) aktivitesi .....	47
<b>4.2- Histopatolojik Bulgular</b> .....	<b>49</b>
<b>5- TARTIŞMA</b> .....	<b>58</b>
<b>6- SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>67</b>
<b>KAYNAKLAR DİZİNİ</b> .....	<b>69</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>81</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> Serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen bileşikler.....	23
<b>Tablo 2.2:</b> Serbest radikal kaynakları.....	24
<b>Tablo 2.3:</b> Bazı enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar.....	26
<b>Tablo 3.1:</b> Deney gruplarının dizaynı ve gruplardaki hayvanlara uygulanacak işlemler.....	31
<b>Tablo 3.2:</b> Bouin fiksatifinin hazırlanışı.....	40
<b>Tablo 3.3:</b> Pikrik asitin hazırlanışı.....	40
<b>Tablo 4.1:</b> Deney gruplarından elde edilen MDA, SOD, KAT değerleri ve bu değerlerin istatistik olarak karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.2:</b> Hemolizatta Malondialdehit düzeyi.....	45
<b>Tablo 4.3:</b> Hemolizatta Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeyi.....	46
<b>Tablo 4.4:</b> Hemolizatta Katalaz düzeyi.....	48
<b>Tablo 4.5:</b> Kontrol grubundaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.....	51
<b>Tablo 4.6:</b> İskemi grubundaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.....	53
<b>Tablo 4.7:</b> İskemi/Reperfüzyon grubundaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.....	55
<b>Tablo 4.8:</b> Capsaicin uygulanan gruptaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.....	57

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1: Gonadların gelişimi .....	4
Şekil 2.2: Skrotum, testis ve epididimis görünümü.....	6
Şekil 2.3: Scrotum ve testis anatomisi .....	8
Şekil 2.4: Testis, epididymis ve ductus deferens.....	10
Şekil 2.5: Seminifer tübül ve interstisyel bağ dokusunun yapısı.....	11
Şekil 2.6: Spermatogenik seri hücreleri, sertoli hücreleri ve kan-testis bariyeri.....	12
Şekil 2.7: Spermatogenezin aşamaları.....	14
Şekil 2.8: Testis torsiyonun sınıflandırılması.....	18
Şekil 2.9: Oksidatif stres.....	25
Şekil 2.10: Capsaicinin moleküler yapısı.....	26
Şekil 3.1: Skrotal deri insizyonu sonrası testis ve spermatik kordun serbestleştirilmesi için gerekli diseksiyonlar.....	32
Şekil 3.2: Testislerin tamamen serbestleştirilmesi ve her iki testisin skrotal keseden çıkarılması ve skrotal cep oluşturulması.....	33
Şekil 3.3: Spermatik kordun 720° saat yönünde döndürülmesiyle testis torsiyonunun oluşturulması ve fiksasyonunun sağlanması.....	33
Şekil 3.4: Torsiyon neticesinde oluşan iskemik testis dokusu.....	34
Şekil 3.5: Torsiyon süresi bitiminde dokudan fiksasyon dikişlerinin kaldırılması.....	34
Şekil 3.6: Detorsiyon sonrası 1. Saat, detorsiyon sonrası 2. saat.....	35
Şekil 3.7: Yapılan orşiektomi sonrası testis dokusunun histopatolojik muayene için alınması.....	35
Şekil 3.8: Eritrosit hemolizatının hazırlanış basamakları.....	36
Şekil 3.9: Katalaz aktivitesinin ölçümü sırasında uygulanan prosedür.....	38

<b>Şekil 3.10:</b> Süperoksit dismutaz ölçümü sırasında uygulanan prosedür.....	39
<b>Şekil 3.11:</b> Testis dokusunun Bouin fiksatifinde takip prosedürü.....	41
<b>Şekil 3.12:</b> Hematoksilen-Eozin boyamaya ait doku takibi prosedürü.....	42
<b>Şekil 4.1:</b> Gruplara göre ortalama MDA değerleri.....	46
<b>Şekil 4.2:</b> Gruplara göre ortalama SOD değerleri.....	47
<b>Şekil 4.3:</b> Gruplara göre ortalama KAT değerleri.....	49
<b>Şekil 4.4:</b> Kontrol grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütmelerde çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri.....	50
<b>Şekil 4.5:</b> İskemi grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütmelerde çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri.....	52
<b>Şekil 4.6:</b> İskemi/reperfüzyon grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütmelerde çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri.....	54
<b>Şekil 4.7:</b> Capsaicin grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütmelerde çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri.....	56

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

**µm:** Mikrometre

**a:** Arteria

**AMH:** Antimüller hormon

**AMP:** Adenozin monofosfat

**AP-1:** Aktivatör protein-1

**ATP:** Adenozin trifosfat

**CaMK II kinase:** Kalmodulin bağımlı protein kinaz II

**CAP:** Capsaicin

**CCl<sub>4</sub>:** Karbon tetraklorür

**CGRP:** Calsitonine gen related peptid

**cm:** Santimetre

**DPPH:** 1-1'-difenil-2-pikrilhidrazil

**FSH:** Folikül stimulan hormon

**g:** Gram

**GnRH:** Gonadotropin salgılatıcı hormon

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit

**HOCl:** Hipoklorik asit

**IL:** İnterlökin

**İ/R:** İskemi/reperfüzyon

**kg:** Kilogram

**LH:** Luteinizan hormon

**M.Ö:** Milattan önce

**MDA:** Malondialdehit

**mg:** Miligram

**NF- $\kappa$ B:** Nükleer faktör-kappa B

**NO:** Nitrik oksit

**PDTC:** Pyrrolidine dithiocarbamate

**PIP2:** Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

**SOD:** Süperoksit dismutaz

**SOR:** Serbest oksijen radikalleri

**SP:** Substance P

**TBA:** Tiyobarbütirik asit

**TGF- $\beta$ 1:** Transforme edici büyüme faktörü-beta 1

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktörü-alfa

**TRPV1:** Transient receptor potential vallinoid 1

**UV:** Ultraviyole

**v:** Vena

**VR1:** Vallinoid receptor subtype 1

**WST:** Water-soluble tetrazolium salt

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Testis torsiyonu, yenidoğan, çocukluk ve gençlik dönemindeki erkekleri etkileyen, spermatik kordun ve içindeki anatomik yapıların dönmesiyle karakterize olan ürolojik acil bir durumdur. Testis torsiyonunun 25 yaşından genç bireylerde görülme sıklığı 1/4000'dir (Barada, Weingarten, & Cromie, 1989). Bölgeye giden kan akımının kısmen ya da tamamen kesilmesi sonucu iskemi tablosu oluşmaktadır. Her ne kadar torsiyon sonrası dokuda gelişen hasar fazla miktarda olsa da, detorsiyon sonrasında reperfüzyon hasarı olarak testis dokusunda hem yapısal hem de biyokimyasal bir takım değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Oluşan testiküler hasarın engellenmesi için acil cerrahi girişim gerekmektedir (Donohue & Utley, 1978).

Torsiyon sonucu ilk olarak testis dokusunun venöz drenajı bozulmaktadır. Bölgenin venöz kan akımında meydana gelen bu patoloji sonrası testis dokusunda ödem, arteriyel obstrüksiyon ve hemoraji gelişir. Tüm dokularda olduğu gibi kan akımının azalması, testiste de hipoksiyle sonuçlanmaktadır (Çolak, 2014). Yapılan çalışmalar sonrasında testiküler iskemiden en fazla etkilenen hücrelerin spermatogonia ve spermatositler olduğu gösterilmiştir (Becher & Turner, 1995; Cuzzocrea, Riley, Caputi, & Salvemini, 2001; Tijoe & Steinberger, 1970). Deneysel çalışmalarla iskemi/reperfüzyon mekanizması sonrası oluşan asıl hasarın reperfüzyon sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri (SOR) sorumlu olduğu görülmüştür (Prillaman & Turner, 1997; Akgür, Kılınç, Aktuğ, & Olguner, 1994; Greenstein vd., 1992). SOR, hücre membranında lipid peroksidasyonuna sebep olarak hücre dejenerasyonuna sebep olmaktadır (McCord, 1985). Meydana gelen hücre harabiyetinin farklı antioksidan ajanların kullanılmasıyla (E vitamini, N-asetilsistein, pentoksifilin, melatonin gibi) serbest oksijen radikallerinin etkilerinin azaltıldığı gösterilmiştir (Aksoy vd., 2007; Cay vd., 2006; Koc vd., 2005; Rowe, 1995).

Capsaicin (CAP) (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide), alkaloid yapıda bir madde olup, kırmızı acı biberin etken maddesi olan bir antioksidandır. M.Ö. 7000 yılına ait yapılan arkeolojik çalışmalarda kırmızı



acı biberin o dönemde de kullanıldığını gösterilmektedir (Peker, 2015). Acı biber, kolay ulaşılabilirliği ve farklı kullanım alanlarının olmasıyla günümüzde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. CAP ilk olarak ağrı kesici özelliğiyle kullanılmaya başlanmıştır. Analjezik olan bu etkilerini Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) / Vanilloid Receptor Subtype 1 (VR1) reseptöre bağlanarak gerçekleştirir. TRPV1/VR1 plazma membranında seçici olmayan katyon kanallarının oluşturduğu primer duyu nöronlarının terminal bölgelerinde bulunmaktadır (Szolcsanyi, 2014). Kuvvetli bir analjezik olan capsaicin aynı zamanda iyi bir antioksidan, kardiovasküler, solunum, immun ve sindirim sistemi başta olmak üzere organizmada birçok yararlı etkileri bulunmaktadır.

Torsiyonun, testislerde ciddi zarar verici etkileri olduğu görülmektedir. Bilim insanları bu denli hayati öneme sahip olan durumu tedaviyi geciktirmeden gerek zaman gerekse ekonomik açıdan daha az maliyetli ajanlarla gidermeye çalışmıştır. İnsanlarda özellikle fertilizasyonu etkileyen böyle hayati bir konuda her geçen gün yapılan çalışma sayısı artmaktadır. Bizde planladığımız çalışmada testis torsiyonu sonucunda oluşan testis hasarı üzerine etkinliği henüz araştırılmamış bir antioksidan olan capsaicinin etkilerini araştırmayı amaçladık. Capsaicinin, maliyetinin uygun ve kolay tedarik edilebilirliği bakımından daha kolay bir antioksidan ajan olması, iskemi tablosu sonucu oluşan patolojik durumun giderilmesinde alternatif bir tedavi yöntemi olacağını düşündürmektedir. Bu sebeple bizde çalışmamızda testis torsiyonu sonucu oluşan testis dokusunda meydana gelen hasara karşı capsaicinin koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

## 2- GENEL BİLGİLER

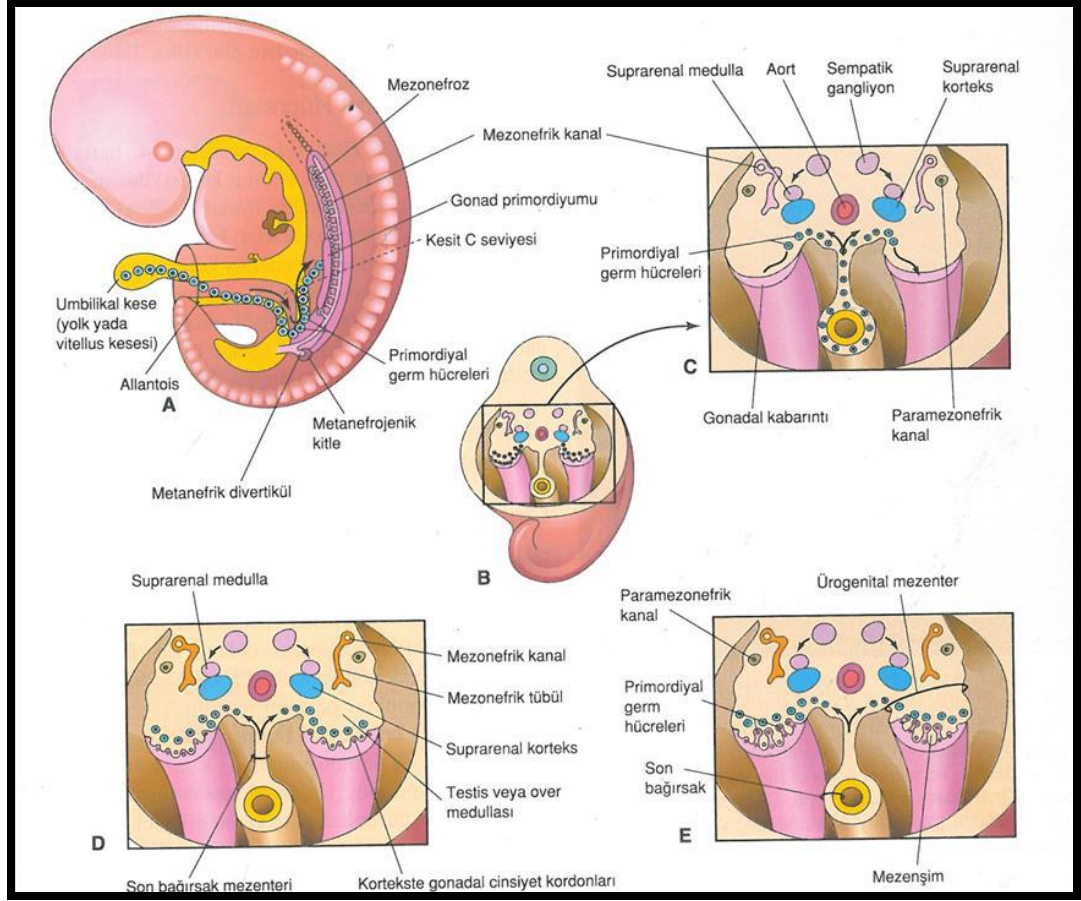
### 2.1- Testis Embriyolojisi

#### 2.1.1. Gonadların gelişimi

Cinsiyetin döllenme sırasında belli olmasına karşın, gonadların 7. haftaya kadar hangi cinsiyete ait oldukları belli değildir (Sadler, 2011). Testisler ve overler embriyonal gelişim açısından karın arka duvarını döşeyen sölom epiteli, embriyonik bağ doku ve ilkel cinsiyet hücrelerinden köken almaktadır (Moore, Persaud, 2009; Gürsoy, Koptagel, 1997).

Gonad gelişiminin ilk safhaları embriyonal gelişimin 5. haftasında ortaya çıkar. İlk olarak mezonefrozun medial tarafında sölom epiteline kalınlaşma meydana gelmektedir. Daha sonra epitel ve alt katmanda bulunan mezenşimal dokunun proliferasyonu ile genital kabartı oluşmaktadır. Embriyonal gelişimin 3. haftasında primordiyal germ hücreleri, primitif hat boyunca göç eder endoderm hücrelerinin bulunduğu yere gitmektedir. Gelişimin 4. haftasında ise allantoisin başlangıç yerine yakın bölgeye ilerler ve 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşır. 6. haftada birincil cinsiyet kordonlarının yapısına katılmaktadır (Şekil 2.1) (Moore, Persaud, 2009).

Embriyonal gelişimin 7. haftasından önce her iki cinsiyette de gonadların görünümü birbirine benzediği için bu duruma farklanmamış gonad denmektedir. Erkek fenotipi için gerekli olan Y kromozomu farklanmamış gonadın medullası üzerinde testise belirleyici etkiye sahiptir ve testise farklanmaktadır. Eğer embriyo kadın fenotipi için gerekli XX seks kromozom çiftine sahip olursa ise farklanmamış gonadın korteksi overi oluşturmakta ve medullası gerilemektedir (Moore, & Persaud, 2009; Gürsoy, & Koptagel, 1997, Kayalı, Şatıroğlu, Taşyürekli, 1992).



**Şekil 2.1:** Gonadların gelişimi (Moore, & Persaud, 2009).

**A.** 5 haftalık embriyoda, primordiyal germ hücrelerinin vitellüs kesesi duvarından embriyo içerisine göçü izlenmektedir. **B.** 5 haftalık embriyo kaudalinin üç boyutlu çiziminde, gonadal kabarıntıların lokalizasyon ve kapsamı görülüyor. **C.** Transvers kesitte suprarenal bezlerin primordiyumları, gonadal kabarıntılar ve primordiyal germ hücrelerinin gelişen gonadlara göçü izlenmektedir. **D.** 6 haftalık embriyonun transvers kesitinde gonadal kordonlar görülmektedir. **E.** Farklanmamış gonadlar ve paramezonefrik kanallar izlenmektedir

### **2.1.2. Testislerin gelişimi**

XY kromozom çiftine sahip bir embriyoda testislerin gelişimi bazı genlerin koordinasyonlu uyarımıyla başlar. Y kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan SRY geni testislerin gelişiminde anahtar role sahiptir. TDF ise birincil cinsiyet ya da medullar kordonların oluşturmak ve medullanın iç kısımlarına doğru ilerlemesini sağlar. Oluşan bu kordonlar daha sonra rete

testis túbüllerini oluşturarak ve ilerleyen dönemlerde tunica albuginea gelişmesini sağlayacaktır. Tunica albuginea gelişimi testis gelişimi için oldukça önemlidir.

Seminifer kordondan ise seminifer túbüller, tubuli rekti ve rete testis gelişmektedir. 4. ayda testis kordonları sertoli destek hücrelerinden meydana gelmektedir. Leydig hücreleri ise mezenşim kökenlidir ve 8. haftadan itibaren androjenik hormon salgılamasında görev alır. Salgılanan erkeklik hormonları ise mezonefik kanalların ve dış genital organların farklılaşmasını sağlamaktadır (Moore, & Persaud, 2009; Gürsoy, & Koptagel, 1997).

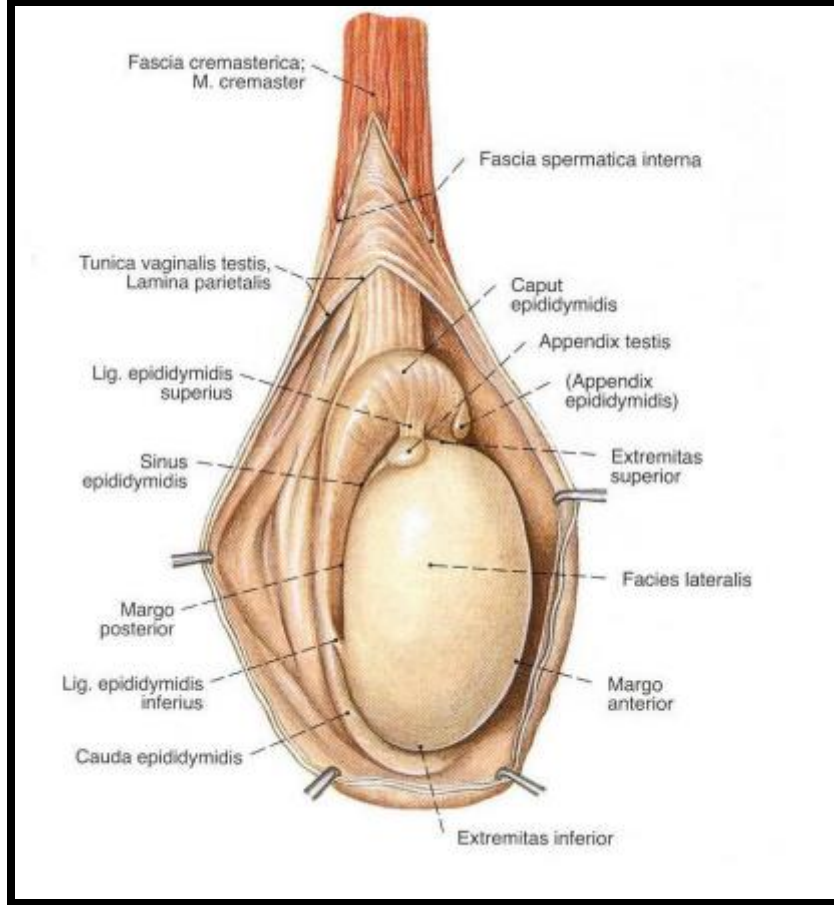
Seminifer túbüllerin puberte dönemine lümenleri gelişmektedir ve duvarında 2 çeşit hücre bulunmaktadır. Bunlar spermatogonyum ve sertoli hücreleridir. Fetal testislerden salınan hormonlar testosteron ve antimüller hormondur (AMH). Antimüller hormon sertoli hücrelerinden salınmakta ve puberte dönemine kadar devam etmektedir. AMH paramezonefik kanalların gelişimini baskılamaktadır.

## **2.2- Testis Anatomisi**

Scrotum içinde yer alan ve funiculus spermaticus'a asılı durumda bulunan testisler erkek üreme hücreleri olan spermiumların üretildiği bir çift organdır. Testisler elips şeklinde olup scrotum içerisinde oblik pozisyonda durmaktadır. Üst ucu öne ve dışa, alt ucu ise arkaya ve içe doğru bakar. Testisler yaklaşık olarak 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 g ağırlığındadır (Arıncı & Elhan, 1995). Testislerin facies medialis ve facies lateralis adı verilen iki yüz, margo anterior ve margo posterior adı verilen iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior adı verilen iki ucu vardır (Sancak & Cumhuriyet, 2012) (Şekil 2.2). Genellikle sol taraf testis sağ taraf testise göre 1 cm daha aşağıda bulunmaktadır.

Testislerin üst ucuna appendix testis adı verilen küçük, yassı bir yapı görülür. Paramesonephric kanalın üst ucunun kalıntısı olan bu yapı, kadınlarda tuba uterina'nın abdominal ucuna karşılık gelir. Testislerin arka kenarının dış kısmı boyunca epididymis yer alır; funiculus spermaticus da

epididimisin medialinde olmak üzere margo posterior'da bulunur. Testislerin ön kenarı her iki yüzü ve uçları visseral periton (epiorchium) ile örtülüdür. Periton, arka kenarları sadece lateral kısmını örter. Peritonsuz olan medial bölümüne epididymis tutunur ve buradan testisin damar sinir ve kanal sistemleri geçer.



**Şekil 2.2:** Skrotum, testis ve epididymis görünümü (Sobotta, 2008).

Testisler fütal hayatta karın arka duvarında peritoneum'un arkasında gelişir. Ancak doğumdan önce canalis inguinalis'ten geçerek skrotum içine iner. Canalis inguinalis, fütal hayatta testis'ten skrotum'un iç yüzüne uzanan ve gubernaculum testis adı verilen fibröz bir yapı ile belirlenir. Fütal hayatın ilerleyen dönemlerinde ise peritonun parmak şeklinde bir çıkıntısı olan processus vaginalis, gubernaculum testis'i izleyerek karın ön duvarından geçer ve skrotum'a ulaşır. Böylece processus vaginalis, testislerin karın boşluğundan skrotuma inişine öncülük eder. Processus vaginalis, bu geçiş sırasında karın ön duvarı tabakaların da birlikte sürükler. Normal durumda

testisler doğumdan hemen önce bu yolu takip ederek canalis inguinalis'ten geçer ve skrotuma iner. Processus vaginalis ise doğumdan kısa bir süre sonra kapanır. Bu nedenle testislerin etrafından processus vaginalis'in kalıntısı olan bir tabaka kalır. Bu tabakaya da tunica vaginalis testis adı verilir.

### **2.2.1. Testisin yapısı**

Testis tunica vaginalis testis, tunica albuginea ve tunica vasculosa olmak üzere üç tabaka ile sarılmıştır.

Tunica vaginalis testis lamina visceralis (epiorchium) ve lamina parietalis (periorchium) olmak üzere iki yaprağı vardır. Lamina visceralis, sadece testislerin ön kenarını ve iki yüzünü örter; arka kenarın medial ve lateral taraflarında ise kendi üstüne kıvrılarak lamina parietalis olarak devam eder. Lamina parietalis ise testisin alt kısmından üst kısmına doğru, hatta funiculus spermaticus'un ön ve iç tarafını da kaplayacak şekilde, bir miktar yukarıya doğru uzanır. Tunica vaginalis testisin lamina parietalis ve lamina visceralis'i arasında potansiyel bir boşluk ve bu boşluk içinde de çok az miktarda seröz bir sıvı bulunur.

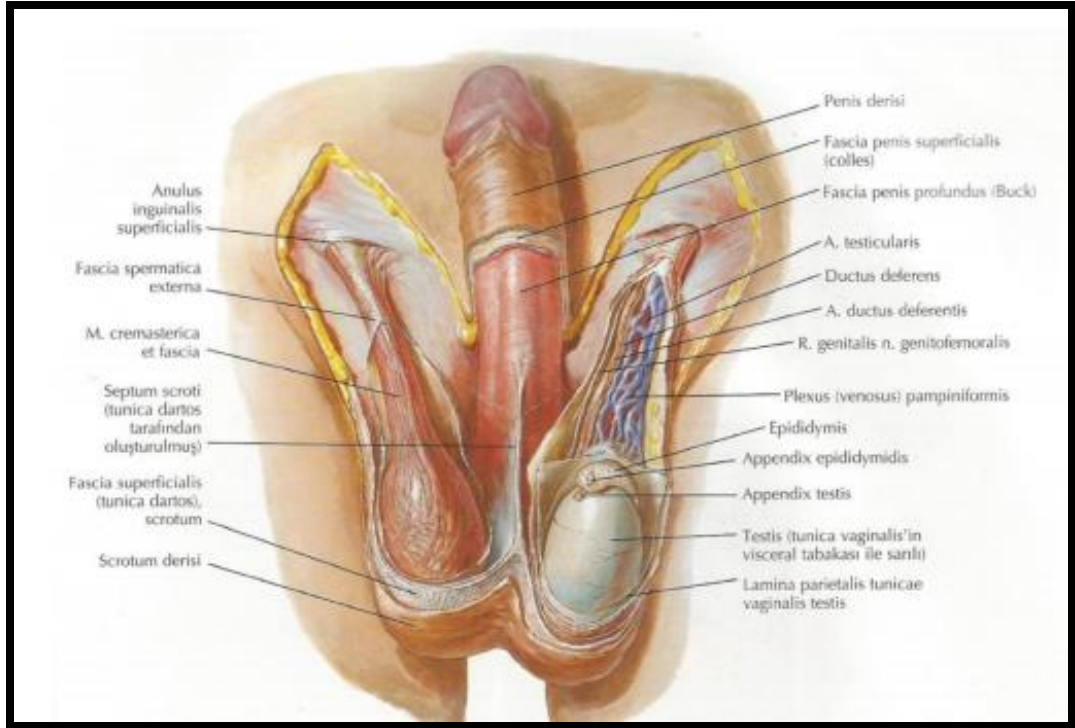
Processus vaginalis, karın ön duvarından scrotum'a doğru inerken karın ön duvarı tabakalarını da birlikte sürüklediği için testislerin dış tarafında, karın ön duvarı tabakalarının uzantıları olan tabakalar yer alır. Bunlar tunica vaginalis' ten dışa doğru; fascia spermatica interna, m. cremaster, fascia cremasterica fascia spermatica externa olarak sıralanır. Bunlarda fascia spermatica interna, fascia transversalis' in; fascia cremasterica, m. obliquus internus abdominis fascia' sının, m. cremaster, m. obliquus internus abdominis' in, fascia spermatica externa ise m. obliquus externus abdominis aponörozunun uzantılarıdır (Şekil 2.3).

Tunica vaginalis testisin iç tarafında da, testisleri saran iki tabaka daha vardır. Bunlar tunica vaginalis testisten derine doğru tunica albuginea ve tunica vasculosa olarak sıralanır.

Tunica albuginea testisleri örten kalın, fibröz bir tabakadır. Elastikiyeti olmayan bu tabaka, testisin arkasından içeriye doğru sokulur ve testis içinde

vertikal bir bölme oluşturur. Bu bölmeye mediastinum testis adı verilir. Mediastinum testisin ön ve yan kısmından çıkan uzantılara septula testis adı verilir. Bu uzantılar, testis parankiminden geçerek tunica albuginea' nın iç yüzeyine ulaşır ve böylece testisi koni biçiminde lobuli testislere böler. Testis parankimini, lobuli testis içinde bulunan ve kıvrımlı şeklinden dolayı tubuli seminiferi contorti adı verilen kanalcıklar oluşturur. Her bir testis kanalcığı, mediastinum testis yakınında tubuli seminiferi recti adı verilen düz bir kanalcıkla uzanır. Bütün lobuluslardan gelen bu kanalcıklar mediastinuma sokulur ve burada rete testis denilen ağı oluşturur. Lobuli testislerde yapılan spermiumlar rete testisten ductuli efferentes testis adı verilen kanallar aracılığıyla epididimise gelir.

Tunica vasculosa, testisin damar ağından oluşan ve tunica albugineanın iç yüzünü örten tabakadır. Bu tabaka tunica albugineanın uzantısı olan septula testislerin iç yüzünü kapladığı için lobuli testislerin de etrafında bir tabaka oluşturmaktadır.



Şekil 2.3: Scrotum ve testis anatomisi (Netter & Colacino, 1989).

### ***2.2.2. Testisin arteriyel beslenmesi ve venöz drenajı***

Testislerin arteriyel beslenmesi aorta abdominalis'in dalı sağ ve sol a.testicularis tarafından olmaktadır (Şekil 2.3).

Testislerin venöz drenajı ise her bir testisin arka tarafından çıkan küçük venler birleşerek plexus pampiniformis adı verilen venöz ağı oluşturur. Plexus pampiniformis, funiculus spermaticus içinde yükselir ve canalis inguinalis'ten geçerek karın boşluğuna ulaşır. Plexus pampiniformis'i oluşturan venler daha yukarıda birleşerek v. testicularis'i oluşturur. V. testicularis dextra, v.cava inferior'a; v. testicularis sinistra ise v. renalis sinistra'ya drene olmaktadır.

### ***2.2.3. Testisin lenfatikleri***

Yüzeysel ve derin olmak üzere iki grup lenfatik drenajı bulunmaktadır. Yüzeysel lenf damarları tunica vaginalis testis'in altında, derin lenf damarları ise testis ve epididimis'in içinde yer almaktadır. Bunlar 4-8 adet damar şeklinde funiculus spermaticus ile birlikte karın boşluğuna geçer. V.testicularis'i takip ederek aortanın ön ve yan tarafındaki nodi aortici laterales ve nodi preaortici'ye açılmaktadır.

### ***2.2.4. Testisin innervasyonu***

Testisleri innervasyonu medulla spinalis'in 10.-11. torakal segmentlerinden gelir. Bu sinirler plexus aorticus ve plexus renalis içinden geçerek testisleri besleyen damarların çevresinde organa ulaşır.

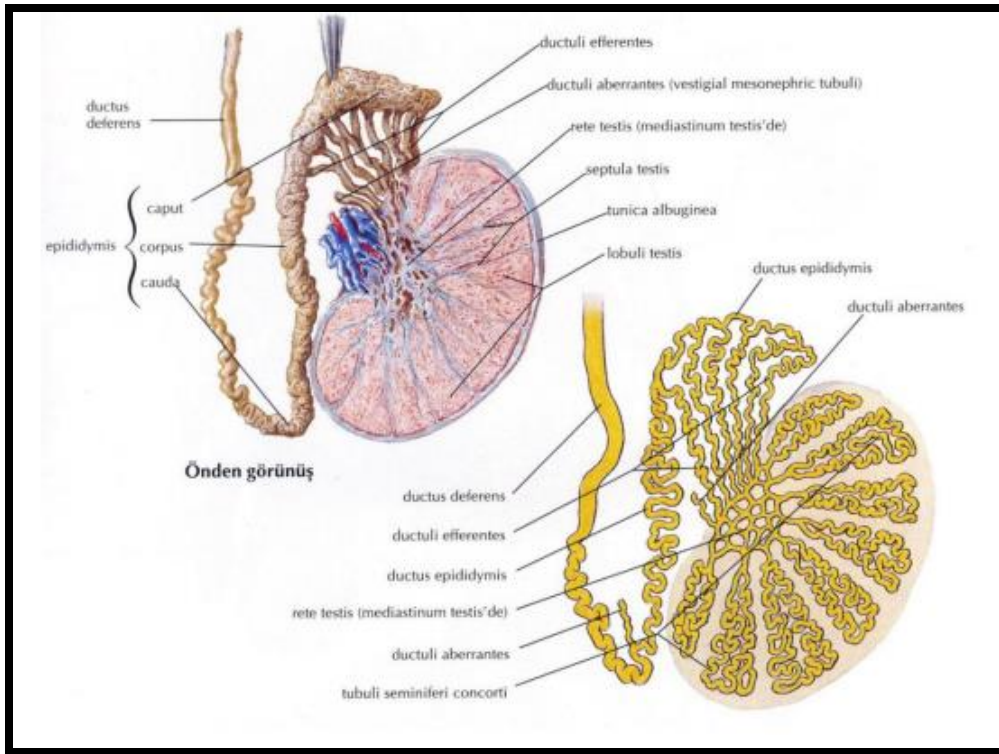
## **2.3- Testis Histolojisi**

Embriyonik gelişim esnasında testisler karın arka duvarında retroperitoneal olarak yerleşmiş olup, gelişiminin ilerleyen safhalarında skrotal kese içine doğru göç etmektedirler. Yapılan bu göç esnasında bir periton oluşumu olan tunica vaginalis ile birlikte sürüklenmektedir. Parietal ve visseral 2 yaprağı olan tunica vaginalis, testisin ön ve yan bölümlerinden tunica albugineayı sarmaktadır. Anatomik olarak scrotal keselerin vücuttan



uzakta bulunması, testislerin ısısının daha düşük olmasını ve fonksiyonel özelliklerini korumasını sağlar (Aytekin, Solakoğlu, 2006).

Testisin bir katmanı olan tunica albuginea, testisin posterior yüzünde mediastinum testisi oluşturmakta ve testis dokusunun içine doğru fibröz septumlarla testis dokusunu ortalama 250 tane lobule ayırmaktadır. Ayrılan bu lobuller içinde yaklaşık 1-4 tane seminifer tübül bulunmaktadır (Şekil 2.4). Erkek üreme hücresi olan spermatozoonlar burada üretilmektedir. Seminifer tubuller çevresinde bulunan gevşek bağ dokusu, aynı zamanda kan ve lenf damarlarını, interstisyel hücreler olan Leydig hücrelerini bulundurmaktadır. Bu hücrelerin görevi ise testis androjeninin üretiminden sorumludur (Gartner, & Hiatt, 2001; Kierszenbaum, 2006; Ovalle, Nahirney, Netter, & Chovan, 2009).

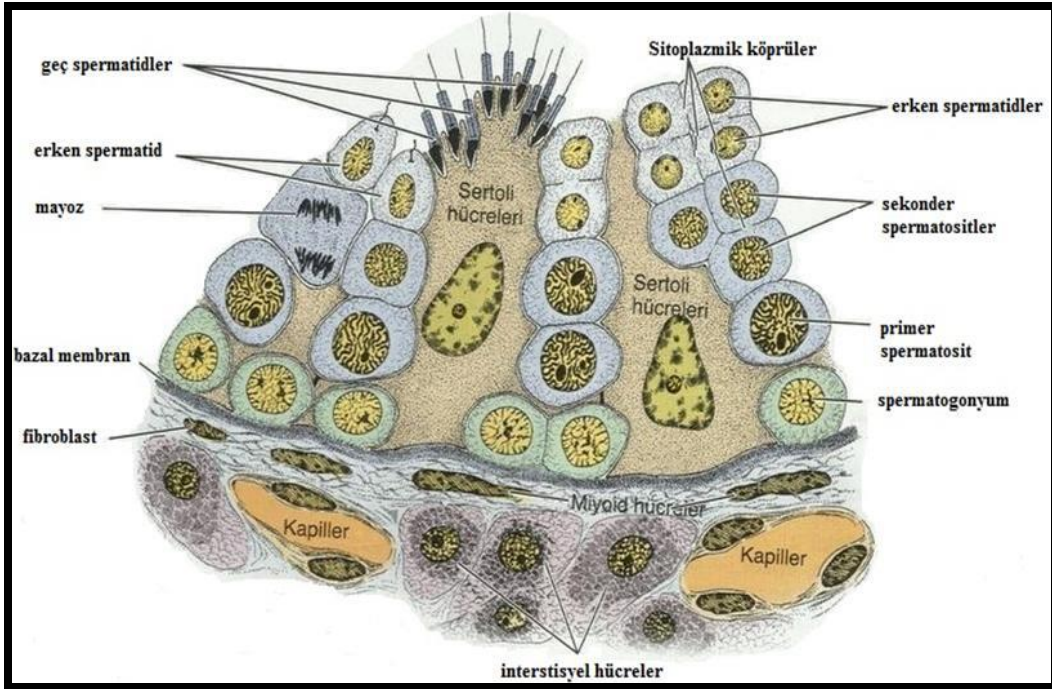


**Şekil 2.4:** Testis, epididymis ve ductus deferens (Netter & Colacino, 1989).

Erkek üreme hücresi olan spermatozoonlar seminifer tübüllerde üretilmektedir ve seminifer tübüllerin ortalama uzunluğu 250 metredir. Bu tübüllerin sonlarına doğru lümen daralarak tubulus seminiferus rektus adını alır ve düz segmentler oluştururlar. Böylece seminifer tübüllerle rete testis birbirine bağlanmış olur.

Anastomoz yapan rete testis kanalları, yaklaşık 10-20 adet ductuli efferentes ile epididimisin baş kısmına bağlanmaktadır (Şekil 2.4) (Hassa, 2003; Junqueira, & Carneiro, 2009; Ovalle, Nahirney, Netter, & Chovan, 2009).

Seminifer tübüllerin fibröz kılıfı; bazal lamina ve kompleks bir germinal epitelden oluşur. Seminifer tübül katmanında bulunan tunica propria, birkaç fibroblast katmanından meydana gelmektedir. Bazal laminaya ait iç katmanda, yassılaştırmış miyoid hücreler bulunmaktadır. Seminifer tübüllerin arası boşluğun çoğunluğunu Leydig hücreleri doldurmaktadır (Aytekin, & Solakoğlu, 2006; Ovalle, Nahirney, Netter, & Chovan, 2009) (Şekil 2.5).

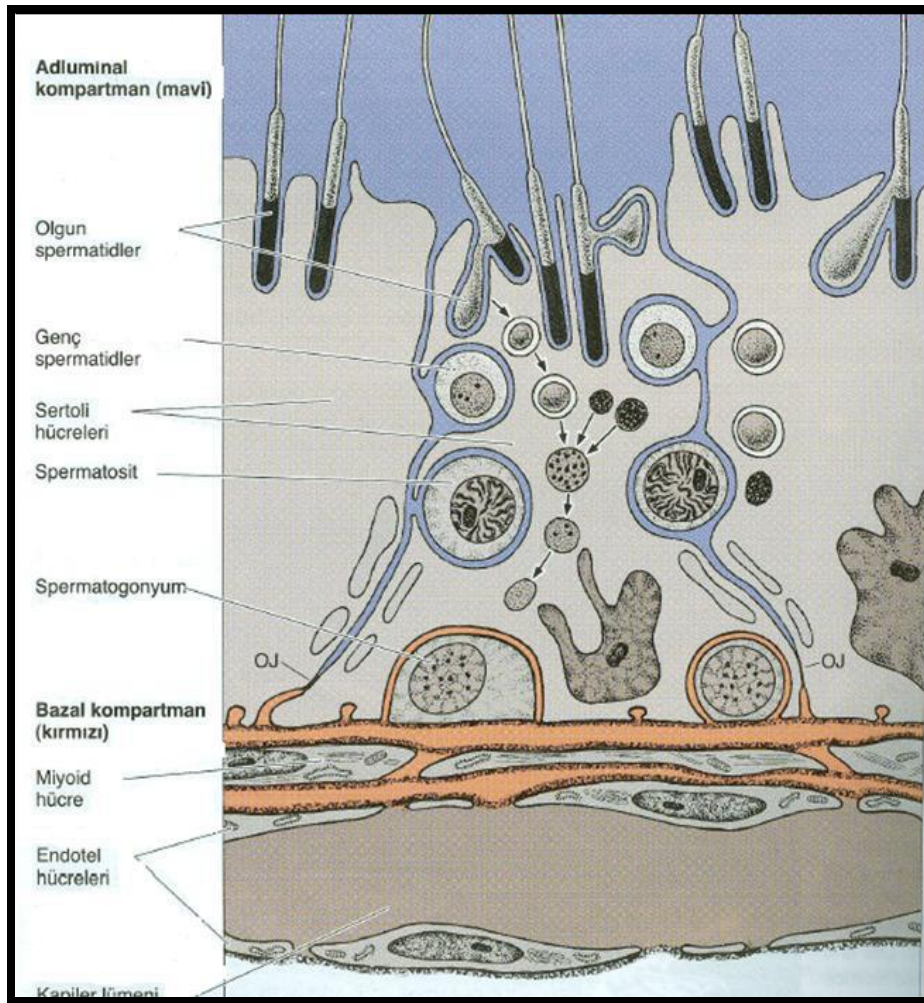


**Şekil 2.5:** Seminifer tübül ve interstisyel bağ dokusunun yapısı (Junqueira & Carneiro, 2009).

Seminifer epitelde destek hücreleri olan sertoli hücreleri ve spermatogenez hattını oluşturan; spermatogonyumlar, spermatositler, spermatidler, spermatozoenler bulunmaktadır. Spermatogenez hücreleri 4-8 tabaka şeklinde bulunmakta ve spermatozoenlerin üretiminden sorumludur. Bu aşamada, mitoz ve mayoz hücre bölünmeleri meydana gelmektedir.

Spermatogenez; spermatogonial, spermatozoid (mayoz), spermatid fazı (spermiyogenez) olmak üzere 3 fazdan oluşmaktadır.

Spermatogonyum, ortalama 12 µm çapında, bazal laminanın hemen üstünde bulunmaktadır. Puberte döneminde spermatogonyum hücreleri mitoz bölünmeyle yeni hücreler oluşturmaya başlar (Junqueira, & Carneiro, 2009). Sertoli hücreleri arasında yer alırlar böylece kan-testis bariyerinin dışında yer alırlar (Hassa, 2003) (Şekil 2.6). Tip A ve tip B Spermatogonyum hücre tipi bulunmaktadır (Şekil 2.7).



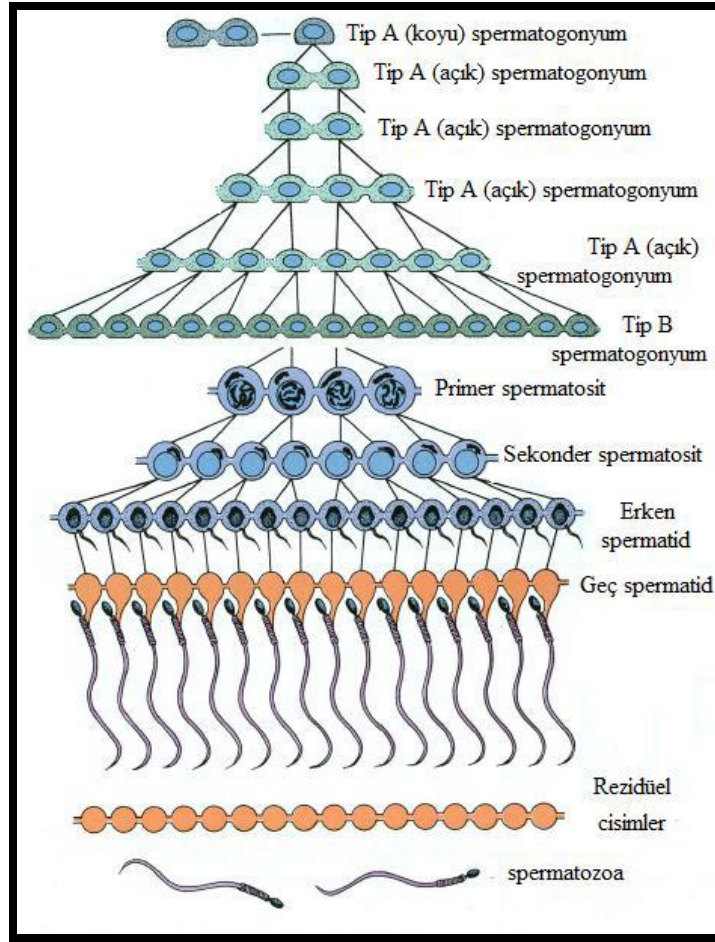
**Şekil 2.6:** Spermatogenezin hücreleri, sertoli hücreleri ve kan-testis bariyeri (Junqueira, & Carneiro, 2009).

Spermatogenezin mayoz fazında, B tipi spermatogonyumlar primer spermatozoidlere farklılaşan öncül (progenitor) hücrelerdir. Primer spermatozoidler 46 kromozom (44+XY) ve 4N DNA içerir. Oluşmalarından

hemen sonra bu hücreler birinci mayoz bölünmenin ortalama 22 gün süren profazına girerler. Primer spermatositler spermatogenik serinin en büyük hücreleridir ve nükleuslarında kangal oluşturma sürecinin değişik safhalarında kromozomların bulunması ile tanınırlar (Şekil 2.7). Birinci mayoz bölünmeden sonra sekonder spermatositler olarak adlandırılan ve sadece 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içeren daha küçük hücreler oluşur. Kromozomlardaki bu sayıya azalmaya her hücredeki DNA miktarının eksilmesi eşlik eder. Sekonder spermatositlerin bölünmesi 23 kromozom içeren iki hücrenin, spermatidlerin oluşmasıyla sonuçlanır. Spermatositlerde birinci ve ikinci mayoz bölünmeler arasında S fazı (DNA sentezi) görülmediği için, ikinci bölünmeden sonra her hücredeki DNA miktarı yarıya iner ve haploid hücreler meydana gelir. Böylece, mayoz bölünme sürecinin sonunda haploid sayıda kromozom içeren hücreler oluşur (Aytekin, & Solakoğlu, 2006) .

Spermatid fazı ise spermatozoon üretiminin son aşamasıdır. Bu süreçte erkek DNA'sını ovuma aktarmak için özelleşmiş hücreler olan spermatidlerin spermatozoon'a dönüşme sürecidir. Bu süreçte hücre bölünmesi gerçekleşmez (Hassa, 2003). Haploid spermatidler seminifer tübül lümenine yakın adluminal kompartmanda yerleşmişlerdir. Spermatidler, Sertoli hücre sitoplazma kriptaları içinde gömülüdürler (Hassa, 2003; Ovalle, Nahirney, Netter, & Chovan, 2009) (Şekil 2.6).

Sertoli hücreleri ise gelişmekte olan spermatogenik hücelere destek görevini üstlenmektedir. Dokunun beslenmesi, korunması ve spermatidler tarafından oluşan fazla hücrelerin fagositoz ile yok edilmesini sağlar. Ayrıca seminifer tübüllerin lümenine protein ve iyon bakımından zengin bir sıvı içerik salgılar. Spermatogenezis için gerekli olan testosteronun yeterli miktarda bulunması için Androjen bağlayıcı protein (ABP) üretmekle sorumludur. Hipofiz bezinin ön lobundan Folikül uyarıcı hormon (FSH) sentezini ve salınmasını engel olan; İnhibin ve uyarıcı ; Aktivin adı verilen peptidleri salgılamaktadır. Ayrıca sertoli hücreleri Anti-Müllerian (Müllerian inhibe edici) hormonu üretmektedir. (Sadler, 2011; Junqueira, & Carneiro, 2009; Hassa, 2003; Gartner, & Hiatt, 2001).



Şekil 2.7: Spermatozogenin aşamaları (Ross, Kaye, & Pawlina, 2011).

## 2.4- Testis Fizyolojisi

### 2.4.1. Endokrin fonksiyon

Testisler endokrin fonksiyonlarını Leydig hücrelerinin salgıladığı testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion gibi genel olarak androjenler adı verilen pek çok hormonlar aracılığı ile yerine getirirler. Diğer androjenlere göre daha fazla miktarda bulunan testosteron, en önemli testis hormonu olarak kabul edilir ve hedef organda dihidrotestosterona dönüşür. Testosteron, tubulus seminiferus kontortuslarında yüksek konsantrasyonda bulunarak spermatozogenizi sağlarken aynı zamanda kan dolaşımına geçerek sekonder erkeklik karakterlerin ortaya çıkması gibi etkiler oluşturmaktadır.

Hipofiz ve hipotalamus arasında bulunan hipotalamo-hipofizeal sistem olarak bilinen fonksiyonel bağlantılar vardır. Seksüel fonksiyonların kontrolünü kan damarları yolu ile hipotalamustan salgılanarak hipofize gelen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) düzenlemektedir. GnRH sekresyonu adenohipofizden gonadotropik hormonların salgılanmasına neden olur. Foliküler stimulan hormon (FSH) spermatogenezisi uyarırken, Luteinizan hormon (LH) testislerdeki Leydig hücrelerinin testosteron salgılanmasına yol açar. Hipotalamusta GnRH sentezlenmediğinde, hipofiz bezinden LH ve FSH salgılanmaz.

LH, Leydig hücrelerinin plazma membranı üzerindeki özel reseptörlere bağlanarak siklik Adenozin monofosfat (AMP)'nin oluşmasına ve protein kinazın aktivasyonuna neden olur. Kolesterol esteraz da Leydig hücrelerindeki sitoplazmik lipid damlacıklarında bulunan kolesterol esterlerinden serbest kolesterolü açığa çıkarır. Mitokondriyal enzimler, kolesterolün yan zincirini ayırarak pregnenolon'u oluşturur. Granülsüz endoplazmik retikulum enzimleri, pregnenolon'a çeşitli biyokimyasal işlemler uygulandıktan sonra testosterona dönüştürülür.

LH ile testosteron arasında negatif geri bildirim vardır. LH uyarısı Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmasına neden olurken, testosteron hormonu yeterli düzeye ulaştığında hipotalamusa etki ederek GnRH salınımını azaltır. Bu da LH ve FSH salgılanmasının azalmasına yol açar. LH'nın azalması, Leydig hücrelerinde testosteron üretimini düşürür. Testosteron düzeyi çok düştüğü durumlarda tekrar hipotalamustan GnRH salınımı artmakta, ön hipofizden LH ve FSH salgılanması uyarılarak testosteron düzeyinin yeniden yükselmesi sağlanmaktadır (Özer, 2008).

#### **2.4.2. Ekzokrin fonksiyon**

Testislerin ekzokrin fonksiyonu semifer tubuluslarda spermatazoon üretilmesidir. Spermatogenezis ise hipofiz ön lobundan salgılanan LH'nın uyarımı ile Leydig hücrelerinin testosteron üretmesine bağlıdır. FSH seminer tubuluslardaki Sertoli hücrelerine spesifik olarak bağlanır. FSH, spermatogenezisin başlatılması için gereklidir.

LH ile testosteron arasındaki negatif geri bildirim benzer durum, FSH ile Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin hormonu içinde geçerli olmaktadır. İnhibin, hipofizden FSH salgılanmasını baskılar (Özer, 2008).

## **2.5- Testis Torsiyonu**

### **2.5.1. Testis torsiyonu etiyojisi**

Testis torsiyonu, spermatik kordun ve içindeki anatomik yapıların dönmesiyle karakterize ürolojik acil bir durumdur. Ergenlik dönemindeki erkeklerde en sık görülen genital hastalıkların başında gelmektedir ve ipsilateral testis disfonksiyonu oluşmadan derhal tedavi edilmelidir (Anderson, Williamson, 1986). Torsiyon başlangıçta sekonder ödem ve kanama başlayarak spermatik kordun venöz kan akışının tıkanmasına neden olur (Cankorkmaz vd., 2009). Daha sonra artan ödem arteriyel obstrüksiyon oluşumuna yol açar ve akabinde iskemi ve gonadal nekroz ile sonuçlanır (Jhunjhunwala, Deasai, Kropp, K, 1976). Kan akışının geçici olarak azalması sonucu kontralateral testisi etkilenmektedir (Visser, Heyns, 2003). Doku hasarına asıl sebep olan mekanizma torsiyon sırasında oluşan hasardan ziyade reperfüzyon döneminde olduğu görülmüştür. Testis dokusunda meydana gelen hasar torsiyonun derecesi ve süresiyle ilişkilidir. Yapılan cerrahi müdahale sonrasında testis dokusunun kurtarılma oranının %30 ila %50 olduğu rapor edilmiştir (Madarikan, 1987; Turner, 1987).

### **2.5.2. Testis torsiyonu insidansı**

1-25 yaş arası 100.000 erkekte spermatik kord torsiyonunun yıllık insidansı 4.5'tir (Jansen, Andersen, Schou, 1984). Testis torsiyonunu yaklaşık her 125 erkekte 1 görülmektedir ve sıklıkla kısırlıkla sonuçlanmaktadır (Srinivasan, Freyle, Gitlin, Palmer, 2007; Filho, Torres, Bordin, Crezcynski-Pasa, Boveris, 2004). Mevcut ağrıdan 6 saat sonra tedavi edilirse, hasar gören testisler % 90-% 100 oranında kurtarılacaktır. 6 saat-12 saat içinde tedavi edilirse testisler yaklaşık % 20-% 50 oranında, 12 saat-24 saat içinde müdahale edilirse sadece % 0-10 testis kurtarılacaktır. Testis hasarının derecesi torsiyonun derecesi ve süresine bağlıdır. Cerrahi detorsiyonun % 42 -

% 88 oranları arasında başarılı olduğu bildirilmiş ancak testiküler fonksiyon hakkında herhangi öngörüle bulunulmamıştır. Testiste meydana gelen hasar iskemi ve reperfüzyon mekanizmasına bağlıdır. Spermatogenez mekanizmasında oluşan hasarın en önemli nedeni I/R mekanizmasında açığa çıkan serbest oksijen radikalleridir (SOR). Reperfüzyon sırasında, SOR inflamatuvar sitokinlerinin (örn. interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) generasyonu testiküler atrofiye ve germ hücre apoptozuna yol açar spermatogenezin mekanizmasının bozulmasına sebep olur.

### **2.5.3. Testis torsiyonu sınıflandırması**

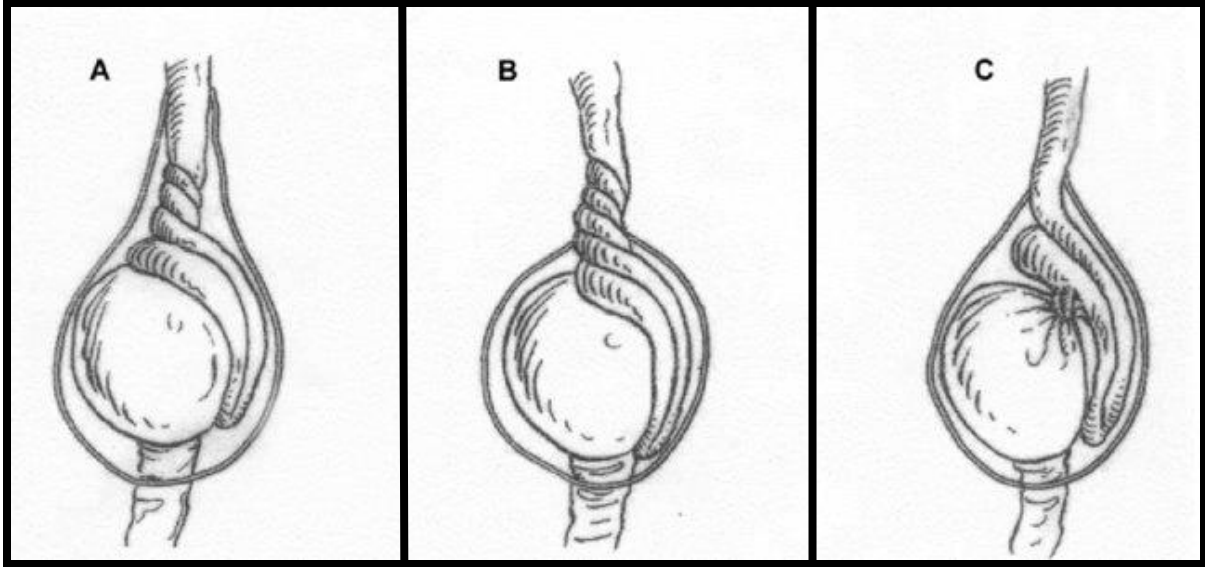
Testis torsiyonu intravajinal, ekstrasvajinal ve testis eklerinin torsiyonu olacak şekilde 3 ana grup altında sınıflandırılmaktadır (Hutson, 1998) (Şekil 2.1).

**1.İntravajinal torsiyon:** Torsiyon modeli olarak %90 oranında intravajinal torsiyon görülmektedir. İntravajinal torsiyon, tunica vaginalise göre spermatik kordun daha yüksek yerleşimi ile karakterizedir (Şekil 2.8.A). Tunica vaginalis spermatik korda olması gereken yerden daha yukarıdan tutunur, testisin tunica vaginalis içinde bir çan tokmağı gibi asılı durmasına yol açar. “Bell-clapper deformitesi” adı verilen bu durum torsiyonun temel nedeni olarak düşünülmektedir ve spermatik kordun hareketlerle veya krameterik kontraksiyonlarla rahatça dönmesine sebep olur. Puberte döneminde testesteron seviyesinin birden artışı ve testislerin hızlı büyümesi torsiyonun oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

**2.Ekstrasvajinal torsiyon:** Genellikle yenidoğan döneminde ve %10 oranında karşılaşılmaktadır. Gonadal dokuların skrotumla olan bağlantılarının az olması bu tip torsiyon modelinin görülmesinde etkilidir (Şekil 2.8.B).

**3.Testis Eklerinin Torsiyonu (Appendiks Testis ve Epididimis Torsiyonları):** Appendiks testis ve epididimislerin üst tarafında bulunan embriyolojik artıkların torsiyonu ile gelişen klinik tablodur (Şekil 2.8.C). Sıklıkla 16 yaş sonrası insanlarda gözlenmektedir (Hutson, 1998; Murphy, 2003)





**Şekil 2.8:** Testis torsiyonun sınıflandırılması. **A.**İntravajinal torsiyon, **B.** Ekstravajinal torsiyon, **C.**Testis eklerinin torsiyonu. (Favorito, Cavalcante, Costa, 2004).

#### **2.5.4. Klinik bulgular**

Testis torsiyonunun klinik bulgularında ilk ve en tipik bulgu ani başlayan semiskrotal ağrıdır. Ağrının yanısıra şiddetli karın ağrısı, skrotumda şişlik, bulantı, kusma dikkat çeker. Torsiyone olan testis tarafında skrotumda eritem ve ödem gözlenmektedir. Kremasterik refleks kaybolabilir (Robinowitz, 1984). Testis torsiyonunun hikayesinde genellikle hızlı yapılmış bir aktivite veya travma sonrası oluşması gibi sebepler bulunmaktadır.

#### **2.5.5. Tanı ve ayırıcı tanı**

Akut skrotum klinik tablosu görülen bir hastada testis torsiyonu olabileceği düşünülerek testisteki kan akımı Doppler ultrasonografi yöntemleri ile tespit edilmelidir. Arteriyel akımın azalması torsiyon için tipiktir (Melloul, Paz, Lask, 1995). Testis torsiyonda önemli erken tanı bulgularından bir tanesi epididimisin olması gereken lokalizasyonunda palpe edilmemesidir. Torsiyonun ilerleyen zamanlarında dokuda meydana gelen ödem epididimis palpasyonunu imkansız hale getirmektedir. Bu durumda renkli doppler ultrasonografi torsiyonun tanısında yardımcı olmaktadır. Renkli doppler ile bakıldığında arteriyel kan akımının kaybolması torsiyonun

oluşturduğunu gösteren en önemli önemli göstergedir (Anafarta, Bedük, & Arıkan, 2007).

Testis torsiyonu, akut epididimit ve akut orşitten ayrılmalıdır. Akut epididimitin puberte döneminden önce görülme insidansı oldukça düşüktür ve beraberinde lökositüri bulunmaktadır. Kabakulak orşiti de genellikle parotit ile beraber seyrederek ve puberte döneminden önce çok sık görülmemektedir. Epididim orşitte ise testis yukarı doğru hareket ettirilince ağrı azaldığı görülmüştür (Prehn bulgusu negatifliği) (Tanagho, & W.Mcaninch, 2000).

### **2.5.6. Tedavi**

Torsiyon tedavisinde öncelikle manuel detorsiyon denenmektedir. Detorsiyone olan testiste ağrı geçtiği, testisin tekrar skrotum içine gelmesi ve spermatik kordun eski halini almasına rağmen yine de tekrar oluşacak olan bir torsiyon ihtimaline karşı cerrahiye girişime ihtiyaç duyulabilir (Keislinger, Schroder, Paulijev, Hull, 1984). Manuel olarak detorsiyon sağlanamazsa bir an önce operasyon önerilmektedir. Testis torsiyonun düzeltilmesi halinde testislerde hala hasarlanma devam edebilmektedir. Bu durum testiste oluşan iskemik hasara ek olarak testisin detorsiyonu sonrası reperfüzyon hasarı sorumlu tutulmaktadır.

## **2.6- İskemi/Reperfüzyon Hasarı, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres**

### **2.6.1. İskemi/Reperfüzyon hasarı**

İskemi, bir dokunun tamamının ya da bir bölümünün perfüzyon eksikliği neticesinde meydana gelen patolojik durum olarak tanımlanmaktadır. Böylece organ için gerekli olan oksijen ve diğer tüm metabolit ihtiyaçların karşılanamamasının yanı sıra dokuda oluşan artık metabolik ürünler uzaklaştırılamamaktadır. Organda meydana gelen iskemide neticesinde ise hipoksi oluşmaktadır (Siemionow, Arslan, 2004). İskemi dokuya hipoksi tablosundan daha fazla zarar vermektedir. Bunun en önemli nedeni ise oluşan artık ürünlerin ve dokunun ihtiyaçlarının karşılanamaması glikoliz metabolizmasının daha çabuk sonlanmasına sebep olmaktadır.

Dokunun oksijensiz kalması sonucu ilk olarak mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyon mekanizması etkilenmekte böylece adenozin trifosfat (ATP) duyarlı hücre zarı pompaları zarar görmektedir. Bu olay neticesinde öncelikle hücrede şişme, daha sonra ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılması ve protein sentezinde azalma meydana gelmektedir.

İskemi süresinin artmasıyla hücrede meydana gelen değişimleri özetlemek gerekirse; hücrede şişme, asidoz, hücre içi kalsiyum/sodyum oranında artış, hipoksantin seviyesi artışı, ATP/fosfokreatin ve glutation düzeyi azalması, adenozin sinyal aktivitesi artışı, membran potansiyel değişiklikleri, iskelet bütünlüğü kaybı ve nükleotid fosfohidrolizi gibi hücre metabolizması ve iskelet yapısının değişimi gibi patolojik durumlar sayılabilir (Eltzschig, Collard, 2005).

Organa göre değişiklik gösteren ve dokunun canlılığını devam ettirebildiği maksimum oksijensiz kalma süresine kritik iskemi zamanı denmektedir (Siemionow & Arslan, 2004). İskemi sürecin uzun olmasının sonunda hücrede geri dönüşümsüz hasar ve nekroz oluşmaktadır (Siemionow & Arslan, 2004; Eltzschig, Collard, 2005). Sıçan testislerinde deneysel amaçlı oluşturulan torsiyon çalışmalarında, germinal ve tubuler epitelin geri dönüşümsüz hasarlanmaması için kritik iskemi süresinin 4 saatten fazla olmaması gerektiği gösterilmiştir (Kallerhoff, Gross, 1996; Freedmand, Chehval, 1981).

Reperfüzyon ise iskemi olmuş organda perfüzyonun yeniden sağlanması yani dokunun kan dolaşımının tekrar sağlanmasıdır. İskemi sonrasında artan serbest oksijen radikalleri dolaşım tekrar sağlandıktan sonra reperfüzyon hasarına yol açar ve bu hasarın iskemik hasara göre dokuya daha zararlı etkileri olduğu görülmüştür. Dokuda oluşan serbest oksijen radikalleri süperoksit anyonlar ( $O_2^-$ ), hidroksil radikalleri ( $OH^-$ ), hipoklorik asit (HOCl), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve nitrik oksitten derive peroksinitrittir (Toyokuni, 1999). Oksijen kökenli serbest radikaller ile hücrede meydana gelen ilk hasar ksantin oksidaz kökenli ( $O_2^-$ ) anyonlarının üretilmesidir (Granger, 1988). İskemi sırasında hücresel ATP, hipoksantin oluşturmak üzere indirgenir.

Normal şartlarda hipoksantin, ksantin dehidrogenaz aracılığıyla ksantine okside edilir. Ancak iskemi sırasında ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüştürülür. Substrat olarak nikotinamid adenin dinükleotid kullanan ksantin dehidrogenazın tersine, ksantin oksidaz oksijeni kullanır ve bundan dolayı iskemi sırasında hipoksantin ksantine dönüşümünü katalize edemez ve bu da hipoksantin dokuda aşırı seviyelere çıkmasına yol açar. Reperfüzyonla oksijen tekrar sunulduğunda, fazla miktardaki hipoksantin ksantin oksidaz ile dönüştürülmesi toksik SOR oluşumu ile sonuçlanır (Toyokuni, 1999). Sellüler ve subsellüler membranların lipid peroksidasyonu da, oksijen kökenli SOR' nin artırdığı hücre hasarında önemli bir mekanizmadır (Ernster, 1988).

Vücutta serbest oksijen radikalleri oluşuktan sonra radikal reaksiyonlar başlar. Oluşan serbest radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse, birçok reaksiyon zincirlerinin başlamasına sebep olur. Serbest oksijen radikalleri paylaşılmamış elektronlarından dolayı lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit gibi birçok molekülün oksidatif hasarına neden olurlar (Ertan vd., 2001). Bu hasarlanmalar ise lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarlanması, kovalen bağlanması ve kalsiyum salınımı şeklinde olmaktadır. Lipid peroksidasyonu hücrede oluşan en zararlı ve en önemli hasardır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak tanımlanmaktadır. Lipid peroksidasyonu, hücre membranında akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artışı sonucunda hücrenin hasarına ve içeriğinin serbestleşmesine neden olur.

### **2.6.2. Serbest radikaller**

Serbest radikaller, genel olarak dış yörüngelerinde serbest bir elektron molekülü bulunan, çok reaktif ve kararsız moleküllerdir (Fang, Yang, Wu, 2002). Özellikle çevresel ve dış faktörlerin etkisiyle canlının olağan metabolik işleyişi esnasında meydana gelmektedir (Bayan ve Genç, 2016). Bilinen en basit serbest radikal hidrojen atomudur. Bir proton ve eşleşmemiş bir elektron molekülü bulunması onu serbest radikal olarak bilinmesine sebep olmaktadır

(Aruoma, 1998). Kararsız halde bulunan serbest radikaller, kararlı halde bulunan bir bileşikten elektron alarak kararlı hale geçmektedir. Böylece kendi kararlı hale geçerken birleştiği serbest radikal haline çevirir ve zincirleme reaksiyon dizisi başlamış olur (Kumar, 2011).

Çevremizde, hücre membranında ve nükleik asitlerin yapısında, fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar sebebiyle sürekli serbest radikal üretimi söz konusudur (Tablo 2.1) (Erdönmez, 2018). Böylece serbest radikallerin hem endojen hem de ekzojen kaynaklı olduğunu anlamaktayız ( Tablo 2.2) (Poprac vd., 2017).

Serbest radikallerin artması durumunda canlı vücudunda immun sistemin zayıflaması, hücrede yapısal ve fonksiyonel patolojilerin oluşması, hücre zehirlenmeleri ve doku yaralanmalarına yol açabilir. Serbest radikallerden zarar gören başlıca bileşenler; proteinler (enzimler ve kollajen), nörotransmitterler, nükleik asitler, yağ asitleridir (Gülen, 2013).

Vücutta artan serbest radikaller çeşitli antioksidan mekanizmalar aracılığıyla hücreden uzaklaştırılmaktadır. Serbest radikaller bu mekanizmayı enzimatik ve enzimatik olmayan yöntemlerle gerçekleştirmektedir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.1:** Serbest radikaller ve diğ er reaktif oksijen bileş ikler (Guyton, Hall, 1996)

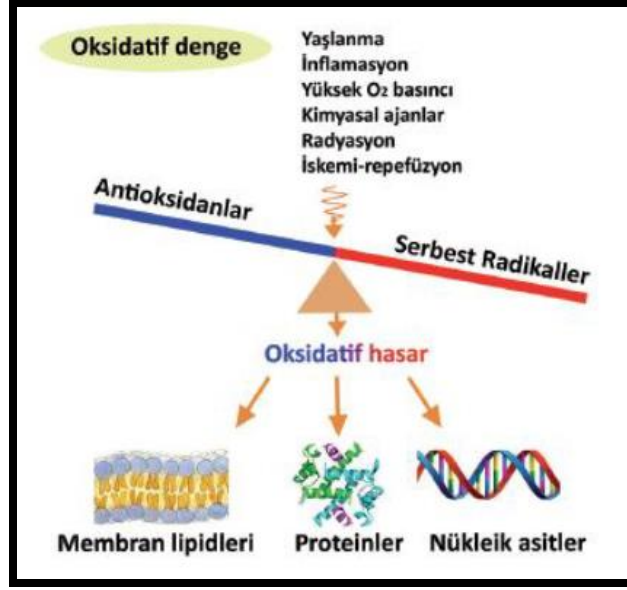
Serbest Radikaller	Radikal olmayan reaktif O <sub>2</sub> bileş ikleri	SOR etkisi sonucu oluş an radikaller
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Süperoksid (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)</li><li>✓ Hidroksil (OH<sup>·</sup>)</li><li>✓ Hidroperoksil (HO<sub>2</sub><sup>·</sup>)</li><li>✓ Nitrik oksid (NO<sup>·</sup>)</li><li>✓ Azot dioksid (NO<sub>2</sub><sup>·-</sup>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</li><li>✓ Singlet oksijen (O<sub>2</sub>)</li><li>✓ Hipokloröz asit (HOCl)</li><li>✓ Peroksinitrit (ONOO<sup>·-</sup>)</li><li>✓ Ozon (O<sub>3</sub>)</li><li>✓ Lipid hidroperoksit (LOOH)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Karbon merkezli radikaller (R<sup>·</sup>)</li><li>✓ Peroksil / Karboksil (ROO<sup>·</sup>)</li><li>✓ Alkoksil (RO<sup>·</sup>)</li><li>✓ Thiyl radikaller (RS<sup>·</sup>)</li></ul>

**Tablo 2.2:** Serbest radikal kaynakları (Poprac vd., 2017).

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
✓ Mitokondriyal elektron transport zinciri	✓ Çözücüler
✓ Mikrozomal elektron transport zinciri	✓ Anestezikler
✓ Kloroplast elektron transport zinciri	✓ İlaçlar
✓ Oksidan enzimler	✓ İyonize radyasyon
✓ Proteinler	✓ X- Işını
✓ Araşidonik asid döngüsünün aktivasyonu	✓ Güneş ışığı (UV)
✓ Oksidatif stres	✓ Isı şoku
✓ Peroksizomlar	✓ Ozon
✓ Plazma membranı	✓ Sigara dumanı
✓ Transizyon metalleri	✓ Kirleticiler
✓ Fagositik hücreler	✓ Eksoz gazları
✓ Endojenik bileşiklerin otooksidasyon reaksiyonları	✓ Glutatyonu okside eden maddeler
✓ Egzersiz	✓ Metal iyonları

### **2.6.3. Oksidatif stres ve antioksidan mekanizma**

Biyolojik tüm mekanizmalarda serbest radikaller ile bunlara karşı kullanılan ve etkilerinin azalmasını sağlayan antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan patolojik tablo oksidatif stres olarak tanımlanır (Şekil 2.9) (Özcan, Erdal, Çakırca, Yönden, 2015).



**Şekil 2.9:** Oksidatif stres (Özcan, Erdal, Çakırca, Yönden, 2015).

Meydana gelen oksidatif stres sonucu hücrenin organik bileşenleri zarar görmektedir. Aynı zamanda hücre zarının dejenerasyonu neticesinde nükleik asitlerin yapısında kontrolsüz bozulma ve bağlanmalar oluşmaktadır. Bu olaylar neticesinde otoimmün bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve hücre ölümü gibi çok önemli hastalıkların temelini oluşturmaktadır (Yılmaz, 2010). Bu hastalıkların tedavi edilmesinden önce ilk olarak oksidatif hasarın düzeltilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hem tedavi hem de koruyucu önlem olarak çeşitli antioksidanların kullanılması önerilmektedir. Antioksidan maddeler bir savunma mekanizması oluşturarak ya oksijeni ortamdaki uzaklaştırır ya da bölgesel olarak bulunan oksijen miktarını azaltırlar. Aynı zamanda katalitik metal iyonlarını, süperoksit veya hidrojen peroksit gibi kritik role sahip SOR'u ortamdaki uzaklaştırır. Böylece serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engellerler ya da serbest radikallere bağlı oluşan hasarı onarıcı etkiler gösterirler. Hücredeki etki özellikleri ve dozları değişkenlik gösteren ve günümüzde sıklıkla araştırmalarda yer verilen çok sayıda antioksidan çeşidi bulunmaktadır. Antioksidan madde olarak daha etkin ürünlerin kullanılabilmesi ve doğru antioksidan seçimi için bu konunun sürekli iyileştirilmesi gerekmektedir. Özellikle etki derecesi yüksek antioksidan özellik gösteren bitkisel kaynaklı besinlerin araştırılması oldukça önemlidir. (Bardakçı, 2017).

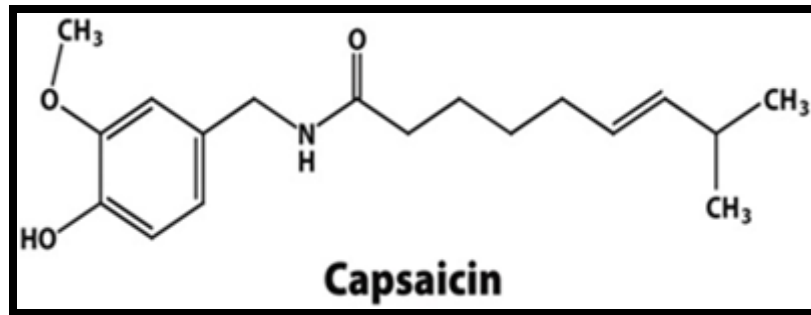


**Tablo 2.3:** Bazı enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar.

Enzimatik antioksidanlar	Non-enzimatik Antioksidanlar
✓ Methemoglobin Redüktaz	✓ Askorbik Asit
✓ Süperoksit Dismutaz	✓ Tokoferoller
✓ Katalaz	✓ Beta Karoten
✓ Glutasyon Peroksidaz	✓ Glutasyon
✓ Glutasyon Redüktaz	✓ Alfa Lipoik Asit
✓ Glutasyon S-Transferaz	✓ Ubikinol
	✓ Ürik Asit
	✓ L-Karnitin
	✓ Transferrin
	✓ Selenyum

## 2.7- Capsaicin ve Antioksidan Etkisi

Capsaicin (CAP) (trans -8- methyl-N- vanillyl-6-nonendamid), Capsicum bitki ailesine ait olup, kırmızı biber acılık veren bir bileşendir (Yang vd., 2006).



**Şekil 2.10:** Capsaicinin moleküler yapısı (Yang vd., 2006) .

Capsaicin, 1846 yılında Tresh tarafından kırmızı biberin aktif bileşiği olarak bulunmuş ve izole ettiği bu bileşiğe “capsaicin” adını vermiştir. Kimyasal özellikleri bakımından vanilloidlerle yakın olduğu için bu gruba

dahil edilmiştir (Holzer, 1991). Tarihte acı biber tüketenleri mazozist olduğu düşünülür ve savaşlarda korunma amaçlı göz yaşatıcı bomba olarak kullanılmıştır. Ayrıca biber kabuklarının vücudun ağrıyan yerlerine sürülmesiyle ağrı kesici özelliğinden yararlanılmıştır (Nelson, & Dawson, 1923). CAP, saflaştırıldığında yakıcı, acı, beyaz ve kokusuz özellikte alkaloid yapıda bir maddedir. Biberin içeriğinde bulunan Capsaicin oranına acılık dereceleri farklılaşmaktadır. 1912 yılında Wilbur Scoville acılık ölçü birimi olan Scoville Unit'i geliştirmiştir. Biberin acılık derecesi 50.000 Scoville Unit ise, insan dilinde acılığın algılanabilmesini sağlamak için, biberin alkol ile 1/50.000 oranında dilüe edilmesi gerekmektedir. En acı biber 350.000 Scoville Unit acılığa sahip, 'Mexican habanero' adı verilen biberdir (Szallasi, & Blumberg, 1999).

Vallinoid bileşikler genellikle perifer sinirlerin sonlarında bulunan reseptörler ile etkileşime girerler. Capsaicin de etkisini, transient receptor potential vallinoid 1 (TRPV1) aracılığıyla gösterir. TRPV1 etkisini, kalsiyum ve kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMK II kinase) ve fosfolipaz C'nin yarıklaştığı phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2)'in fosforilasyonu ile gerçekleştirir. Bunun sonucunda, C ve Aδ nosiseptörlerde nonselektif katyon kanallarında, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonlarının hücre içine akışı şekillenmektedir. Bu durumda nöronda depolarizasyona ve nörotransmitter maddelerin, örneğin Substance P (SP) ve Calcitonine Gen Related Peptid (CGRP) salgılanmasına neden olmaktadır. Capsaicin uyarınının sürekli olması durumunda duyarsızlık ya da nöro-inhibisyon oluşmaktadır. Capsaicin, reseptör aktivasyonu sağlaması özelliğiyle birçok farmakolojik etki gösterir ve bu sebeple çeşitli uygulama alanları vardır (O'Neill, 1991).

Capsaicinin yüzeysel uygulamalarının derideki otonom sinir liflerinin dejenerasyonu sağlayarak ağrıyı azalttığı ispatlanmıştır (Nolano vd. 1999). Capsaicin aynı zamanda birçok sistemde antikanserojen etkilerinin olduğu gösterilmiştir. (Sharma, Vij & Sharma, 2013). Analjezik, antikarsinojenik etkilerinin yanı sıra capsaicinin, kardiyovasküler, gastrointestinal ve

dermatolojik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (Josse vd., 2010; Sharma, Vij & Sharma, 2013).

Capsaicinin tüm bu etkilerinin yanında en önemli diğer özelliği sahip olduğu antioksidan aktivitesidir. Özellikle kanser, kardiyovasküler bozukluklar, atheroskleroz ve Parkinson ve Alzheimer gibi birkaç nörolojik rahatsızlıkların gelişiminde ortaya çıkan oksidatif stres önemli bir sağlık sorunu haline almaktadır (Galano ve Martinez, 2012). Yapılan alışmalar capsaicin bu antioksidan özelliği sayesinde dünyanın belli bölgelerinde tüketimini arttırdığı (Luqman ve Rizvi, 2006) ve nörodejeneratif hastalıkların hem tedavisinde hem de korunmada etkili olduğunu savunmuştur (De ve Ghosh, 1989). CAP molekülünün, oluşan serbest radikallerin atılması sonucu oksidatif stresi azaltarak lipid oksidasyonunun inhibe ettiği gösterilmiştir (Henderson, Slickman, Henderson, 1999; Buratti, Pellegrini, Brenna, Mannino, 2001; Murakami, Ito, Htay, Tsubouchi, Yoshino, 2001; Kogure vd, 2002). Ayrıca kan ve beyinde antioksidan seviyesini arttırdığı gözlenmiştir (Lee vd, 2011).

Capsaicin türevleri linoleik asiti, otooksidasyonunu ayrıca demir veya EDTA ya bağlı oksidasyonuna engel olarak serbest radikal hasarlarına karşı koruduğu görülmüştür. Capsaisin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, forbolesterinin indüklediği nükleer faktör-kappa B (NF-KB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonunu önler, ayrıca apopitoz indüksiyonunu ve mitokondriyal kompleks içine elektron transferini inhibe eder (Sancho vd, 2002; Zhang, Nagasaki, Tanaka, Morikawa, 2003). Ayrıca lipid peroksidasyonunu da engellediği sudaki –OH radikallerini, etanol ve membranlardaki 1-1'-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikallerini temizlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Koruge vd, 2002).

## **3-GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **3.1- Deney Hayvanlarının Temin Edilmesi:**

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi “Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)” tarafından 05.11.2018 tarihinde yapılan toplantı sonucunda alınan 687/2018 dosya kayıt numaralı etik kurul kararı ile çalışmanın Etik kurul yönergesine uygun olduğu yönde karar onaylanmıştır. Çalışmamızın deney aşaması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde tamamlanmıştır. Deneysel prosedürün bir basamağı olan histopatolojik muayene için alınan doku örnekleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerekli işlemler uygulanmış ve değerlendirilmiştir. Çalışmamızın diğer bir basamağı olan, hayvanlardan intrakardiyak olarak alınan kanlarda yapılacak biyokimyasal analizler; lipid peroksidasyonu belirlemek için alınan kan örneklerinin incelenmesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır.

### **3.2 – Deney Hayvanları ve Bakım:**

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM)’den temin edilen Wistar-albino cinsi, 40 adet, 250-300 g ağırlığında erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda, ısısı  $24\pm 2^{\circ}\text{C}$  ve nemi %  $55\pm 5$  olarak ayarlanmış ortamda ve her kafeste 5 adet sıçan olacak şekilde barınmaları gerçekleştirildi. Sıçanlar *ad libitum* olarak beslendi. Yapılan cerrahi girişimden sonra grup içi yaralanmaları önlemek için bireysel polikarbon kafeslere alındı.

### **3.3 – Deney Grupları:**

Çalışmamızda kullanacağımız hayvanlar her grupta 10 sıçan olacak şekilde 4 deney grubuna ayrıldı (Tablo 3.1). Gruplarda testis dokusu ile ilgili

yapılan tüm cerrahi işlemler genel anestezi altında gerçekleştirildi. Gruplardaki sıçanlara yapılan işlemler aşağıda belirtilmiştir:

**Grup 1 (Sham grubu):** Bu gruptaki hayvanlara bazal değerlerin değerlendirilebilmesi için skrotuma yapılan deri insizyonu sonrası 4/0 sütürle kapatıldı ve 2 saat sonra sütürler alınarak orşiektomi uygulandı.

**Grup 2 (İskemi grubu):** İskemi grubundaki sıçanların her iki spermatik kordunun saat yönünün tersine 720° döndürülerek torsiyon işlemi gerçekleştirildi ve skrotal kese içerisine yerleştirildi. Skrotal deri 4/0 ipek sütür ile yaklaştırılarak geçici olarak kapatıldı. 2 saat sonra cilt süturları açılıp fiksasyon dikişleri alındıktan sonra orşiektomi uygulanmıştır.

**Grup 3 (İskemi - Reperfüzyon grubu):** İskemi ve reperfüzyon grubundaki sıçanların da her iki spermatik kordunun saat yönünün tersine 720° döndürülerek torsiyon işlemi gerçekleştirildi ve skrotal kese içerisine yerleştirildi. Skrotum derisi 4/0 ipek sütür ile yaklaştırılarak geçici olarak kapatıldı. 2 saat iskemi sonrası testisler normal pozisyonuna geri getirilecek (detorsiyon), 2 saat reperfüzyon sonrası orşiektomi yapıldı.

**Grup 4 (İskemi - Reperfüzyon + Capsaicin):** İskemi-reperfüzyon ve Capsaicin uygulanan gruptaki sıçanların her iki spermatik kordunun saat yönünün tersine 720° döndürülerek torsiyon işlemi gerçekleştirildi ve tekrar skrotal kese içerisine yerleştirildi. Skrotum derisi 4/0 ipek sütür ile yaklaştırılarak geçici olarak kapatıldı. Detorsiyondan 30 dakika önce uygulayacağımız antioksidan madde olan Capsaicin subkutan yolla (0.5 mg/kg) verilecek. 2 saat iskemi sonrası testisler normal pozisyonuna geri getirilecek (detorsiyon), 2 saat reperfüzyon sonrası orşiektomi yapıldı.

### **3.4 – Cerrahi Teknik:**

Uygulanan tüm cerrahi işlemler öncesi sıçanların genel anestezisi, i.m. yolla 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin uygulanarak sağlandı. Yapılan işlemler sırasında anestezi derinliği takip edilerek gerekli görüldüğü takdirde idame dozlar uygulandı. Anestezi derinliğinin kontrolü için cilt ve parmak kıstırmanın yanı sıra palpebra ve kornea reflekslerinin her 2 dakikada bir

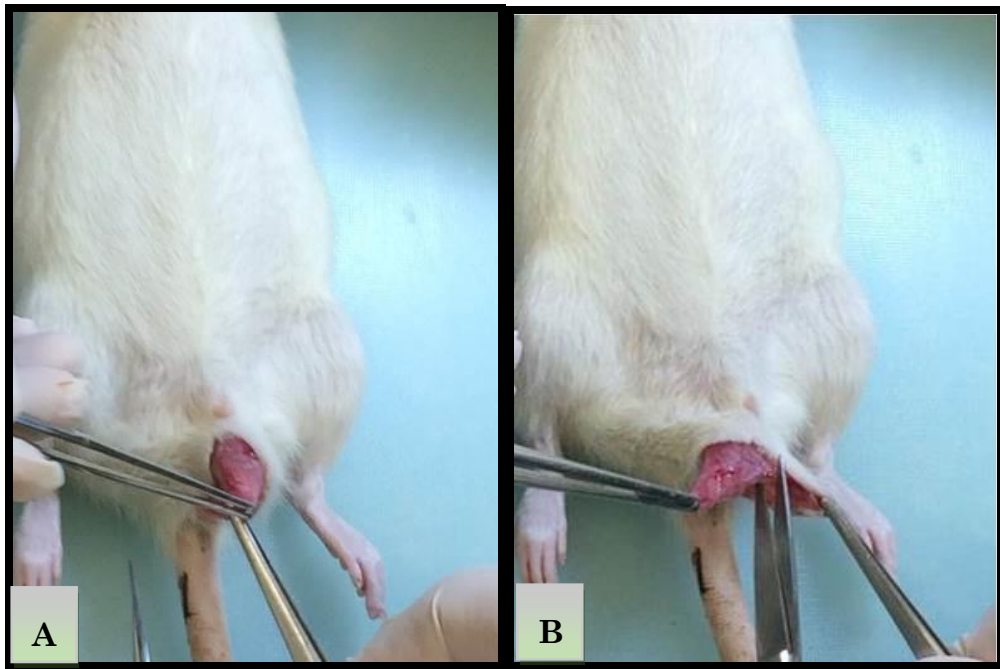
muayenesiyle anestezi takibi yapılmıştır. Anestezinin derinleşmesi sonrası sıçanlar operasyon masasına sırt üstü pozisyonda yatırılmış ve ekstremitelerinden sabitlenmiştir. Daha sonra skrotal bölge povidon-iyot

**Tablo 3.1:** Deney gruplarının dizaynı ve gruplardaki hayvanlara uygulanacak işlemler (250-300 g erkek Wistar- Albino sıçan, 40 Adet)

Sham grubu	İskemi grubu	İskemi-Reperfüzyon grubu	İ-R+Capsaicin Grubu
Bazal değerler için testise insizyon yapılarak 4/0 suture kapatıldı ↓ 2 saat sonra suture alınarak orşiektomi yapıldı	Her iki testis saat yönünde 720 derece döndürülerek (torsiyon) fikse edildi ↓ 2 saat iskemi sonrası orşiektomi yapıldı	Her iki testis saat yönünde 720 derece torsiyon fikse edildi ↓ 2 saat sonrası testisler detorsiyon ↓ 2 saat reperfüzyon sonrası orşiektomi uygulandı	2 saat torsiyondan sonra detorsiyon yapıldı ↓ Detorsiyondan 30 dakika önce ilaç (Capsaicin s.c yolla 0.5 mg/kg) verildi ↓ 2 saat reperfüzyon sonrası orşiektomi yapıldı

solüsyonu ile dezenfekte edildikten sonra skrotal bölge derisine orta hat insizyonu uygulanmıştır. Yapılan deri insizyonu sonrası testis ve çevresindeki dokular küt diseksiyonlarla skrotal keseden ayrılmaya başlandı (Şekil 3.1). Testisler, spermatik kord ve gubernakulum serbestleştirilir (Şekil 3.2.A). Yapılan cerrahi işlemlerden sonra testisler tekrar skrotum içerisine koyulacağı için skrotal cep oluşturuldu (Şekil 3.2.B). Testis torsiyonun oluşturulabilmesi için testis spermatik kordun longitudinal aksı boyunca 720 derece saat yönünde döndürülmüş ve testisin detorsiyone olmamasını sağlamak amacıyla spermatik kord 2 yerden iple bağlandı (Şekil 3.3). Takiben testisler skrotal kese içerisine yerleştirildi ve 4/0 nontravmatik iple suture edilerek kapatıldı. Uyguladığımız iskemi süresi sonrası doku renginin koyulaşmasıyla iskeminin tam olarak oluştuğunu teyit edilmiştir (Şekil 3.4). Sadece iskemi tablosu oluşturmayı amaçladığımız grupta, torsiyon süresi sonunda skrotal deri sutureleri kesildi ve iskemi için gerekli fikzasyon dikişleri kaldırıldı (Şekil 3.5). Son olarak bilateral orşiektomi uygulandı. Detorsiyon

işlemi ise spermatik kord torsiyonunun aksi yönünde eş derecede çevrilmesiyle oluşturulmuş ve bir saat arayla detorsiyonun sağlandığı izlenmiştir (Şekil 3.6. A ve B). Uyguladığımız iskemi ve reperfüzyon işlemlerinden sonra cerrahi prosedürü tamamlanan ratlar tekrar ketamin/ksilazin ile anestezi altında alındı. Göğüs kafesinin açılması için gerekli insizyonlardan sonra kan biyokimyasal değerlerinin analizi için kalpten kan alındı. Histopatolojik inceleme için testis dokusu alındı (Şekil 3.7). Yüksek miktarda kan alınmak suretiyle de deney hayvanlarına ötanazi işlemi uygulandı.



**Şekil 3.1:** Skrotal deri insizyonu sonrası testis ve spermatik kordun serbestleştirilmesi için gerekli diseksiyonlar (A ve B).



**Şekil 3.2:** A. Testislerin tamamen serbestleştirilmesi. B. Her iki testisin skrotal keseden çıkarılması ve skrotal cep oluşturulması.



**Şekil 3.3:** Spermatik kordun 720° saat yönünde döndürülmesiyle testis torsiyonunun oluşturulması ve fiksasyonunun sağlanması.

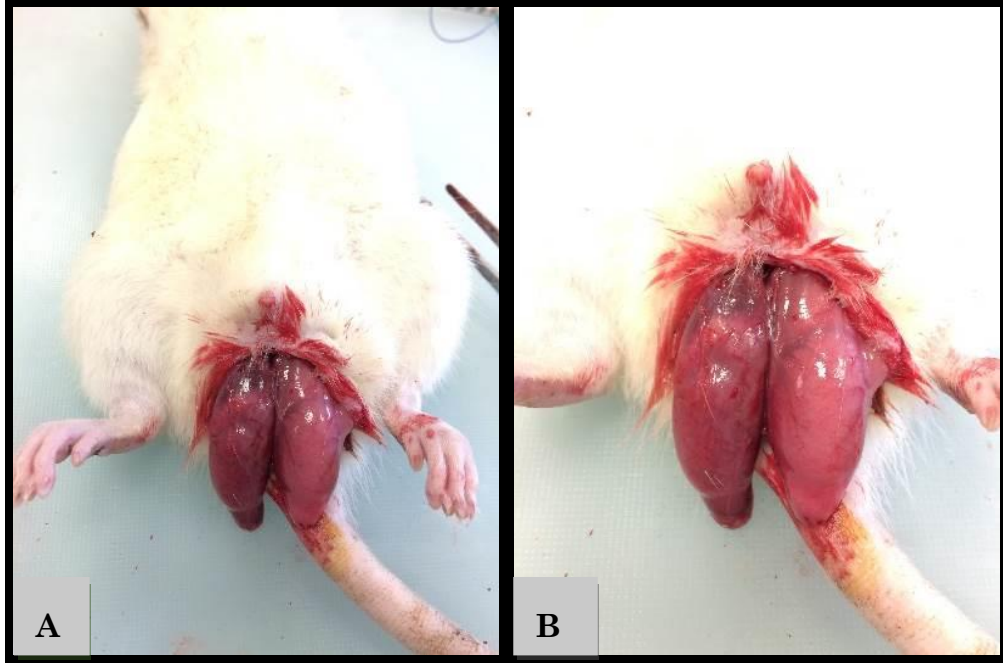




**Şekil 3.4:** Torsiyon neticesinde oluşan iskemik testis dokusu.



**Şekil 3.5:** Torsiyon süresi bitiminde dokudan fikzasyon dikişlerinin kaldırılması.



**Şekil 3.6:** A. detorsiyon sonrası 1. saat. B. Detorsiyon sonrası 2. saat.



**Şekil 3.7:** Yapılan orşiektomi sonrası testis dokusunun histopatolojik muayene için alınması.

### 3.5- Kullanılan Kimyasal Maddeler:

#### 3.5.1- Capsaicin:

Capsaicin, SIGMA firmasından M2028-250MG katalog numarasıyla tedarik edilmiştir. Capsaicin dozu Zık ve ark. ratlarda güvenli ve etkili doz olarak belirlediği 0.5 mg/kg olarak subkutan yolla enjekte edilmiştir (Zık, Ö. Akkoç, ve Tütüncü, 2010).

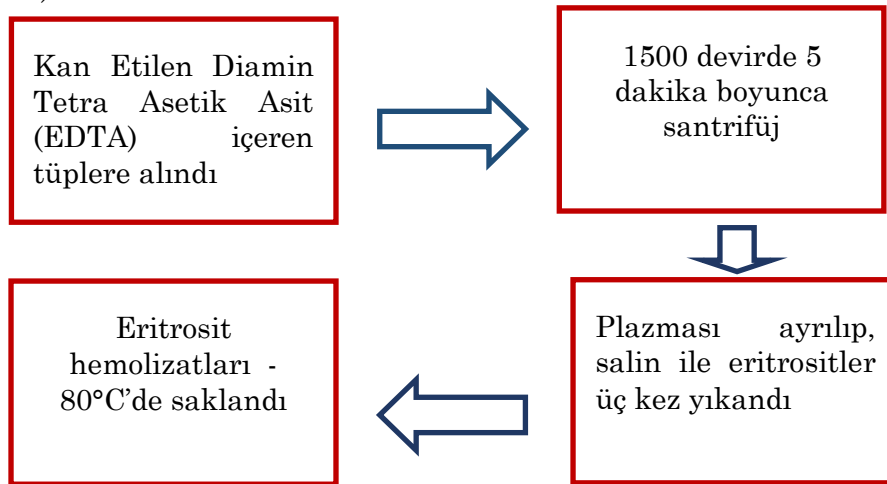
#### 3.5.2- Anestezikler:

Sıçanlara yapılan tüm cerrahi girişimler ve deney sonunda uygulanan ötenazi esnasında hayvanlar Xylazine/Ketamin enjeksiyonu ile genel anestezi altına alınmıştır. Ketamin (Ketalar®) 50 mg/kg dozunda intramusküler (i.m), Xylazine (Rhompun®) ise 10 mg/kg i.m olarak enjekte edilmiştir.

### 3.6- Biyokimyasal değerlendirme

Cerrahi girişim sonrasında genel anestezi altından sıçanlardan intrakardiyak yolla alınan kanda yapılacak biyokimyasal analizler; lipid peroksidasyonu belirlemek için malondialdehid (MDA), superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzim düzeyleri değerlendirilmiştir.

Yapılacak olan biyokimyasal analizler için eritrosit hemolizati aşağıda belirtilen basamaklar kullanılarak hazırlanmıştır (Şekil 3.8) (Sun, Oberley, & Li, 1988).



Şekil 3.8: Eritrosit hemolizatının hazırlanış basamakları.

### 3.6.1. Katalaz (KAT) aktivitesinin ölçümü

Katalaz peroksidasyonun aktivasyonunun ölçülmesinde için düşük molekül ağırlığına sahip alkoller elektron verici olarak görev almaktadır. Katalaz aktivitesinin belirlenmesinde örnekleri ön hazırlık için CAYMAN enzim kitinde belirtilen işlemler uygulanmıştır (CAYMAN CAT Assay Kit No: 707002). Katalaz testinin prensibi yeterli miktarda hidrojen peroksit konsantrasyonunun bulunduğu ortamda, enzim ile metanolün reaksiyonuna dayanmaktadır. Kullanılacak standardın hazırlanması ve ölçümler için Şekil 3.8' daki basamaklar sırasıyla uygulanmıştır. Prosedürün son aşamasında standart kuyucuklardan okunan absorbans değerlerine karşılık gelen formaldehit konsantrasyonları ile standart grafik çizildi. Elde edilen değerler aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{KAT aktivitesi (nmol / min / ml)} = \frac{\mu\text{M örnek}}{20 \text{ dk.}} \times \text{Örnek Sulandırması}$$

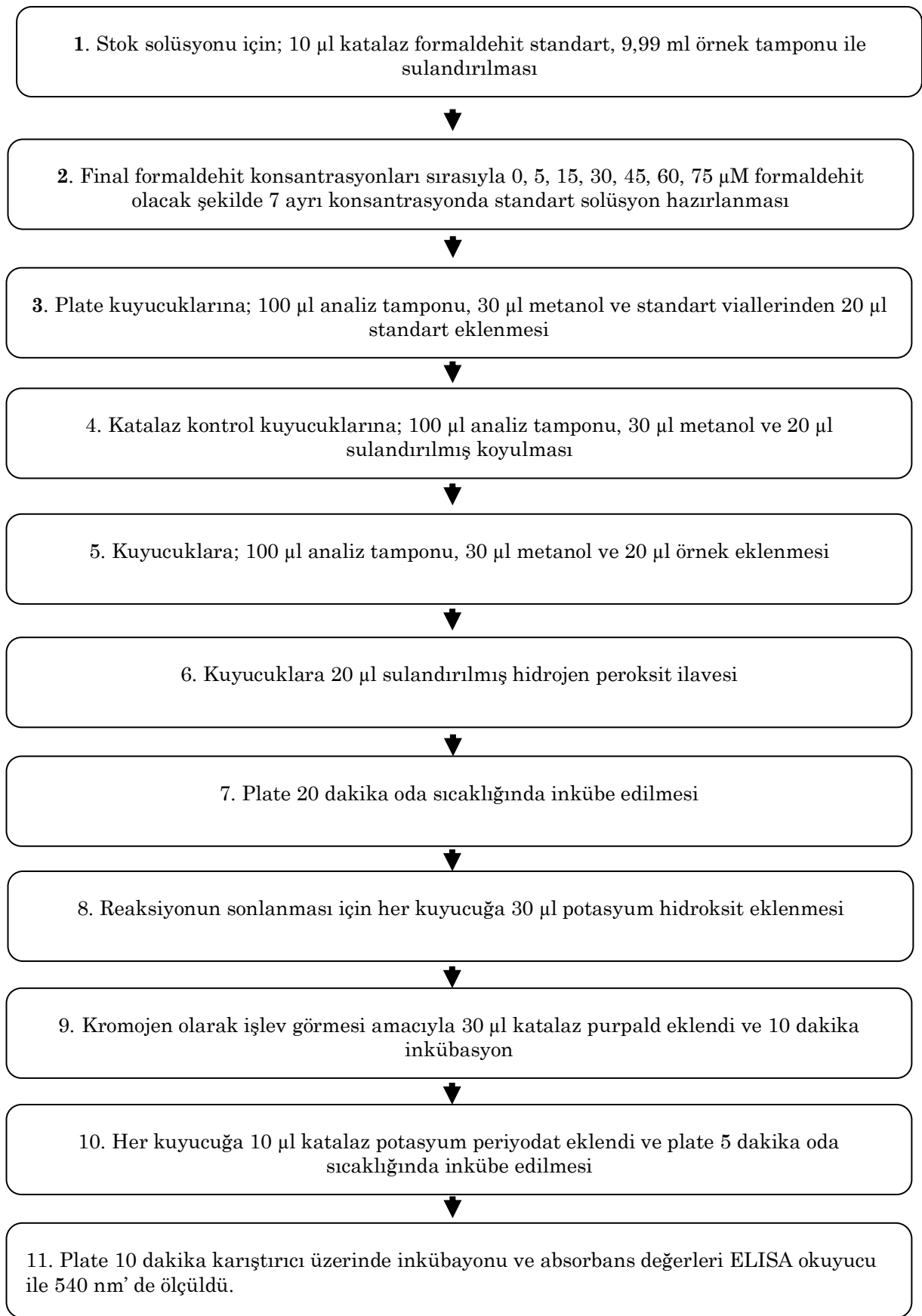
### 3.6.2. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü

Süperoksit dismutaz aktivitesi water-soluble tetrazolium salt (WST) reaksiyonu bazlı Sigma SOD tespit kiti ile çalışılmıştır ve şekil 3.19' da gösterilen adımlar uygulanmıştır (Cat no: 19160). Elde edilen değerler aşağıdaki belirtilen formülle hesaplanmıştır.

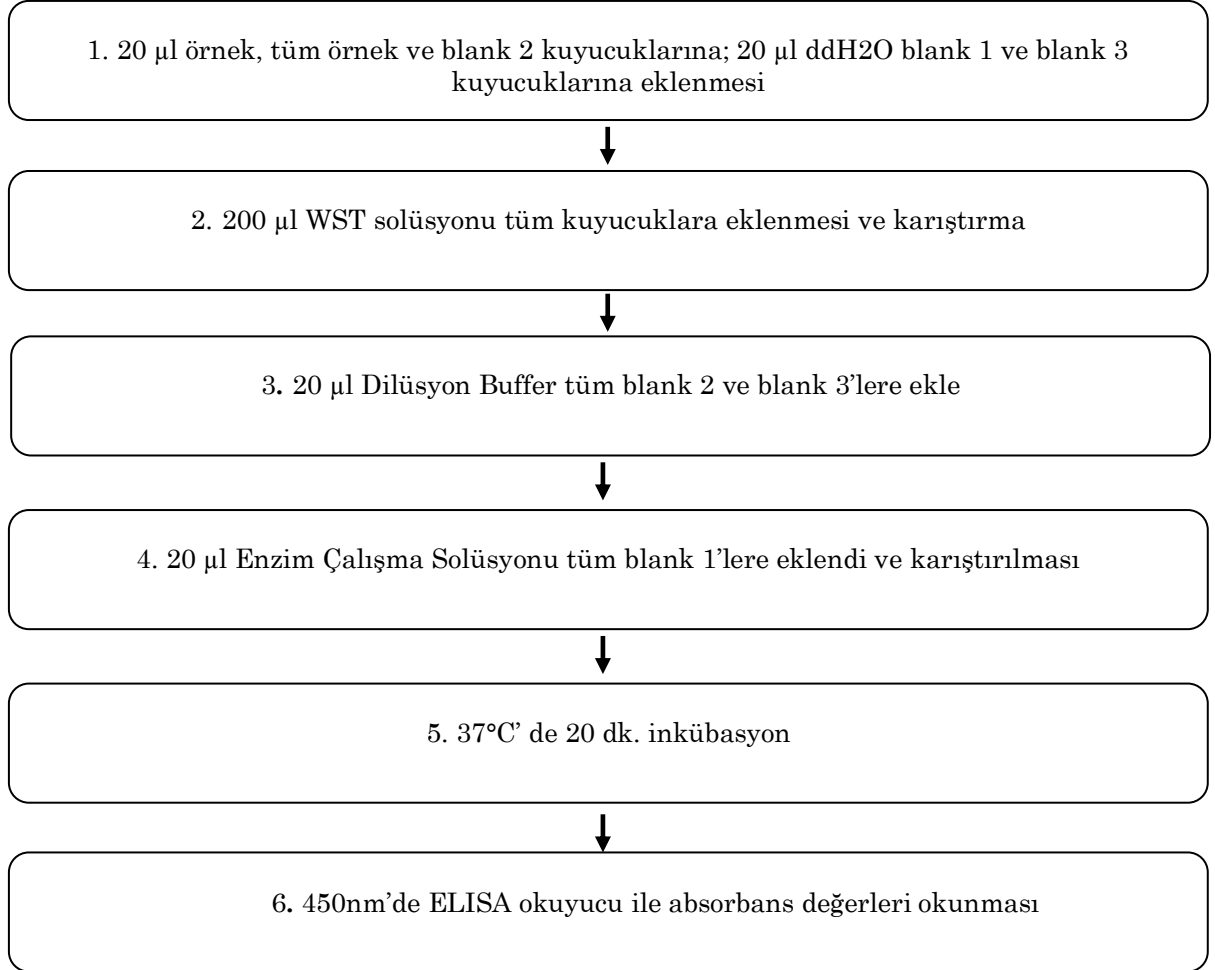
$$(\% \text{ inhibisyon oranı}) = \left\{ \frac{(A_{\text{blank 1}} - A_{\text{blank 3}}) - (A_{\text{örnek}} - A_{\text{blank 2}})}{(A_{\text{blank 1}} - A_{\text{blank 3}})} \right\}$$

### 3.6.3. Malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçümü

Lipid peroksidasyonun belirlenmesinde etkili olan malondialdehit miktarının ölçümü ise tiyobarbütirik asit (TBA) kullanılarak yapılmaktadır. Bu ölçümün temelinde reaksiyon sonrası açığa renk baz alınmaktadır. 0,1 Ml homojenat, 3 mL %1'lik fosforik asit, 0,5 mL distile su, 1 mL %0,6'lık 2-TBA karıştırılarak ve 45 dakika boyunca kaynatılır.



**Şekil 3.9:** Katalaz aktivitesinin ölçümü sırasında uygulanan prosedür.



**Şekil 3.10:** Süperoksit dismutaz ölçümü sırasında uygulanan prosedür.

4 mL n- bütanol/piridin ilavesinden sonra homojenat ve hemolizat MDA seviyeleri 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü (Uchiyama & Mihara, 1978).

Yapılacak her ölçüm için bir kör ve örnek tüpleri hazırlandıktan sonra Kör tüpe; 0.5 ml distile su, 3 ml fosforik asit çözeltisi, 1 ml TBA çözeltisi, örnek tüpüne; 0.5 ml hemolizat, 3 ml fosforik asit çözeltisi, 1 ml TBA çözeltisi ilave edildi. Akabinde kör ve örnek tüpleri bir beherde su içinde 45 dakika kaynatıldı. Tüplerin daha sonra içlerine 4 ml butanol ilave edildi. 3500 rpm'de 10 dak santrifüj edildi. Ölçüm için süpernatant alındı. Spektrofotometre 532 nm'de distile su ile sıfırlandıktan sonra kör ve örnek tüplerinin absorbanları okundu.

İşlemin son basamağı olan sonucun hesaplanmasında ise öncelikle konsantrasyonların belirlenebilmesi için lipit peroksit standard (1.1.3.3.

tetraetoksipropan) 1, 2, 4, 6, 8, 10 nmol/ml de hazırlandı. Standart eğrisinin hazırlanması için ise: kör tüpüne; 0,5 ml distile su, 3 ml fosforik asit çözeltisi, 1 ml TBA çözeltisi konuldu. Standart tüplerine; 0,5 ml farklı konsantrasyonlarda standart, 3 ml fosforik asit çözeltisi, 1 ml TBA çözeltisi koyularak değerler okundu.

### 3.7-Histolojik Yöntem:

#### 3.7.1. Işık mikroskopundaki incelemeler için dokuların hazırlanması

Testis dokusu ışık mikroskobu altında histopatolojik değerlendirilebilmesi için öncelikle tespit solüsyonu olan Bouin solüsyonu hazırlanmıştır (Tablo 3.2 ve 3.3). Testis dokusu Bouin fiksatifine konuldu ve gerekli olan takip yöntemi uygulandı (Şekil 3.10). Daha sonra dokular parafine gömülerek bloklandı. Parafine gömülen bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak ve preparat haline getirildi. Örnekler histolojik inceleme için Hemotoksilen-Eosin (HE) boyası ile boyandı (Şekil 3.11). Işık mikroskopik düzeyde Olympus BH-2 mikroskop ile değerlendirmeleri yapılan preparatların Olympus DP-70 digital kamera ile fotoğrafları çekildi.

**Tablo 3.2:** Bouin fiksatifinin hazırlanışı

<b>Pikrik asit</b>	<b>75 ml</b>
<b>%37'lik formaldehit</b>	<b>25 ml</b>
<b>Glasiyal asetik asit</b>	<b>5 ml</b>

**Tablo 3.3:** Pikrik asitin hazırlanışı

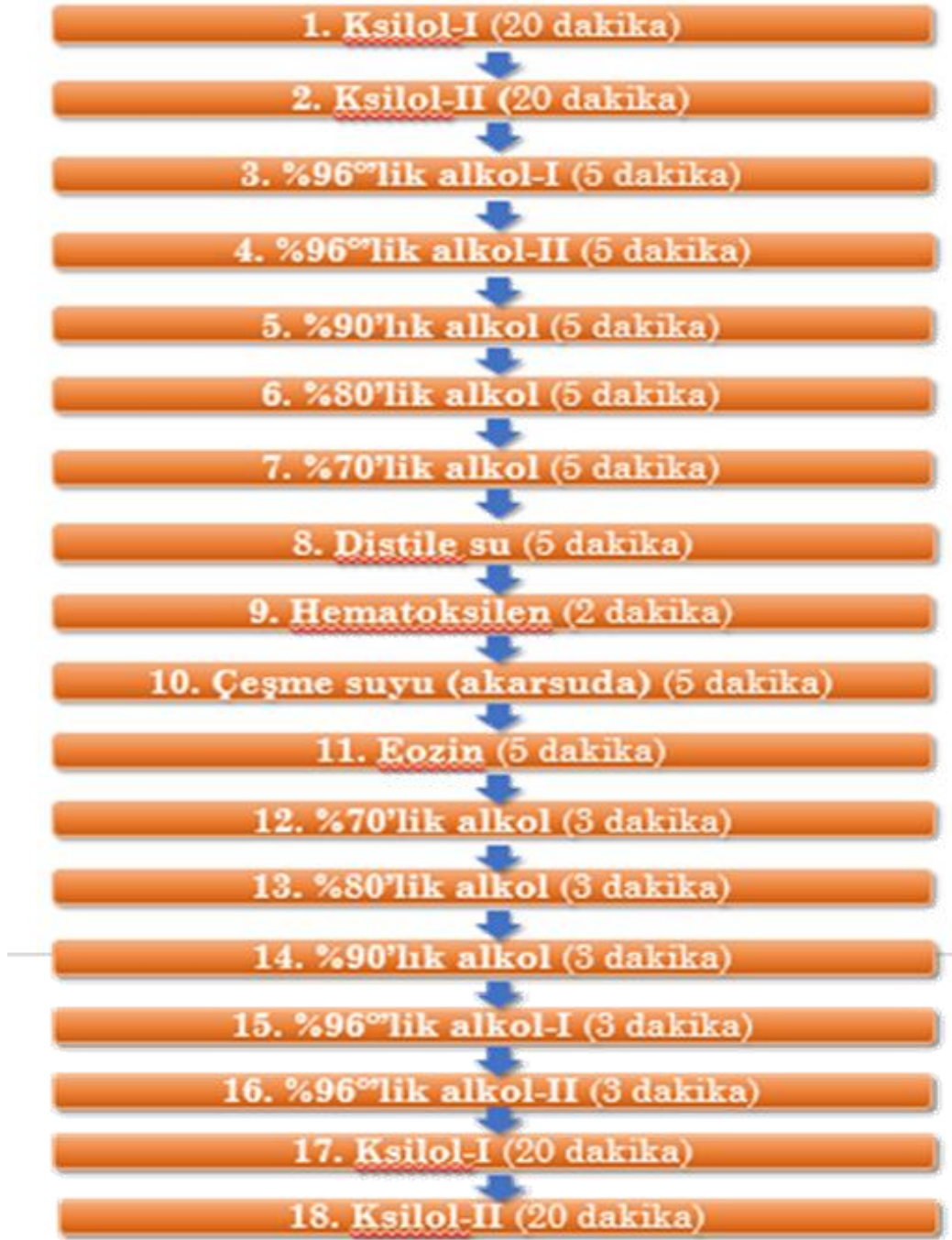
<b>Distile su</b>	<b>1 lt</b>
<b>Pikrik asit</b>	<b>12 gr</b>

Pikrik asitin iyice erimesi sağlandı ve balon joje içerisinde ağzı kapatılarak 1 gece dinlenmeye bırakıldı. Kullanılmadan önce süzüldü.



**Şekil 3.11:** Testis dokusunun Bouin fiksatifinde takip prosedürü.





Şekil 3.12: Hematoksilen-Eozin boyamaya ait doku takibi prosedürü.

### 3.7- İstatiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin sonuçları IBM SPSS Statistics 21 programında istatistiksel olarak incelendi. Gruplar arasındaki istatistiksel fark dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro- Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmaları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile

araştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise Kruskal- Wallis testi ile incelendi.

Verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtilmiştir. Tüm incelemelerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak değerlendirilmiştir.

## 4- BULGULAR

### 4.1- Biyokimyasal Bulgular

Yapılan biyokimyasal değerlendirmeler neticesinde lipit peroksidasyonunun belirlenmesi için önemli parametreler olan SOD, MDA ve KAT değerleri belirlenmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1:** Deney gruplarından elde edilen MDA, SOD, KAT değerleri ve bu değerlerin istatistik olarak karşılaştırılması

Gruplar	Grup sayıları	MDA (mmol/ml)	SOD (Inh %)	CAT (kU/L)
Grup I (Kontrol)	GI	4.244±0.06	74.825±4.43	1.848±0.05
Grup II (İskemi)	GII	5.645±0.09	64.644±2.62	1.699±0.08
Grup III (İskemi+Reperfüzyon)	GIII	6.252±0.09	58.157±2.68	1.376±0.09
Grup IV (İskemi+Reperfüzyon+Capsaicin)	GIV	4.338±0.12	71.670±2.67	1.954±0.02
p değerleri ve grupların çoklu karşılaştırılması	GI-GII	<.001	<.001	<.001
	GI-GIII	<.001	<.001	<.001
	GI-GIV	0.141	0.139	0.010
	GII-GIII	<.001	<.001	<.001
	GII-GIV	<.001	<.001	<.001
	GIII-GIV	<.001	<.001	<.001

Tüm veriler ortalama±SD olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Post Hoc karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Anlamlılık,  $p > 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$  olarak test edildi.

#### 4.1.1- Hemolizatta Malondialdehit (MDA) düzeyi

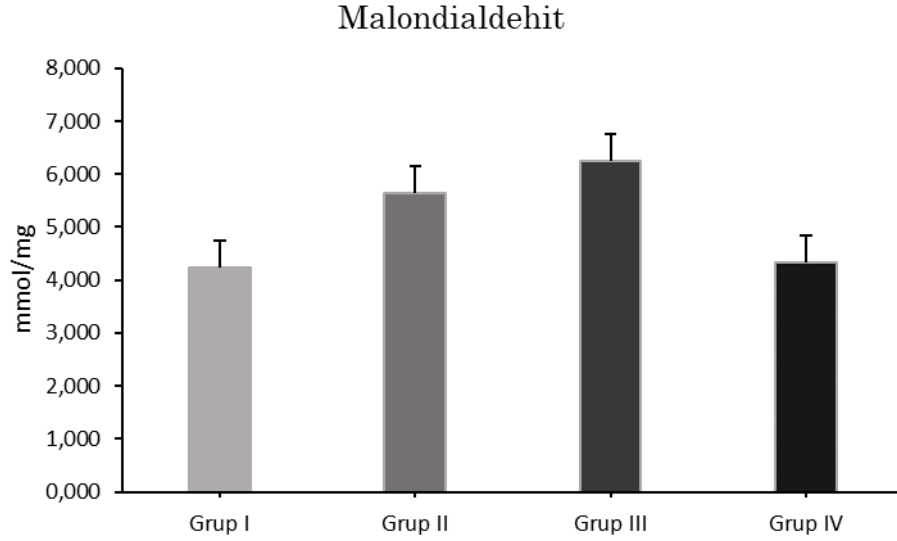
MDA bakımından, kontrol grubuna göre ( $4.244 \pm 0.06$ ), capsaicin ( $4.338 \pm 0.12$ ) grubunda fark bulunmazken ( $p > 0.05$ ), iskemi ( $5.645 \pm 0.09$ ) ve iskemi reperfüzyon ( $6.252 \pm 0.09$ ) grupları arasında ileri düzeyde artış ( $p < 0.001$ ) gözlenmiştir.

**Tablo 4.2:** Hemolizatta Malondialdehit düzeyi (mmol/mg).

Gruplar	N	MDA (mmol/mg)
Grup I (Kontrol)	10	4.244 ± 0.06
Grup II (İskemi)	10	5.645 ± 0.09
Grup III (İskemi+Reperfüzyon)	10	6.252 ± 0.09
Grup IV (İskemi+Reperfüzyon+Capsaicin)	10	4.338 ± 0.12

Tüm veriler ortalama±SD olarak ifade edildi. N: Gruptaki hayvan sayısı.

Grup 2 (İskemi) grubunun MDA seviyesi ortalama değerlerinde (5.645 ± 0.09) Grup 1 (Kontrol) grubunun değerlerine göre (4.244 ± 0.06) ileri düzeyde artış tespit edildi (p <0.001). Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun MDA değerlerinde ise (6.252 ± 0.09) Grup 1 (kontrol) grubundan elde edilen MDA değerlerine göre (4.244 ± 0.06) ileri düzeyde artış tespit edildi (p <0.001). Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun MDA değerlerinde ise (6.252 ± 0.09) Grup 2 (İskemi) grubunda elde edilen MDA değerlerine göre (5.645 ± 0.09) anlamlı bir fark bulundu (p <0.001). Grup 4 (İskemi+Reperfüzyon+Capsaicin) grubunun MDA değerlerinde (4.338 ± 0.12) Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun MDA değerlerine göre (6.252 ± 0.09) ileri düzeyde azalma tespit edildi (p <0.001). Grup 4 grubunun MDA değerleri (4.338 ± 0.12) ile Grup 1 (Kontrol) dan elde edilen ortalama MDA değerleri ise (4.244 ± 0.06) yakın olarak tespit edildi ve aralarında anlamlı farka rastlanmadı (p >0.05).



**Şekil 4.1:** Gruplara göre ortalama MDA değerleri.

Grup I: kontrol grubu; Grup II: iskemi grubu; Grup III: iskemi/reperfüzyon grubu; Grup 4: iskemi/reperfüzyon ve capsaicin grubu. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edilmiştir.

#### **4.1.2-Hemolizatta Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeyi**

SOD bakımından, kontrol grubuna göre ( $74.825 \pm 4.43$ ), capsaicin ( $71.670 \pm 2.67$ ) grubunda fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), iskemi ( $64.644 \pm 2.62$ ) ve iskemi reperfüzyon ( $58.157 \pm 2.68$ ) grupları arasında ileri düzeyde artış ( $p<0.001$ ) gözlenmiştir.

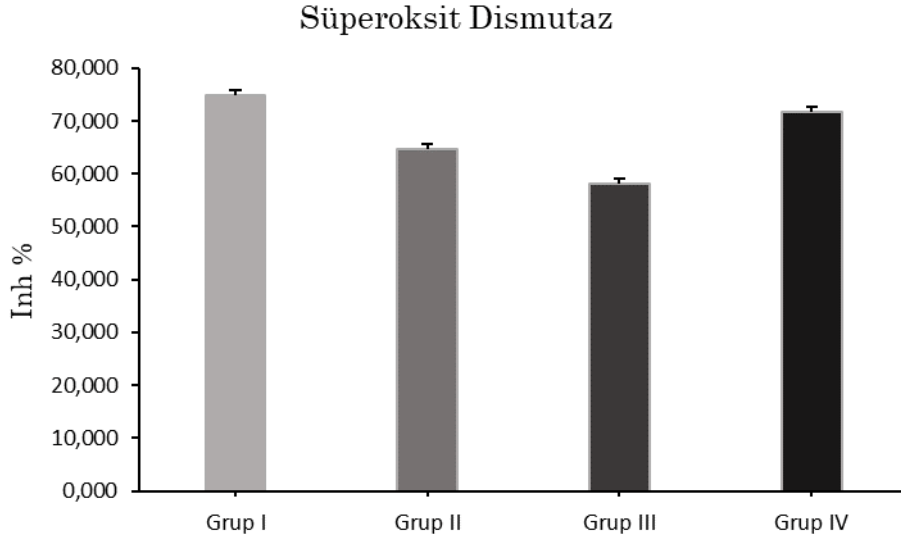
**Tablo 4.3:** Hemolizatta Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeyi (Inh %)

<b>Gruplar</b>	<b>N</b>	<b>SOD (Inh %)</b>
Grup 1 (Kontrol)	10	$74.825 \pm 4.43$
Grup 2 (İskemi)	10	$64.644 \pm 2.62$
Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon)	10	$58.157 \pm 2.68$
Grup 4 (İskemi+Reperfüzyon+Capsaicin)	10	$71.670 \pm 2.67$

Tüm veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. N: Gruptaki hayvan sayısı.

Grup 2 (İskemi) grubunun SOD değerlerinde ( $64.644 \pm 2.62$ ) Grup 1 (Kontrol) grubunun değerlerine göre ( $74.825 \pm 4.43$ ) ileri düzeyde azalma tespit edildi ( $p<0.001$ ).

Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun SOD değerlerinde ise ( $58.157 \pm 2.68$ ) Grup 1 (kontrol) grubunda elde edilen SOD değerlerine göre ( $74.825 \pm 4.43$ ) ileri düzeyde azalma tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun SOD değerlerinde ise ( $58.157 \pm 2.68$ ) Grup 2 (İskemi) grubunda elde edilen SOD değerlerine göre ( $64.644 \pm 2.62$ ) anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.01$ ). Grup 4 (İskemi+Reperfüzyon+Capsaicin) grubunun SOD değerlerinde ( $71.670 \pm 2.67$ ) Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun SOD değerlerine göre ( $58.157 \pm 2.68$ ) ileri düzeyde artış tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Grup 4 grubunun SOD değerleri ( $71.670 \pm 2.67$ ) ile Grup 1 (kontrol)'den elde edilen ortalama SOD değerleri ise ( $74.825 \pm 4.43$ ) yakın olarak tespit edildi ve aralarında anlamlı farka rastlanmadı ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 4.2:** Gruplara göre ortalama SOD değerleri.

Grup I: kontrol grubu; Grup II: iskemi grubu; Grup III: iskemi/reperfüzyon grubu; Grup 4: iskemi/reperfüzyon ve capsaicin grubu. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edilmiştir.

#### **4.1.3-Hemolizatta Katalaz (KAT) aktivitesi**

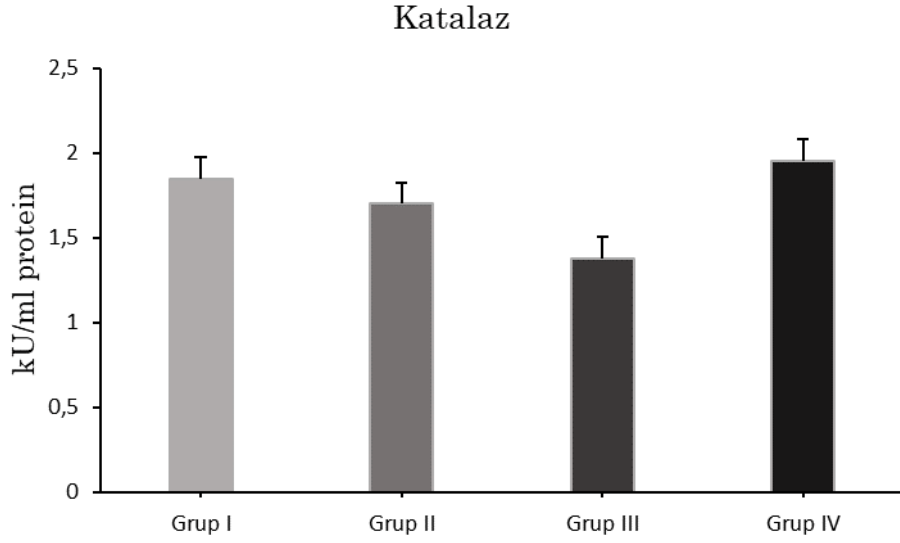
Katalaz bakımından, kontrol grubuna göre ( $1.848 \pm 0.05$ ), capsaicin ( $1.954 \pm 0.02$ ) grubunda önemli derecede fark bulunmuş olup ( $p < 0.01$ ), iskemi ( $1.699 \pm 0.08$ ) ve iskemi reperfüzyon ( $1.376 \pm 0.09$ ) grupları arasında ileri düzeyde artış ( $p < 0.001$ ) gözlenmiştir.

**Tablo 4.4:** Hemolizatta Katalaz düzeyi (kU/ml protein)

<b>Gruplar</b>	<b>N</b>	<b>Katalaz (kU/ml protein)</b>
Grup 1 (Kontrol)	10	1.848 ± 0.05
Grup 2 (İskemi)	10	1.699 ± 0.08
Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon)	10	1.376 ± 0.09
Grup 4 (İskemi+Reperfüzyon+Capsaicin)	10	1.954 ± 0.02

Tüm veriler ortalama±SD olarak ifade edildi. N: Gruptaki hayvan sayısı.

Grup 2 (İskemi) grubunun katalaz değerlerinde (1.699 ± 0.08) Grup 1 (Kontrol) grubunun değerlerine göre (1.848 ± 0.05) ileri düzeyde azalma tespit edildi (p <0.001). Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun katalaz değerlerinde (1.376 ± 0.09) ise Grup 1 (kontrol) grubunda elde edilen katalaz değerlerine göre (1.848 ± 0.05) ileri düzeyde azalma tespit edildi (p<0.001). Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun katalaz değerlerinde ise (1.376 ± 0.09) Grup 2 (İskemi) grubunda elde edilen katalaz değerlerine göre (1.699 ± 0.08) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p<0.001). Grup 4 (İskemi+Reperfüzyon+Capsaicin) grubunun katalaz değerlerinde (1.954 ± 0.02) Grup 3 (İskemi+Reperfüzyon) grubunun katalaz değerlerine göre (1.376 ± 0.09) ileri düzeyde artış tespit edildi (p<0.001). Grup 4 grubunun katalaz değerleri (1.954 ± 0.02) ile Grup 1 (Kontrol) dan elde edilen ortalama SOD değerlerine (1.848 ± 0.05) yakın olarak tesbit edildi ve aralarında anlamlı farka rastlanmadı (p >0.05).



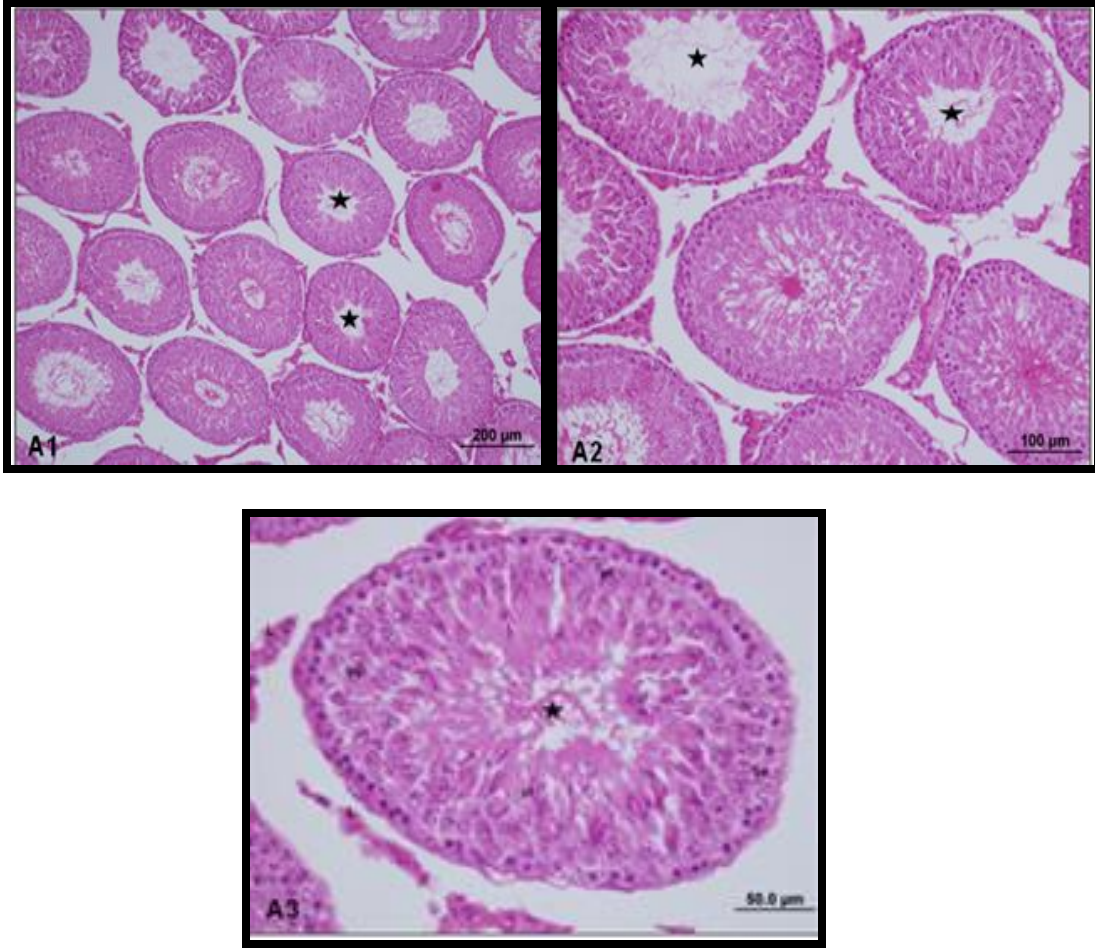
**Şekil 4.3:** Gruplara göre ortalama KAT değerleri.

Grup I: kontrol grubu; Grup II: iskemi grubu; Grup III: iskemi/reperfüzyon grubu; Grup 4: iskemi/reperfüzyon ve capsaicin grubu. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edilmiştir.

## 4.2- Histopatolojik Bulgular

Testis dokusunun Hematoksilen-Eozin ile boyanması sonrası, dokunun histopatolojik değerlendirilmesi neticesinde kontrol grubuna ait testis dokusunun seminifer tübül yapıları ve tübül duvarındaki spermatogenik hücreler ile birçok tübülde devam eden spermatogenez, intersitisyel alan ve Leydig hücreleri normal yapıda görülmektedir (Şekil 4.4). Kontrol grubundaki sıçanların testis dokusunun hasar skorlaması Tablo 4.5'te verilmiştir.





**Şekil 4.4:** Kontrol grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütmelerde çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri (A1-A3).

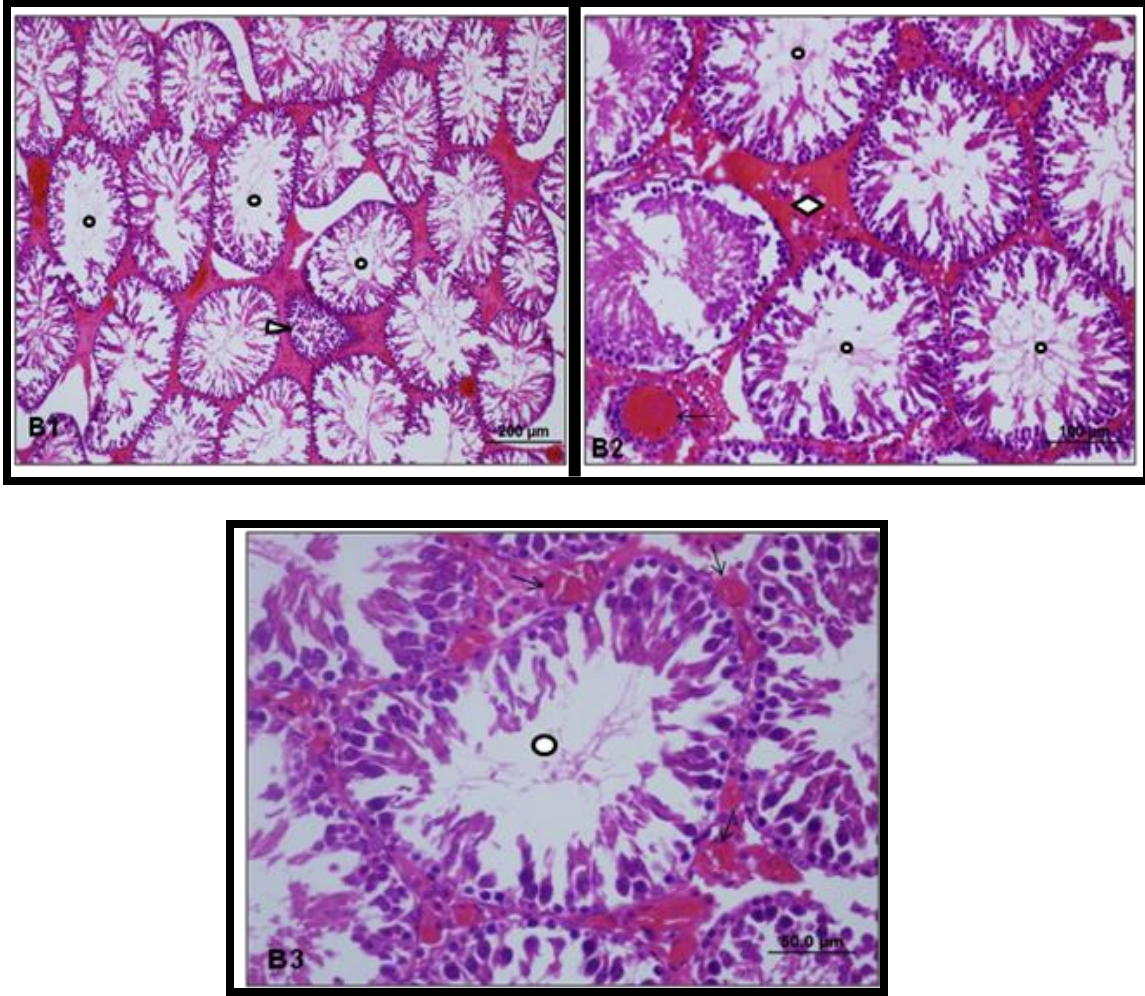
Kontrol grubuna ait sıçan testislerinde seminifer tübül yapıları ve tübül duvarındaki spermatogenik hücreler ile birçok tübülde devam eden spermatogenez (\*), intersitisyel alan ve Leydig hücreleri (L) normal yapıda görülmektedir. (Bar<sub>A1</sub>: 200µm, Bar<sub>A2</sub>: 100µm, Bar<sub>A3</sub>: 50µm) Se: Sertoli hücresi, s: spermatogonyum, ps: primer spermatosit, st: spermatid.

**Tablo 4.5:** Kontrol grubundaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.

GRUP	Tübüler dejenerasyon	Tübüler atrofi	Epitelyal hücre dökülmesi	Kongesyon	İnterstisyel alanda ödem
KONTROL 1	0	0	0	0	0
KONTROL 2	0	0	1	0	0
KONTROL 3	0	0	0	0	0
KONTROL 4	0	0	0	0	0
KONTROL 5	0	1	0	0	0
KONTROL 6	0	0	1	0	0
KONTROL 7	0	0	0	0	0
KONTROL 8	1	0	0	0	0
KONTROL 9	0	0	0	0	0
KONTROL 10	0	0	0	0	0

Skorlamada; 0: Hasar yok, 1: Az hasar, 2: Orta hasar, 3: Yoğun hasar olarak skorlanmıştır.

İskemi grubunda bulunan sıçan testis dokularında ise yoğun tübüler hasar, epitelyal dökülmeler, atrofik tübül yapıları, interstisyel alanda ödem ve damar kongesyonu gözlenmektedir (Şekil 4.5). İskemi grubundaki sıçanların testis dokusunun hasar skorlaması Tablo 4.6’te verilmiştir.



**Şekil 4.5:** İskemi grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütmelerde çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri (B1-B3).

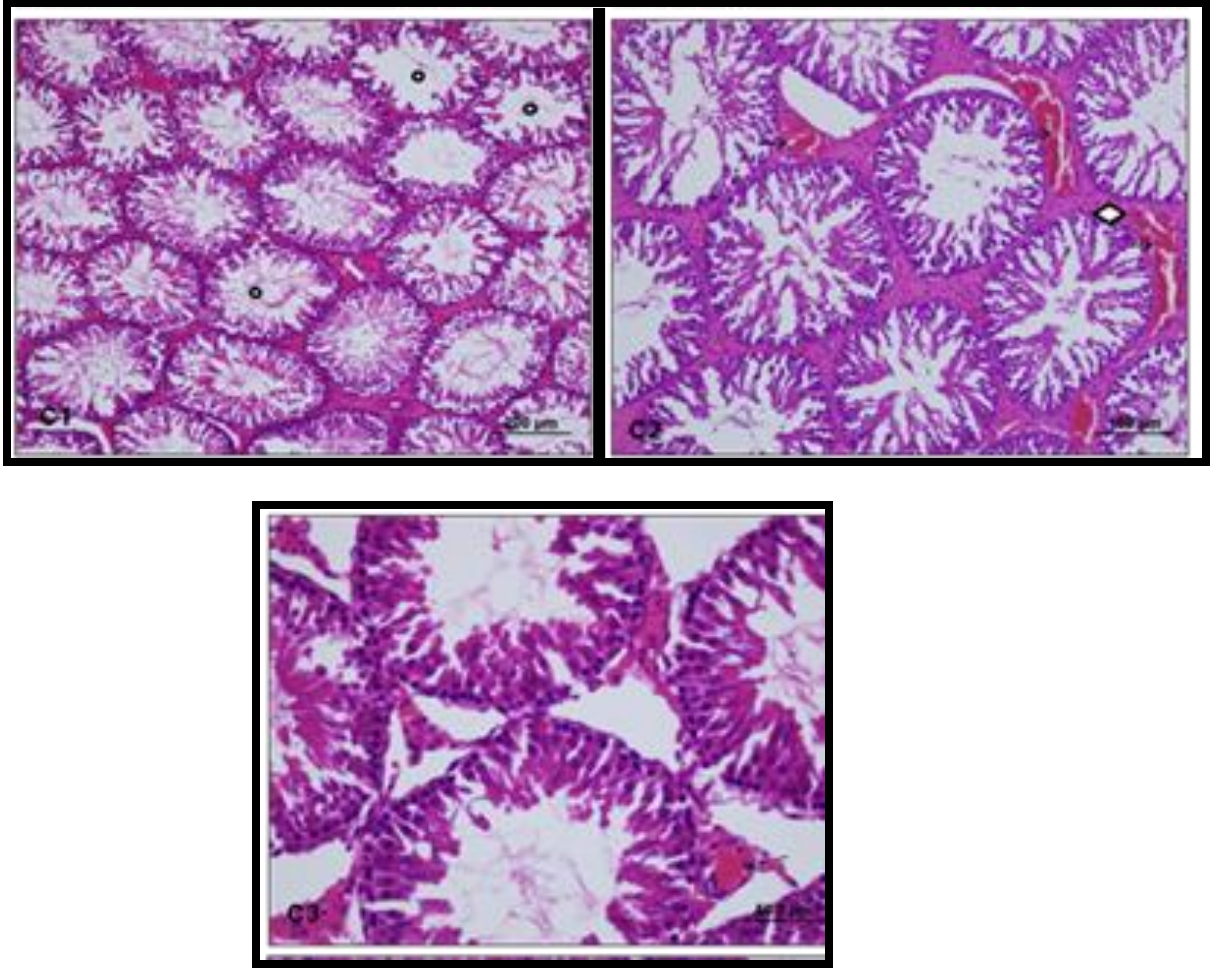
İskemi grubuna ait sıçan testislerinde yoğun tübüler hasar (o), epitelyal dökülmeler, atrofik tübül yapıları (▶), interstisyel alanda ödem (◊) ve damar kongesyonu (→) gözlenmektedir. (Bar<sub>B1</sub>: 200µm, Bar<sub>B2</sub>: 100µm, Bar<sub>B3</sub>: 50µm).

**Tablo 4.6:** İskemi grubundaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.

GRUP	Tübüler dejenerasyon	Tübüler atrofi	Epitelyal hücre dökülmesi	Kongesyon	İnterstisyel alanda ödem
İSKEMİ 1	3	3	3	3	3
İSKEMİ 2	3	3	2	3	3
İSKEMİ 3	3	2	3	3	2
İSKEMİ 4	3	3	3	3	3
İSKEMİ 5	3	3	3	3	3
İSKEMİ 6	3	3	3	3	2
İSKEMİ 7	3	3	3	3	2
İSKEMİ 8	2	3	2	3	3
İSKEMİ 9	3	3	3	3	2
İSKEMİ 10	3	3	2	3	3

Skorlamada; 0: Hasar yok, 1: Az hasar, 2: Orta hasar, 3: Yoğun hasar olarak skorlanmıştır.

İskemi ve reperfüzyon grubunda bulunan sıçanların testis dokularında yoğun tübüler hasar, epitelyal dökülmeler, interstisyel alanda ödem ve damar kongesyonu gözlenmektedir (Şekil 4.6). İskemi/reperfüzyon grubundaki sıçanların testis dokusunun hasar skorlaması Tablo 4.7’te verilmiştir.



**Şekil 4.6:** İskemi/reperfüzyon grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütmelerde çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri (C1-C3).

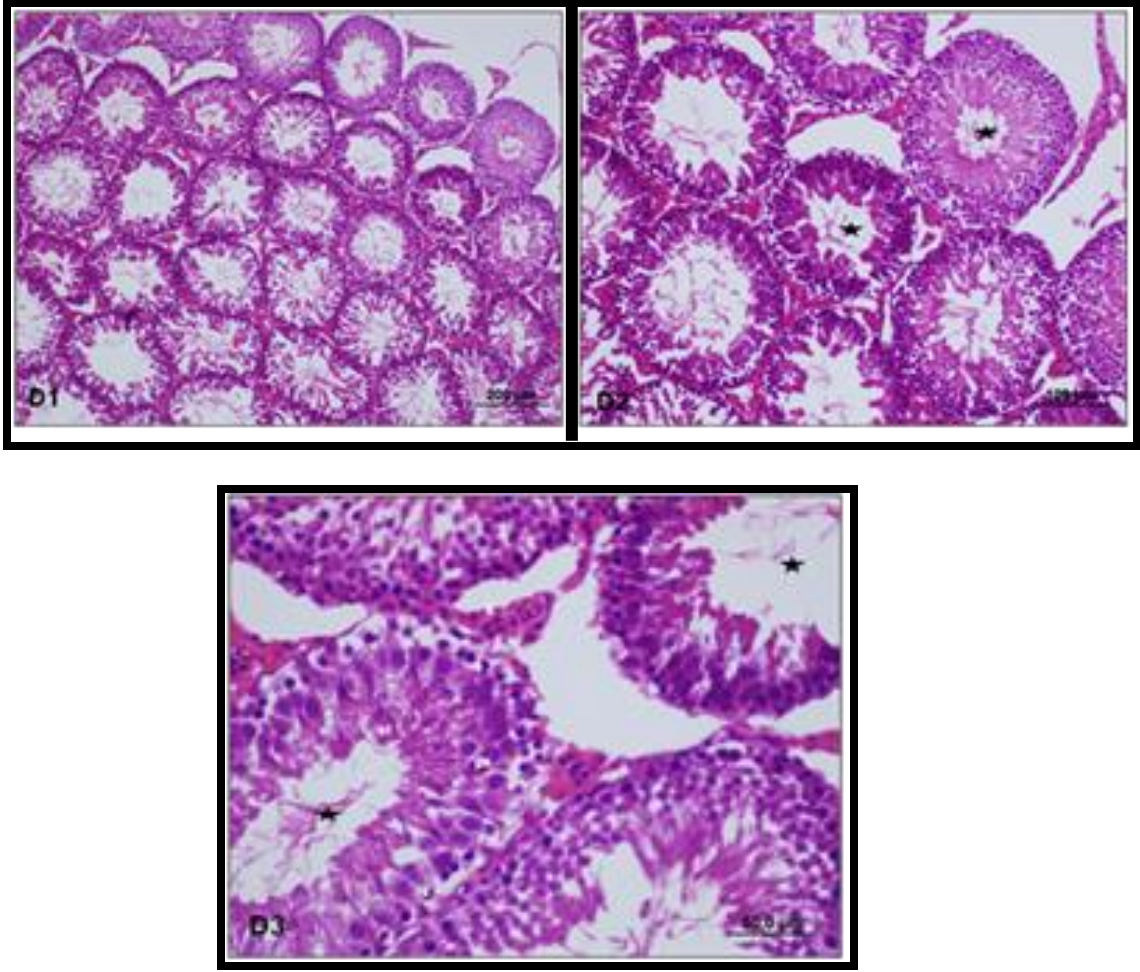
İskemi/reperfüzyon grubuna ait sıçan testislerinde yoğun tübüler hasar (o), epitelyal dökülmeler, interstisyel alanda ödem (◇) ve damar kongesyonu (→) gözlenmektedir. (Bar<sub>C1</sub>: 200µm, Bar<sub>C2</sub>: 100µm, Bar<sub>C3</sub>: 50µm).

**Tablo 4.7:** İskemi/Reperfüzyon grubundaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.

GRUP	Tübüler dejenerasyon	Tübüler atrofi	Epitelyal hücre dökülmesi	Kongesyon	İnterstitisye l alanda ödem
İ/R 1	2	3	3	3	3
İ/R 2	3	2	2	3	2
İ/R 3	2	2	3	3	2
İ/R 4	2	3	3	3	2
İ/R 5	3	3	3	3	2
İ/R 6	2	2	3	3	2
İ/R 7	3	3	2	3	3
İ/R 8	2	3	2	3	2
İ/R 9	3	3	3	3	2
İ/R 10	3	3	2	3	2

Skorlamada; 0: Hasar yok, 1: Az hasar, 2: Orta hasar, 3: Yoğun hasar olarak skorlanmıştır.

Capsaicin uyguladığımız son grupta bulunan sıçanların testis dokularında, iskemi ve İ/R grubuna oranla azalmış tübüler hasar ve normale yakın yapıdaki seminifer tübüller ve tübül duvarındaki spermatogenik hücre serileri görülmektedir. Ayrıca intersitisyel alanda azalmış ödem dikkat çekmektedir (Şekil 4.7). İskemi/reperfüzyon ve Capsaicin uyguladığımız gruptadaki sıçanların testis dokusunun hasar skorlaması Tablo 4.8'te verilmiştir.



**Şekil 4.7:** Capsaicin grubunu oluşturan sıçanların testislerinin farklı büyütme oranlarında çekilmiş ışık mikroskopik görüntüleri (D1-D3).

Capsaicin uyguladığımız gruptaki sıçan testislerinde iskemi ve IR grubuna oranla azalmış tübül hasar ve normale yakın yapıdaki seminifer tübüller (\*) ve tübül duvarındaki spermatogenik hücre serileri görülmektedir. Ayrıca intersitisyel alanda azalmış ödem dikkat çekmektedir. Se: Sertoli hücresi, s: spermatogonyum, ps: primer spermatosit, st: spermatid.. (Bar<sub>D1</sub>: 200µm, Bar<sub>D2</sub>: 100µm, Bar<sub>D3</sub>: 50µm).

**Tablo 4.8:** Capsaicin uygulanan gruptaki sıçanların testis doku hasarına dair histolojik hasar skorlaması.

GRUP	Tübüler dejenerasyon	Tübüler atrofi	Epitelyal hücre dökülmesi	Kongesyon	İnterstisyel alanda ödem
CAP 1	0	1	1	0	1
CAP 2	1	1	1	1	1
CAP 3	0	2	0	0	1
CAP 4	2	2	1	1	0
CAP 5	1	1	0	0	2
CAP 6	2	1	1	0	0
CAP 7	1	0	0	1	1
CAP 8	1	0	0	0	1
CAP 9	1	1	1	1	1
CAP 10	2	1	1	1	2

Skorlamada; 0: Hasar yok, 1: Az hasar, 2: Orta hasar, 3: Yoğun hasar olarak skorlanmıştır.



## 5- TARTIŞMA

Testis torsiyonu, spermatik kordun ve içindeki anatomik yapıların dönmesi neticesinde bölgeye giden kan akımının azalması ya da tamamen kesilmesiyle oluşan önemli ürolojik aciller arasında yer almaktadır. Oluşan torsiyonun derecesi ve dokunun ne kadar süreyle iskemiye maruz kalması, testiste meydana gelen hasarın şiddetini belirlemektedir. Canlılarda neslin devamını sağlayan spermatazoonların kaderini belirleyen bu patolojik durumun düzeltilmesi, oluşan hasarın bir an önce iyileştirilmesi için yapılan cerrahi girişimler ve uygulanan antioksidan tedavileri gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Torsiyon neticesinde dokuda meydana gelen oksijen seviyesindeki azalış metabolik gereksinimleri karşılayamamaktadır. İskemi sonucu toksik moleküllerin birikmesi, enerji depolarındaki yetersizlik oluşması gibi dokuda tahribatlar oluşsada asıl zararlı etkilerin detorsiyon yani reperfüzyon sağlandığı dönemde olduğu görülmüştür.

Sunmuş olduğumuz çalışmada, güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olan kırmızı acı biberin etken maddesi olan capsaicin, klinikte sık karşılaşılan ve önemli bir ürolojik durum olan testis torsiyonu sonrası dokuda meydana gelen hasar üzerindeki iyileştirici etkisini inceledik.

Capsaicin, geçmişten günümüze hem günlük hayatta sıklıkla yiyeceklerle tüketilen hem de analjzik, antikarsinojenik, dermatolojik ve antioksidan özelliklerinden faydalanarak bilimsel çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir moleküldür.

Sarioğlu-Buke ve arkadaşları ratlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, ipsilateral testis torsiyonunda kontralateral testis dokusunda capsaicinin apoptatik değişikliklere engel olduğunu kanıtlamıştır. Böylece oluşturdukları deneysel prosedür ile, capsaicinin afferent sinir yıkımları üzerine olan etkisini araştırmışlardır (Sarioğlu-Buke, Erdem, Gedikoglu, Bingol-Kologlu, Tanyel, 2001).

Yine Sarioğlu ve arkadaşları başka bir çalışmada, capsaicinın afferent sinirler üzerine güçlü bir nörotoksin seçici etkisi olduğunu savunmuş ve yapmış olduğu testis iskemisi çalışmasıyla bunu göstermiştir (Sarioğlu, Gedikoglu, Bingol-Kologlu, Buyukpamukcu, Tanyel, 2001).

Capsaicinin testiküler hücre proliferasyonunu üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu İlhan ve arkadaşları çalışmalarıyla göstermişlerdir. Mideden salgılanan endokrin bir hormon olan ghrelinin aynı zamanda üreme üzerinde etkili olduğunu bilgisiyle, puberte ve yetişkinlik dönemindeki fare testisleri üzerinde capsaicinın ghrelin ekspresyonunu nasıl tetiklediğini ve testosteron seviyesindeki artışı incelemişlerdir. alışmalarının neticesinde, capsaicinın ghrelin sentezini arttırdığını ve bu şekilde testiküler hücre proliferasyonunu tetiklediğini ve testosteron seviyesinde direk ya da indirek yöntemlerle artış meydana geldiğini göstererek CAP'in üreme sistemi üzerindeki yararlı etkilerini kanıtlamıştır (İlhan, Erdost, 2013).

Güler ve arkadaşları capsaicinın dişi üreme sistemi üzerindeki etkilerini araştırmak için folikülogenezis üzerinde çalışmalar yapmıştır. Transforme edici büyüme faktörü-beta 1 (TGF-β1), ovaryum fonksiyonları üzerindeki olumlu etkilerinin olduğu bilgisiyle on beş gün boyunca düşük doz capsaicin uygulama neticesinde CAP'in, folliklogenezis sırasında ovaryan hücrelerdeki kendi reseptörüne bağlanarak TGF-β1 ekspresyonunu arttırdığını kanıtlamıştır (Güler, Zık, 2018).

Hassan ve arkadaşları ise karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) ile indüklenmiş karaciğer hasarında capsaicinın hepatoprotektif özelliğini kanıtlamaya çalışmıştır. CAP serbest radikallerin oluşumunun azalmasını, aktif caspase-3 ve antioksidan savunma mekanizmasını inhibisyonu sağlayarak karaciğer dokusu üzerinde koruyucu etkilerinin olduğunu göstermiştir (Hassan, Edfawy, Mansour, Hamed, 2011).

Dairam ve arkadaşları ise günlük tüketimde sıklıkla kullanılan capsaicinın Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerinde etkilerini araştırmıştır. Bakır ve demir gibi geçiş metallerinin oksidatif stres oluşturduklarını ve Alzheimer hastalarının beyin dokularında bu geçiş metal

konsantrasyonunun yüksek olduğu bilinmektedir. Yapmış oldukları bu çalışma ile CAP'in antioksidan ve metal bağlama özelliğini kullanmışlar ve Hindistan gibi kırmızı acı biberi sık tüketen toplumlarda nörodejeneratif hastalıkların daha az görüldüğünü bunu da capsaicin molekülünün nöroprotektif özelliğinden kaynaklandığını göstermişlerdir (Dairam, Fogel, Daya, Limson, 2008).

Kunbur Çiçek ve arkadaşları ise CAP'in insan sağlığı üzerine etkilerini incelemek için 2005 yılında PubMed tabanında 3 ay içinde CAP ile ilgili yayınlanan makaleleri taramış ve kırk üç adet çalışma olduğunu göstermiştir (Çiçek, Yılmaz, Çelik, Ceylan, Meram, 2005). Capsaicinin, afferent C-liflerinden salınan ve ağrı duyusunu merkezi sinir sistemine ulaştıran P maddesinin antagonisti olarak görev alarak analjezik ve antiinflamatuvar etkisinin olduğunu göstermiştir. İçerdiği keratonoidlerle antikarsinogenik özelliğinin olduğunu, kırmızı biberden elde edilen beta-karoten sayesinde LDL'nin konsantrasyonunu belirgin düzeyde azaltarak antilipidemik özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. CAP'in *Listeria monositogenes*, *Salmonella tifimurium*, *Basillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stafilokok aureus* üzerindeki inhibitör etkileri agar difüzyon yöntemi ile ispatlamış ve antibakteriyel özelliğinin olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca immunglobulin ve lenfosit üretiminde meydana getirdiği artış ile immunsupresif etkisi olduğunu göstermiştir.

Park ve arkadaşları erkek fareler üzerinde yapmış oldukları çalışma ile hiperterminin sebep olduğu testiküler hasara karşı capsaicinin iyileştirici etkisini araştırmışlardır. 20 dakika boyunca 43°C sıcak su banyosuyla ısı stresi oluşturulmuştur. 7 gün boyunca bu prosedürü gerçekleştirirken banyodan bir saat önce subkutan yolla farklı dozlarda CAP uygulaması yapılmıştır. 7 gün sonra, yüksek ısıya maruz kalan fare testislerinde; düşük testis ağırlığı, histopatolojik değerlendirmede spermatojenik hücrelerin kaybı ile seminifer tübüllerde ciddi vakuolizasyonu ve çok çekirdekli dev hücreler görünmüştür. Sıcak suyun testis dokusunda oksidatif stresi indüklediği ve bölgeye giden kan akımında azalma meydana geldiğini göstermişlerdir.

Skrotal hipertermi ile indüklenmiş spermatik hücre ölümü, CAP'in antioksidatif ve antiapoptatik özelliğiyle dokuyu koruyucu ve iyileştirici etkisi olduğunu gösterilmiştir (Park vd, 2016).

Shimeda ve arkadaşları ise ratlarda cisplatin ile indüklenen nefrotoksik tablo üzerinde CAP'in koruyucu etkisini araştırmıştır. Deneysel olarak oluşturulan nefrotoksitenin dokuda serbest oksijen radikallerinde ve lipid peroksidasyonunda artış meydana getirdiğini ve bunu SOD aktivitesindeki düşüş aynı zamanda MDA düzeyindeki artış ile kanıtlamıştır. Deneysel grubundaki ratlara gavaj yoluyla 10 mg/kg/gün dozunda CAP uygulamıştır. Bu sürenin sonunda SOD aktivitesindeki düşüş ve MDA artış CAP'in ratlarda nefrotoksitenin ve lipid peroksidasyonunu önlediğini kanıtlamıştır (Shimeda vd, 2005).

Zık ve arkadaşları düşük doz CAP'in, X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (XIAP) ve Nuclear Factor-kappaB (NF-kB) gibi ovaryumda follikülogeneziste rolü olan proteinlerin etki mekanizmalarını araştırmışlardır. 0.5 mg/kg dozda uygulanan CAP'in ovaryumda folikül gelişimini uyardığı ve foliküllerin atreziye olmadıklarını kanıtlamışlardır (Zık, Ö. Akkoç, ve Tütüncü, 2010). Zık ve arkadaşlarının belirlediği CAP düşük dozu aynı zamanda çalışmamızda da uygulanmış ve erkek genital sistem üzerinde olumlu etkiler oluşturabilecek güvenli ve etkili doz olarak kullanılmıştır.

Yapılan literatür çalışmaları neticesinde testis dokusunda iskemi ve reperfüzyon hasarının incelendiği çok sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Testis torsiyonunun klinik olarak önem arz etmesinde etkili olan parametrelerden ilkinin iskemi süresi bir diğerinde torsiyonun derecesi olduğu görülmüştür. Araştırmacılar dokuda meydana getirmek istediği hasar derecesine göre farklı iskemi süreleri kullanmışlardır.

Turner ve arkadaşlarının rat testis dokusunda iskemik hasarın meydana gelmesi için 1 saatlik sürenin yeterli olduğunu savunmuştur (Turner ve Brown, 2000).

Gürdal ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, 1 saat boyunca 720° oluşturduğu testis iskemi süresinin dokudaki malondialdehit seviyesinin artışıyla lipid peroksidasyon düzeyinde artış olduğu böylece iskemi süresinin yeterli olduğunu göstermiş olsa da histopatolojik değişikliklerin oluşması için gerekli sürenin oluşmadığı konusunda fikir ayrılıkları olduğu gösterilmiştir (Gürdal vd, 2002).

Hoşcan ve arkadaşları testis dokusunda orta dereceli akut vasküler yanıtın oluşması için testis dokusunun 360° ve 2 saat süreyle torsiyone edilmesinin yeterli olduğunu vurgulamıştır (Hoşcan, Özorak, Tuncer, 2002).

Çakan ve arkadaşları ise testis dokusu üzerinde ketoprofenin koruyucu etkisini araştırmak için torsiyon modelini 720° ve 2 saat süreli oluşturmuştur. 2 saatlik iskemi periyodunun dokuda anlamlı histopatolojik değişiklikler meydana getirmesine karşın MDA ve nitrik oksit (NO) değerlerinde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Çakan vd, 2007).

Kabay ve arkadaşları ise deneysel amaçlı oluşturdukları testis torsiyon modelinde saat yönünün tersine 720° ve 2 saatlik iskemi periyodu uygulamış ve pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) antioksidan etkisini değerlendirmiştir. Uygulanan torsiyon süresinin dokuda yeterli histopatolojik değişiklikleri oluşturduğu ve MDA, SOD ve KAT analizleri sonucu istenilen iskemi tablosunu oluşturduğu gösterilmiştir (Kabay vd, 2014).

Biz de sunduğumuz çalışmanın deneysel prosedüründe, rat testis dokusunda istenilen iskemik cevabın oluşabilmesi için yeterli süre olan, saat yönünün tersine 720° ve 2 saatlik iskemi periyodu uyguladık. Hem biyokimyasal hem de histolojik değerlendirmede dokuda yeterli iskemi tablosunun oluşmuş olduğunu kanıtladık.

Yapılan çalışmalar testis iskemisi oluşturulan sıçan testislerinde germinal ve tubuler epitelin geri dönüşümsüz hasarının oluşmaması için gerekli sürenin 4 saatten daha az olması gerektiğini göstermiştir (Kallerhoff, Gross, 1996; Freedman, Chehval, 1981).

Aydiner ve arkadaşları oluşturdukları testiküler torsiyon modelinde N-asetilsistein antioksidan etkisini belirlemede 4 saatlik 720° iskemi süresi oluşturmuş ve dokuda artan MDA düzeyi ve yapılan histolojik değerlendirme ile 4 saat iskemi süresinin uygun olduğunu savunmuştur (Aydiner, Pul, İnan, Bilgi, Çakır, 2012).

DeneySEL olarak oluşturulan iskemi modellerinde genel düşünce 4-6 saatten daha uzun süren iskeminin geri dönüşümsüz doku hasarı oluşturacağı yönündedir. 4 saatten uzun süren iskeminin testis dokusunda kan akımını tamamen keserek fokal infarktüsler oluşturduğunu göstermiştir (Cosentio, Nishida, 1985; Jhunhunwala, Sinha, 1986).

Testis torsiyonu klinik bulgularıyla acil servise başvuran erkek çocuklarda ise iskemi ve reperfüzyon hasarı için gerekli olan sürenin farklılıklar içerdiğini yapılan çalışmalar göstermiştir.

Noseworthy yapmış olduğu çalışmasında 6 saat içinde müdahale edilen testis dokusunun %85-97 oranında iyileşme gösterdiğini savunmaktadır (Noseworthy, 2000). Ancak Anderson ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma ile insanlarda özellikle on iki saat ve daha uzun süreli oluşan torsiyon sonrasında testis dokusunun kalıcı hasarlarının oluştuğunu göstermiştir (Anderson, Williamson, 1988).

İskemi ve reperfüzyon çalışmalarında oluşan iskemik hasarın derecesini belirlemek için en güvenilir analizlerin başında biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeler gelmektedir. DeneySEL prosedürün tamamlanmasından sonra intrakardiyak olarak almış olduğumuz kan örnekleriyle lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, endojen antioksidan enzimler olan SOD ve KAT ile biyokimyasal değerlendirmemizi gerçekleştirdik.

Sağlıklı bir organizmada aslında sürekli üretimi olan SOR, enzimatik reaksiyonlar esnasında oluşan bir üründür ve oldukça reaktiftir. Hücre duvarının bütünlüğünün bozulmasında ve membran yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Serbest oksijen radikallerini ortamdaki kaldırabilmek için de endojen antioksidan enzimler

kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda SOD ve KAT gibi antioksidan enzim düzeylerini belirledik.

İskemi ve iskemi reperfüzyon grubunda, kontrol grubuna göre azalan SOD değerinin, CAP grubunda yükseldiği görülmüştür. CAP grubundaki bu artışın kontrol grubundaki SOD değerine yaklaştığı belirtilmiştir.

İskemi ve iskemi reperfüzyon grubunda, kontrol grubuna göre azalan KAT değerinin, CAP grubunda yükseldiği belirtilmiştir. CAP grubundaki bu artışın kontrol grubundaki KAT değerine yaklaştığı görülmüştür.

İskemi ile testis dokusunda oluşturduğumuz hipoksi durumda aslında dokuda var olan SOR düzeyi daha da artış göstermektedir. Antioksidan aktivite için SOR ölçümü daha mantıklı olmasına karşın ömrünün kısa olması SOR'un ölçümünü imkansız hale getirmektedir. Bunun için de lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ölçümü daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Oluşan torsiyondan sonra artış gösteren MDA düzeyi testis dokusunda hasar meydana geldiği göstermektedir.

Çalışmamızda iskemi grubunda beklenen bir sonuç olan MDA artışı görülmüştür. İskemi ve reperfüzyon grubunda ise MDA değerinin iskemi grubuna göre daha da arttığı görülmüştür. İ/R grubunda meydana gelen bu artış neticesinde aslında reperfüzyonun dokular için daha da zararlı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Tedavi amaçlı verilen CAP grubunda ise bu değer kontrol grubuna yaklaştığı görülmüş ve CAP antioksidan etkisinin olumlu olduğu ispatlanmıştır.

Yurtçu ve arkadaşları sıçanlarda deneysel amaçlı oluşturdukları testis torsiyonunda oluşan hasarın üzerine melatonin ve steroidinin tek ve çoklu doz tedavilerini araştırmış ve iskemik hasarı hem biyokimyasal hemde histolojik olarak incelemiştir. Tek doz uyguladığı melatonin ve steroidinin grubundaki sıçanların MDA düzeylerinin İ/R grubuna göre daha düşük seviyede olmasıyla, bu tedavinin biyokimyasal olarak etkili olduğunu ancak yaptıkları histopatolojik skora neticesinde hiçbir etkisinin olmadığını kanıtlamışlardır. Çoklu doz tedavisinin uygulandığı grupta ise MDA

seviyesinin daha da düşük olması ve histolojik skorlamanın yüksek olması tedavinin daha etkili olduğu göstermiştir (Yurtçu, Abasıyanık, Avunduk, Karagözoğlu, Abasıyanık, 2005).

Gürdal ve arkadaşları ise sıçan testisinde meydana gelen iskemik hasara karşı pentoksifilin antioksidan etkisini değerlendirmiş, MDA seviyesi bizim çalışmamıza benzer şekilde iskemi grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Pentoksifilin grubundaki MDA seviyesindeki düşüş ise çalışmamızda kullandığımız CAP gibi onun da etkin bir antioksidan madde olduğunu göstermektedir (Gürdal vd, 2002).

Baltacı arsenik ile oluşturulan testis hasarında kuersetinin iyileştirici etkilerini değerlendirmiş olup, histolojik olarak çalışmamızda olduğu gibi hasar oluşturulan grupta seminifer tubul yapısında bozulmalar meydana geldiğini göstermiştir. Biyokimyasal veriler için bizim sonuçlarımıza benzer şekilde testis hasarı olan deney grubunda SOD ve KAT enzim aktivitelerinde azalma, MDA düzeyinde artışın anlamlı olduğunu kanıtlamıştır. Antioksidan madde uygulanan deney grubunda ise SOD ve KAT değerlerinde beklenen artış, MDA seviyesinde ise olağan düşüş hasarın iyileştiğinin göstergesidir. Deney gruplarının biyokimyasal değerleri çalışmamızla örtüşmekte ve seçmiş olduğumuz antioksidan maddenin etkin olduğunu bir kez daha kanıtlamıştır (Baltacı, 2015).

Çakan ve arkadaşları sıçanların testis dokusunda meydana gelen oksidatif stres sonucu antioksidan madde olarak ilk kez kullanılan ketoprofenin etkisini araştırmış ve çalışmamıza benzer MDA değerleri bulmuştur. İskemi ve reperfüzyon oluşturduğu grupta MDA seviyesindeki aşırı artış ve ketaprofen uygulanan grupta kontrol grubundaki değerlere yaklaşım testis dokusunda meydana gelen iyileştiğini açıkça ortaya koymuştur (Çakan vd, 2007).

Nuclear factor kappa B (NF-κB) inhibitörü olan PDTC'nin testis dokusunda oluşan hasarı iyileştirme etkisini araştırmak isteyen Kabay ve arkadaşları bizimde elde ettiğimiz verilere benzer şekilde en yüksek MDA seviyesini İ/R grubunda elde etmiştir. İskemi sürelerimizin aynı olduğu



çalışma ile oluşturduğumuz iskeminin tam olarak doku hasarı meydana getirmede yeterli olduğunu bir kez daha anlamış olduk. Kontrol grubu ile tedavi grubunun karşılaştırıldığı SOD ve KAT değerlerindeki anlamlı düşüş ise aynı çalışmamızdaki gibi kullanılan antioksidan maddenin testis hasarında kullanılabilecek bir ajan olduğunun en önemli göstergesidir (Kabay vd, 2014).

Ganjiani ve arkadaşları ise *Stevia rebaudiana* ekstratının oluşturulan testis hasarı üzerine iyileştirici etkilerini araştırmış ve sıçanlara bizimle aynı iskemi süresini uygulamıştır. Oksidatif strese karşı dokunun korunmasını sağlayan ve ROS'un düşüsünü gösteren önemli verilerden SOD ve Glutasyon peroksidaz (GPX), iskemi ve İ/R grubundaki sıçanlarda çalışmamızdaki SOD değerine benzer şekilde anlamlı bir düşüş göstermiştir. Tedavi grubunda ise değerlerin tekrar kontrol grubundaki değerlere yaklaştığı gösterilmiştir (Ganjiani, Ahmadi, Jahromi, 2020).

## 6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Testis torsiyonu özellikle ergenlik döneminden itibaren çok sıklıkla karşılaşılan aciller arasında yer almaktadır. Meydana gelen torsiyon neticesinde, bölgenin kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi dokuda hipoksi tablosunu oluşturmaktadır. Klinik olarak çok ağrılı bir durum olan torsiyone olmuş testisin bir an önce düzeltilmesi neticesinde dokuda meydana gelecek hasarın minimum düzeyde olacağı gerek olgu çalışmalarında gerekse deneysel amaçlı oluşturulmuş hayvan çalışmalarında açıkça gösterilmiştir.

İskemi süresinin 1 saat olmasıyla bile testis dokusunda hasar meydana geldiği görülürken, 4 saatten fazla olan iskemi sürelerinde dokuda ağır infarktüsler olduğu bildirilmiştir. Bizde çalışmamızda hem dokuda yeterli iskeminin oluşması hem de tedavi amacıyla kullanacağımız antioksidan maddenin etkisini görebilmek adına çalışmalarda sıklıkla tercih edilen 2 saat iskemi/ 2 saat reperfüzyon prosedürünü uygulamış olup, elde ettiğimiz histolojik ve biyokimyasal verilerle bu sürenin güvenli ve etkin olduğunu bir kez daha göstermiş olduk.

Oluşan İ/R hasarının tedavisi için çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı etken maddeler kullanılarak doku iyileşmesine bakılmıştır. Kırmızı acı biberin etken maddesi olan Capsaicin ise sahip olduğu özellikler neticesinde çalışmalarda sıklıkla kullanılmış ve üreme sistemi üzerindeki etkileri defalarca kanıtlanmıştır. Ancak planladığımız çalışma gibi oluşan testiküler torsiyon sonucu oluşan iskemik hasarın iyileştirilmesinde daha önce bir çalışma yapılmamıştır. Deneysel prosedür neticesinde elde ettiğimiz histopatolojik ve biyokimyasal veriler seçtiğimiz antioksidan maddenin ne kadar etkili olduğunu bizlere göstermiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz histolojik verilerde doku için ciddi zararlar oluşturan iskemi grubunda; yoğun tübüler hasar, epitelyal dökülmeler, interstisyel alanda ödem ve damar kongesyonunda artışın meydana geldiğini gördük. CAP uygulayıp tedavi ettiğimiz grupta ise ve iskemi ve İ/R grubuna oranla azalmış tübüler hasar ve normale yakın

yapıdaki seminifer túbüller ve túbül duvarındaki spermatogenik hücre serileri görülmekte ayrıca intersitisyel alanda azalmış ödem dikkat çekmektedir. Histopatolojik inceleme sonrası yaptığımız skorlama neticesinde dokuda meydana gelen hasarın en fazla iskemi grubunda olduğu görülmüştür. CAP uygulanan tedavi grubunda değerlerin kontrol grubuna çok yaklaştığı ve bu da CAP testis dokusu üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu kanıtlamıştır.

Antioksidan çalışmalarında dokuda hipoksi sonrasında oluşan SOR değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA, ayrıca endojen antioksidan enzimlerden SOD ve KAT değerleri de çalışmamızın etkinliği gösteren önemli değerlerdir. İskemi ve İ/R grubunda, kontrol grubuna göre SOD ve KAT değerinin düştüğü, CAP grubunda ise yükseldiği görülmüştür. CAP grubundaki bu artışın kontrol grubundaki SOD ve KAT değerine yaklaştığı ve bu enzimlerin dokuda hasar oluşturan SOR'u organizmadan kaldırdığını gördük. Diğer önemli parametre olan MDA seviyesi iskemi ve daha anlamlı şekilde İ/R grubunda kontrol grubuna göre artış göstermiştir. İ/R grubunda oluşan artış neticesinde aslında reperfüzyonun dokular için daha da zararlı etkilerinin olduğunu bir kez daha kanıtlamış olup, tedavi amaçlı verilen CAP grubunda ise bu değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı gördüğümüzde CAP antioksidan etkisinin doku için olumlu olduğu ispatlanmış olduk.

Günlük diyetlerimizde sıklıkla kullanılan kırmızı acı biberin etken maddesi olan capsaicin'in birçok özelliğinden bugüne kadar sıklıkla faydalanılmıştır. CAP'in rahatlıkla bulunabilmesi ve pahalı bir etken madde olmaması, çalışmamızdaki etkilerinin olumlu sonuç vermesi neticesinde CAP tedavi edici olarak kullanılabilmesi yönünde olumlu düşünceler oluşturmaktadır. CAP bu olumlu etkileri sayesinde testis torsiyonu gibi dokularda meydana gelebilecek tüm oksidatif stres durumlarında hem koruyucu amaçlı hem de tedavide alternatif bir yöntem olarak çalışmalara yön verebilecektir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Akgür, FM., Kılınç, K., Aktuğ T., & Olguner, M. (1994). The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol*, 151, 1715-1717.
- Aksoy, H., Yapanoglu, T., Aksoy Y., Ozbey, I., Turhan, H., Gursan, N. (2007). Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. *Arch toxicol*, 81(9), 655-663.
- Anafarta, K., Bedük, Y., Arıkan, N. (2007). *Temel Üroloji*, 3. Baskı, Güneş tıp yayınevi, 17.
- Anderson, J.B., Williamson, R.C. (1988). Testicular torsion in Bristol: a 25-year review. *Br J Surg*, 75, 988-92.
- Anderson, JB.,Williamson, R.C. (1986). The fate of the human testes following unilateral torsion of the spermatic cord. *Br. J. Urol*, 58, 698-704.
- Arıncı, K., Elhan, A. (1995). Anatomi 1. cilt. *Güneş Kitabevi*, Ankara.
- Aruoma, O.I. (1998). Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists's Society*, 75 (2), 199-212.
- Aydıner, Ç.Y., Pul, M., İnan, M., Bilgi, S., Çakır, E. (2012). Deneysel testiküler torsiyon modelinde N asetilsistein doku hasarını önlemede rol oynayabilir mi? *Cumhuriyet Med J*, 34, 462-471.
- Aytekin, Y., Solakoğlu, S. (2006). *Temel Histoloji*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul.
- Baltacı, B.B. (2015). Sıçanlarda arseniğin sebep olduğu testiküler hasara karşı kuersetinin koruyucu etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Barada, JH., Weingarten, JL., Cromie, WJ. (1989). Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. *J Urol*, 142, 746-748.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Bardakçı, Ö. (2017). Bazı Sentetik Antioksidanların 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile antioksidan aktivitelerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı.
- Bayan, Y., Genç, N. (2016). *Salvia verticillata* subsp. *amasiaca*'nın toplam fenolik madde ve antioksidan kapasitesinin belirlenmesi. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5 (2), 158-166.
- Becher, E.J., Turner, T.T., (1995). Endocrine and exocrine effects of testicular torsion in the prepubertal and adult rat, *J Androl*, 16, 342-51.
- Buratti, S.,Pellegrini, N., Brenna, O. V., Mannino, S. J. (2001). Rapid electrochemical method for the evaluation of the antioxidant power of some lipophilic food extracts. *Agric.Food Chem*, 49, 5136-5141.
- Cankorkmaz, L., Köylüoğlu, G., Özer, H., Yıldız, E., Sümer, Z., Özdemir, Ö. (2009). Deneysel tek taraflı testis torsiyonundaki karşı testis hasarında apoptozisin rolü ve karnitinin koruyucu etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 15(6), 529-534.
- Cay, A., Alver, A., Küçük, M., Işı, O., Eminağaoğlu, M.S., Karahan, S.C., Değer, O. (2006). The effects of N- acetylcysteine on antioxidant enzyme activities in experimental testicular torsion. *J. Surg. Res*, 131(2), 199-203.
- Cosentio, M.J., Nishida, M. (1985). Histological changes occurring in the contralateral testes of prepubertal rats subjected to various durations of unilateral spermatic cord torsion. *J Urol*, 133, 906-11.
- Cuzzocrea, S., Riley, D.P., Caputi, A.P., Salvemini, D., (2001). Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev*, 53, 135-59.
- Çakan, M., Çakan, T., Aydos, T. R., Yilmazer, D., Ögüş, E., & Kılıç, A. S. (2007). Sıçan testisindeki iskemi-reperfüzyon hasarı sonucu oluşan oksidatif stres ve histopatolojik değişiklikler üzerine ketoprofenin koruyucu etkisi. *Türk Üroloji Dergisi*, 33(1), 50-55.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Çiçek, H., Yılmaz, N., Çelik, A., Ceylan, N.C., Meram, İ. (2005). Kapsaisin (Kırmızı Biber) İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. <https://www.researchgate.net/publication/270745881>.
- Çolak, E. (2014). Testiste oluşturulan iskemi / reperfüzyon hasarı üzerine astaksantin'in koruyucu etkisi, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Daïram, A., Fogel,R., Daya,S., Limson, J.L. (2008). Antioxidant and Iron-Binding Properties of Curcumin, Capsaicin, and S-Allylcysteine Reduce Oxidative Stress in Rat Brain Homogenate. *J. Agric. Food Chem*, 56, 3350–3356.
- De, A.K., Ghosh, J.J. (1989). Capsaicin pretreatment protects free radical induced rat lung damage on exposure to gaseous chemical lung irritants. *Phytother. Res*, 3, 159.
- Donohue, RE., Utleÿ, W.L. (1978). Torsion of spermatic cord. *Urology*, 11, 33-36.
- Eltzschig, HK., Collard, CD. (2005). Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*, 139, 73-74.
- Ernster, L. (1988). Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med*, 16, 947-53.
- Ertan, T., Soran, A, Kılıç, M., Aşlar, AK., Koç, M., Cengiz, Ö. (2001). Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni*, 4, 154-67.
- Fang, Y.Z., Yang, S., Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 18(10), 872-879.
- Favorito, L.G., Cavalcante, A.G., Costa, W.S. (2004). Anatomic aspects of epididymis and tunica vaginalis in patients with testicular torsion. *International Braz J Urol*, 30 (5), 420-424.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Filho, D.W., Torres, M.A., Bordin, A.L., Crezcynski-Pasa, T.B., Boveris, A. (2004). Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemiareperfusion injury. *Mol. Aspects. Med*, 25, 199-210.
- Freedmand, S., Chehval, M.J. (1981). Enzymatic changes in experimental testicular torsion. *Invest urol*, 19, 209-12.
- Galano, A., Martínez, A. (2012). Capsaicin, a Tasty Free Radical Scavenger: Mechanism of Action and Kinetics. *Phys. Chem. B*, 116, 1200–1208.
- Ganjiani, V., Ahmadi, N., Jahromi, A.R. (2020) Protective effects of Stevia rebaudiana aqueous extract on experimental unilateral testicular ischaemia/reperfusion injury in rats. *Andrologia*, 52, e13469.
- Gartner, L. P., Hiatt, J. L. (2001). *Color Textbook of Histology*. Pennsylvania, USA, 2. Edition, 487-494.
- Granger, DN. (1988). Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischaemiareperfusionv injury. *Am L Physiol*, 25, 269-75.
- Greenstein, A., Smith-Harrison, L.I., Wakely, PE., Kololgi, S., Salzberg, AD., Koontz, WW Jr. (1992). The effect of polyethylene glycol-superoxi-de dismutase administration on histological damage following spermatic cord torsion. *J Urol*, 148, 639-641.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (1996). *Textbook of medical physiology*, Harcourt Brace, 9th ed.
- Gülen, S. (2013). Asma ve yonca yapraklarının in vitro antioksidan özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Güler, S., Zık, B. (2018). Düşük Doz Capsaicin Uygulanan Sıçanların Ovaryumlarında TGF-Beta 1'in İmmunohistokimyasal Yerleşimi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 3, 238-246.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Gürdal, M., Tekin, A., Erol, A., Onmuş, H., Konukoğlu, D., Şengör, F. (2002). Torsiyone rat testisinde gelişen iskemi-reperfüzyon hasarında pentoksifilin antioksidan etkisi. *Türk Üroloji Dergisi*, 28, 260-263.
- Gürsoy, E., Koptagel, E. (1997). *Embriyoloji Atlası*. Esnaf Ofset Matbaacılık, İstanbul, 149-152.
- Hassa, H. (2003). *İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları*. Osmangazi Üniversitesi Basımevi, Eskişehir, 1. Baskı, 87, 127-137.
- Hassan, M.H., Edfawy, M., Mansour, A., Hamed, A.A. (2011). Antioxidant and antiapoptotic effects of capsaicin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 28(5), 428–438.
- Henderson, D. E., Slickman, A. M., Henderson, S. K. J. Agric. (1999). Quantitative HPLC determination of the antioxidant activity of Capsaicin on the formation of lipid hydroperokoxides of Linoleic Acid. *Agric.Food Chem*, 47, 2563-2570.
- Holzer, P. (1991). Capsaicin: Cellular Targets, Mechanisms Of Action, And Selectivity For Thin Sensory Neurons. *Pharmacological Reviews*, 43(2), 143-201.
- Hoşcan, M.B., Özorak, A., Tuncer, H. (2002). Ratlarda Deneysel Testis Torsiyonu ve İskemi- Reperfüzyon Modeli. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 134-135.
- Hutson, J.M. (1998). Undecended Testis, Torsion and Varicocele, *Pediatric Surgery*, St. Louis. Mosby, vol.2, 5th ed, 1087-1109.
- İlhan, T., Erdost, H. (2013). Effects of capsaicin on testis ghrelin expression in mice. *Journal Biotechnic & Histochemistry*, 88, 10-18.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Jansen, JA., Andersen, J., Schou, JS. (1984). Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man. *Toxicology*, 55, 64-67.
- Jhunjhunwala, J.S., Deasai, A., Kropp, K. (1976). Torsion of the spermatic cord: an experimental study. *Invest. Urol*, 13, 318–320.
- Jhunjhunwala, J.S., Sinha, hikim A.P. (1986). Germ cell degeneration in the contralateral testis of the guinea pig with unilateral torsion of the spermatic cord. *J Androl*, 7, 9-17.
- Josse, AR., Sheerffs, SS., Holwerda, AM., Andrews, R., Staples, AW., Philips, SM. (2010). Effects of capsinoid digestion on energy expenditure and lipid oxidation at rest and during exercise. *Nutrition & Metabolism*, 7, 65.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J. (2009). *Temel Histoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, onyedinci baskı, 418-428.
- Kabay, Ş., Özden, H., Güven, G., Burukoglu, D., Ustuner, M.C., Topal, F., Güneş, H.V., Üstüner, D., Özbayer, C. (2014). Protective effects of the nuclear factor kappa B inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Korean J Physiol Pharmacol*, 18, 321–326.
- Kallerhoff, M., Gross, A.J. (1996). The influence of temperature on changes in pH , Lactate and morphology during testicular ischaemia. *Br J Urol*, 440-45.
- Kayalı, H., Şatıroğlu, G., Taşyürekli, G. (1992). *İnsan Embriyolojisi*. Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 7. Baskı.
- Keislinger, V.J., Schroder, D.E., Paulijev, P., Hull, J. (1984). Spermatic cord bloc and manual reduction: primary treatment for spermatic cord torsion. *J Urol*, 132, 921-923.
- Kierszenbaum, A.L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Palme Yayıncılık, 398, 531-544.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Koc, A., Narci, A., Duru, M., Gergerlioglu, H.S., Akaydin, Y., Sogut, S. (2005). The protective role of erdosteine on testicular tissue after testicular torsion and detorsion. *Mol.Cell Biochem*, 280(1-2), 193-9.
- Kogure, K., Goto, S., Nishimura, M., Yasumoto, M., Abe, K., Ohiwa, C., Sassa, H., Kusumi, T., Terada, H. (2002). Mechanism of potent antiperoxidative effect of capsaicin. *Biochim. Biohys. Acta*, 1573, 84-92.
- Kumar, S. (2011). Free radicals and antioxidants: human and food system. *Pelagia Research Library-Advances in Applied Science Research*, 2 (1), 129-135.
- Lee, T. H., Lee, J. G., Yon, J. M., Oh, K. W., Baek, I. J., Nahm, S. S., Lee, B. J., Yun, Y. W., Nam, S. Y. (2011). Capsaicin prevents kainic acid-induced epileptogenesis in mice. *Neurochem. Int*, 58, 634-40.
- Luqman, S., Rizvi, S.I. (2006). Protection of lipid peroxidation and carbonyl formation in proteins by capsaicin in human erythrocytes subjected to oxidative stress. *Phytother. Res*, 20, 303–306.
- Madarikan, BA. (1987). Testicular salvage following spermatic cord torsion. *J Pediatr Surg*, 22, 231-4.
- McCord, J.M. (1985). Oxygen free radicals in postischemic tissue injury. *New Eng J Med*, 312, 159-163.
- Melloul, M., Paz, A., Lask, D. (1995). The value of radionuclide scrotal imaging in the diagnostic of acute testicular torsion. *Br J Urol* , 72, 628-631.
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2009). *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, 8. Baskı, 263-265.
- Murakami, K., Ito, M., Htay, H. H., Tsubouchi, R., Yoshino, M. (2001). Antioxidant effect of capsaicinoids on the metal-catalyzed lipid peroxidation. *Biomed. Res. Tokyo*, 22, 15-17.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Murphy, J.P. (2003). The acute scrotum. *Operative Pediatric Surgery*, McGraw-Hill Companies, New York, 563-568.
- Nelson, E., Dawson, L. (1923). The Constitution Of Capsaicin, The Pungent Principle Of Capsicum. *Journal Of The American Chemical Society*, 45(9), 2179-2181.
- Netter, F. H., Colacino, S. (1989). *Atlas of human anatomy*: Ciba-Geigy Corporation.
- Nolano, M., Simone, DA., Wendelschafer-Crabb, G., Johnson, T., Hazen, E., Kennedy, Wr. (1999). Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain*, 81, 135-145.
- Noseworthy, J. (2000). Testicular torsion. In: Ashcraft KW (Ed.). *Pediatric surgery 3rd ed*. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 674-80.
- O'Neill, TP. (1991). Mechanism of capsaicin action: recent learnings. *Respiratory Medicine*, 85, 35-41.
- Ovalle, W.K., Nahirney, P.C., Netter, F.H. ve Chovan, J. (2009). *Netter Temel Histoloji*, Güneş Tıp Kitabevleri, 486 .
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Özer, A. (Ed.). (2008). *Veteriner Özel Histoloji. (1. Baskı)*. İstanbul: Nobel Yayıncılık.
- Park, S.G., Yon, J.M., Lin, C., Gwon, L.W., Lee, J.G., Baek, I.J., Lee, B. J., Yun, Y. W., Nam, S.Y. (2016). Capsaicin attenuates spermatogenic cell death induced by scrotal hyperthermia through its antioxidative and anti-apoptotic activities. *Andrologia*, 1–8.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Peker, S. (2015). Capsaicin'in ovaryum granuloza hücrelerinin proliferasyonu ve apoptozisi üzerine etkisi. Doktora Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C.J., Valko, M. (2017). Targeting free radicals in oxidative stress-relate human diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38 (7), 592-607.
- Prillaman, HM., Turner, TT. (1997) Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol*, 157, 340-345.
- Robinowitz, R. (1984). The importance of the cremasteric reflex in acute scrotal swelling in children. *J Urol*, 132, 89-90.
- Ross, M.H., Kaye, G.I, Pawlina, W. (2011). *Histology A Text and Atlas*. Lippincott Williams &Wilkins, 4. Edition, 792-796.
- Rowe, M.I. (1995). *Testis torsion, Essentials of Pediatric Surgery*, St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 457-459.
- Sadler, T.W. (2011). *Langman Medikal Embriyoloji*, Palme Yayıncılık, Onbirinci basım, 385.
- Sancak, B. ve Cumhuri, M., 2004, *Fonksiyonel Anatomi*, Odtü Yayıncılık, 3. Basım, Ankara, 291-293 s.
- Sancho, R., Lucena, C., Macho, A., Calzado, MA., Blanco-Molina, M., Minassi, A., Appendino, G., Munoz, E. (2002). Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol*, 32(6), 1753-1763.
- Sarıoğlu-Buke, A., Erdem, S., Gedikoglu, G., Bingöl-Koçulu, M., Tanyel, F.C. (2001). Capsaicin effectively prevents apoptosis in the contralateral testis after ipsilateral testicular torsion. *BJU International*, 88, 787-789.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Sarioglu, A., Gedikoglu, G., Bingol-Kologlu, M., Buyukpamukcu, N., Tanyel, F.C. (2001). Capsaicin in albino rats prevents contralateral testis from the damaging effects posed by ipsilateral testis that underwent torsion. *Eur Urol*, 40, 404-8.
- Sharma, SK., Vij, AS., Sharma, M. (2013)Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European Journal of Pharmacology*, 720(1-3), 55-62.
- Shimeda, Y., Hirotañi, Y., Akimoto, Y., Shindou, K., Ijiri, Y., Nishihori, T., Tanakaa, K. (2005). Protective Effects of Capsaicin against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Biol. Pharm. Bull*, 28(9), 1635—1638.
- Siemionow, M., & Arslan, E. (2004). Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*, 24(6), 468-475.
- Sobotta, J. (2008). *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası*. Beta Basım Yayım.
- Srinivasan, A.K., Freyle, J., Gitlin, J.S, Palmer, L.S. (2007). Climatic conditions and the risk of testicular torsion in adolescent males. *J. Urol*, 178, 2585-2588.
- Sun, Y., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*, 34(3), 497-500.
- Szallasi, A., Blumberg, PM., (1999). Vallinoid (Capsaicin) Receptors And Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 51(2), 159-212.
- Szolcsanyi, J. (2014). Capsaicin and sensory neurones: a historical perspective. *Prog Drug Res*, 68, 1-37.
- Tanagho, E., W.Mcaninch, J. (2000). In the disorders of the testes, scrotum and spermatic cord. *Smith's General Urology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, 687.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Tijoe, DY., Steinberger, E. (1970). A quantitative study of the effect of ischemia on the germinal epithelium of the rat testes, *J Reprod Fert*, 21, 489.
- Toyokuni, S. (1999). Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol int*, 49, 91-102.
- Turner, TT. (1987). On unilateral testicular and epididymal torsion: no effect on the contralateral testis. *J Urol*, 138, 1285-90.
- Turner, TT., Brown, KJ. (2000). Spermatik cord torsion loss of spermatogenesis despite return of blood flow . *Eur J pedtr*, 159 (1-2), 103-107.
- Uchiyama, M., Mihara, M. (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*, 86(1), 271- 278.
- Visser, AJ., Heyns, CF. (2003). Testicular function after torsion of the spermatic cord. *B.J.U. Int*, 92, 200-203.
- Yang, W., Gong X., Zhao X., An W., Wang X., Wang M. (2006). Capsaicin İnduces Apoptosis İn Hela Cells Via Bax/Bcl-2 And Caspase-3 Pathways. *Asian Journal Of Traditional Medicines*, 1,3-4.
- Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17 (2), 143-153.
- Yurtçu, M., Abasıyanık, A., Avunduk, M.C., Karagözoğlu, M., Abasıyanık, F. (2005). Testis torsiyonundaki iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede Melatonin ve Steroidin tek doz ve yedi günlük tedavilerinin etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25, 496-500.
- Zhang, J., Nagasaki, M., Tanaka, Y., Morikawa, S. (2003). Capsaicin inhibits growth of adult T-cell leukemia cells. *Leuk Res*, 27(3), 275-283.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

Zık, B., Ö. Akkoç, C.G., Tütüncü, Ş. (2010). Sıçan ovaryumunda düşük doz capsaicinin NF-kB ve XIAP proteininin sentezlenmesi üzerine etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 57, 223-228.

## ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : HİLAL GÖREN  
Doğum tarihi ve yeri : 10.06.1989  
Uyruğu : T.C  
Medeni durumu : EVLİ  
İletişim adresleri : Ertuğrulgazi Mahallesi. Çolak Sokak. No: 9/6  
Tepebaşı/ESKİŞEHİR  
E-mail: [hilalpeker88@gmail.com](mailto:hilalpeker88@gmail.com)  
Telefon No: 0597 938 85 41

### Eğitim Durumu :

OKUL	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Yılı
Bursa Zekai Gümüşi İlköğretim Okulu	-	-	İlköğretim	1996-2000
Bursa Türkiye Kömür İşletmeleri İlköğretim Okulu	-	-	Ortaokul	2000-2003
Bursa Osmangazi Yabancı Dil Ağırlıklı Lise	-	-	Lise	2003-2007
Uludağ Üniversitesi	Veteriner Fakültesi	-	Lisans ve Lisansüstü	2008-2013
Anadolu Üniversitesi	Yabancı Diller	İngilizce	-	2014
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	Tıp Fakültesi	Anatomi	Doktora	2014 -

**Yabancı Dil:** İngilizce, YDS Puanı:72.5



**Mesleki Deneyim** :

<b>Kurum/Kuruluş</b>	<b>Ülke</b>	<b>Şehir</b>	<b>Bölüm/Birim</b>	<b>Görev Türü</b>	<b>Görev Dönemi</b>
Anadolu Üniversitesi	Türkiye	Eskişehir	Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi	Veteriner Hekim	2020-
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	Türkiye	Düzce	Temel Tıp Bilimleri	Araştırma Görevlisi	2018-2020
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	Türkiye	Eskişehir	Temel Tıp Bilimleri	Araştırma Görevlisi	2014 -2018

**Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar:**

**Yayımlar** :

(Makale, Sözlü Bildiri, Poster Bildiri, Kitap, Kitap Bölümü vd.)

**SCI, SSCI, AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayımlanan Makaleler**

- 1. Hilal Gören** , Fatma Topal , Ferruh Yücel , Sabire Güler , Yüksel Aydar. Effect of High Fat Diet on the Various Morphological Parameters of the Ovary. Anat Cell Biol 2020;53:58-67.
- 2. Topal, H. Goren**, F. Yucel, V. Sahinturk, Y. Aydar. Effect of consuming high-fat diet on the morphological parameters of adrenal gland. Bratislava Medical Journal Vol.120, No.8, p.593–600, 2019.

**Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler**

- 1. Bengi Yeğin** , Abdullah Ortadeveci , **Hilal Gören** , Meltem Alpay , Mahmut Güner, Hilmi Özden. Abdominal Kompartman Sendromu Üzerine Derleme. Türk Dünyası Uygulama Klinik Anatomi Dergisi.: Cilt.: 3, Sayı: 1 S.: 16-45, 2018.
- 2. Gören H.**, Aydar Y., Alpay M., Ay H., Özden H., A. ‘Acetabulum’un Morfometrik Özellikleri’. Türk Dünyası Uygulama Klinik Anatomi Dergisi.: Cilt.: 2, Sayı: 1 S.: 51-59, 2017.

**3. Gören H.** ‘Hasan Mazhar Paşa’, Türk Dünyası Uygulama Klinik Anatomi Dergisi.: Cilt.: 1, Sayı: 1 S.: 22-2,2016

**Uluslararası bilimsel etkinliklere ait kitaplarda yayınlanan ve sözlü bildiri olarak sunulan bildiri**

**1. Gören H.**, Ay H., Özden H. Experimental genital system torsion and ischemia-reperfusion models in rat, I. International Mediterranean Anatomy Congress & 19. .national Anatomy Congress,6-9 September 2018, Konya,Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 12, Sup.:2, September 2018.

**2.Özden H.**, Ortadeveci A., Akbaş Y., Hız İ.,Yeğin B., Aslan D.,Güner M., **Peker H.**, Alpay M. Medical education: clinical anatomy and war surgery relationship, International Mediterranean Anatomy Congress & 19. .national Anatomy Congress, 6-9 September 2018, Konya,Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 12, Sup.:2, September 2018.

**3. Peker H.**, Topal F., Ortadeveci A., Yücel F.,Aydar Y., Peker S., Morphologic changes in ovarium of mice fed with high fat diet, XXIV. International Symposium on Morphological Sciences 2015, 2<sup>nd</sup>-6<sup>th</sup> September,2015, Istanbul, Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 9, Sup.:2, September 2015.

**4. Topal F.**, Aydar Y., **Peker H.**, Yücel F., Ortadeveci A., Peker S., The effect of high fat diet on the adrenal gland morphology. XXIV. International Symposium on Morphological Sciences 2015, 2<sup>nd</sup>-6<sup>th</sup> September,2015, Istanbul, Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 9, Sup.:2, September 2015.

**Uluslararası bilimsel etkinliklere ait kitaplarda yayınlanan ve poster bildiri olarak sunulan bildiri**

**1. Gören H.**, Alpay M., Yeğin B., Aydar Y., Ay H., Özden H. Morphometric evaluation of acetabulum. International Mediterranean Anatomy Congress & 19. .national Anatomy Congress, 6-9 September 2018, Konya,Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 12, Sup.:2, September 2018.

**2. Gören H.** The importance of cadaver in anatomy education from past to today. International Mediterranean Anatomy Congress & 19. .national Anatomy Congress,6-9 September 2018, Konya,Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 12, Sup.:2, September 2018.

**3. Alpay M.**, Yeğin B., **Gören H.**, Yücel F., Özden H. A study for antropometric measurement of calcaneus. International Mediterranean Anatomy Congress & 19. .national Anatomy Congress,6-9 September 2018, Konya,Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 12, Sup.:2, September 2018.

**4. Yeğin B.**, **Gören H.**,Alpay M., Özden H., Parameters of vertebrae. International Mediterranean Anatomy Congress & 19. .national Anatomy Congress,6-9 September 2018, Konya,Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 12, Sup.:2, September 2018.

**5. Ortadeveci A.**, Topal F., **Peker H.**, Aydar Y., Yücel F., Peker S., What happens in pancreas

morphology of mice fed with high fat diet?, XXIV. International Symposium on Morphological Sciences 2015, 2<sup>nd</sup>-6<sup>th</sup> September, 2015, Istanbul, Turkey. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 9, Sup.:2, September 2015.

**Ulusal bilimsel etkinliklere ait kitaplarda yayınlanan ve poster bildiri olarak sunulan bildiri**

**1. Gören H., Yeğın B., Alpay M.,** Analysis of body donations to our department of anatomy and presentations of sample applications. 17. Uluslararası Katılımlı Ulusal Anatomi Kongresi 5-9 Eylül 2016, Eskişehir, Türkiye. An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy. Vol.: 10, Sup.:2, September 2016.

**Burslar**

:

2008-2013	TEV Yükseköğrenim Üstün Başarı Bursu
-----------	--------------------------------------

**Ödüller**

:

2013	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dönem 10.su Ödülü
2013	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yüksek Onur Belgesi
2012	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Onur Belgesi
2011	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Onur Belgesi
2010	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yüksek Onur Belgesi
2009	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yüksek Onur Belgesi
2008	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Onur Belgesi

**Projeler**

:-

**Sözlü Konferans veya Seminerler**

:

**Kurslar ve Eğitim Programları :**

<b>Tarih</b>	<b>Şehir</b>	<b>Ad</b>	<b>İçerik</b>	<b>Saat</b>
20 Mart 2019	Düzce	II. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu	Deney hayvanları diseksiyon kursu (Eğitmen olarak)	4 saat
6-8 Eylül 2018	Konya	I. Uluslararası Akdeniz Anatomi Kongresi (IMAC-2018) & 19. Ulusal Anatomi Kongresi	Clarity 3 boyutlu doku görüntüleme tekniği –Pasif Yöntem.	7 saat
6 Mart 2018	Eskişehir	11. Beyin Bilgi Yarışması		1 gün
6-12 Kasım 2017	Isparta	2 <sup>nd</sup> International Brain Research School	Hücre Kültürü, Kalsiyum Sinyali ve Patch Clamp, Western Blot, RT-PCR	16 saat
26-27 Ağustos 2017	Eskişehir	Temporal Kemik Diseksiyon Kursu		2 gün
7 Mart 2017	Eskişehir	10. Beyin Bilgi Yarışması		1 gün
5-9 Eylül 2016	Eskişehir	17.Uluslararası Katılımlı Ulusal Anatomi Kongresi		
2 Mart 2016	Eskişehir	9. Beyin Bilgi Yarışması		1 gün
2-6 Eylül 2015	Istanbul	ISMS 2015		
23 Mart-3 Nisan 2015	Eskişehir	Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili B Sınıfı Eğitim Programı		80 Saat
30 Nisan-3 Mayıs 2015	Konya	13. Ulusal Sinirbilim Kongresi		
4 Mart 2015	Eskişehir	8. Beyin Bilgi Yarışması		1 gün
28-29 Nisan 2012	Bursa	ISO 22000:2005 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri Kursu		16 saat
08 Mart 2012	Bursa	Kedi ve Köpeklerde Klinik Besleme		

4-7 Temmuz 2011	Bursa	Süt Sığırlarının Bakımı ve Beslenmesi Kursu		4 gün
11-14 Mart 2010	Bursa	ISO 22000 HACCP Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi		
11-14 Mart 2010	Bursa	Temel Yönetim Becerileri		
11-14 Mart 2010	Bursa	Veteriner Hekimliğe Sektörel Bakış		

