

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI SONRASI
TESTİS ÜZERİNE
DEKSAMETAZONUN ETKİSİNİN HİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Ayşe Dilara ÖZAŞIR**

**Danışman
Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR**

Yüksek Lisans Tezi

**Aralık 2013
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI SONRASI
TESTİS ÜZERİNE
DEKSAMETAZONUN ETKİSİNİN HİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Ayşe Dilara ÖZAŞIR**

**Danışman
Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir. (TSY-10-3025)**

**Aralık 2013
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Ayşe Dilara ÖZAŞIR

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Sıçanlarda İskemi-Reperfüzyon Hasarı Sonrası Testis Üzerine Dekametazonun Etkisinin Histokimyasal Olarak İncelenmesi” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Ayşe Dilara ÖZAŞIR

Danışman

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR danışmanlığında **Ayşe Dilara ÖZAŞIR** tarafından hazırlanan “**Sıçanlarda İskemi-Reperfüzyon Hasarı Sonrası Testis Üzerine Deksametazonun Etkisinin Histokimyasal Olarak İncelenmesi**” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

...../...../2013

JÜRİ

İmza

Danışman: Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

Üye: Prof. Dr. Birkan YAKAN

Üye: Doç. Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ

Üye: Yard. Doç. Dr. Tolga ERTEKİN

Üye: Öğ. Gör. Dr. Arzu YAY

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun/...../2013 tarih ve ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2013

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini aktaran, emek ve hoş görüşünü hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bölüm hocalarımızdan Prof. Dr. Birkan YAKAN ve Doç.Dr Mehmet Fatih SÖNMEZ ‘e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamı yaparken deney hayvanlarıyla ilgili tecrübelerini, boyama yöntem ve teknikleri için bilgi ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Arzu ARMAĞAN YAY, doktora öğrencisi arkadaşım Biyolog Derya AKKUŞ’a, kuzenim Erdem BAŞARAN ve Özge ÖZÇOBAN’a çok teşekkür ederim.

En büyük destekçilerim olan aileme (LOKMACI ve ÖZAŞIR ailelerime), eşim Volkan ÖZAŞIR ve kızım Ayşe Fulya ÖZAŞIR’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**SIÇANLARDA İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI SONRASI TESTİS ÜZERİNE
DEKSAMETAZONUN ETKİSİNİN HİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

Ayşe Dilara ÖZAŞIR

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2013

Danışman: Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

ÖZET

İskemi; kan akımının azaldığı veya belirli bir süre kesildiği, reperfüzyon ise normal akımın yeniden sağlandığı durumdur. İskemi sırasında hücresel fonksiyonların bir kısmı hasar görürken reperfüzyon sağlandığında ise bu fonksiyonların bir kısmı düzelir bir yandan da oksijen kaynaklı serbest radikaller açığa çıkar ve bu durum daha ileri hasarlara sebep olur. Deksametazon sentetik bir glikokortikoiddir ve sentetik glikokortikoidler içinde antiinflamatuvar etkisi en yüksek olanıdır. Bu çalışmada testiküler iskemi reperfüzyon hasarına karşı kontralateral testis üzerine deksametazonun etkisi araştırıldı.

Çalışmada kullanılan 40 adet Wistar albino cinsi yetişkin erkek sıçan, her birinde 10 sıçan bulunan 4 gruba ayrıldı. Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Deksametazon, Grup III: İskemi-Reperfüzyon, Grup IV: İskemi-Reperfüzyon+ Deksametazon grubu. Deney grubu sıçanlara 90 dk iskemi ve ardından reperfüzyon uygulandı. Daha sonra 24, 48, 72 saatte günlük tek doz 10 mg/kg subkutan deksametazon uygulandı. Deney sonunda ketamin anestezisi altında sıçanlar dekapite edildi ve testis dokuları çıkarıldı.

Gruplar histolojik olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu normal gözlendi. Yalnızca deksametazon uygulanan grupta damarda konjesyon ve epitel hücrelerinde vakuol oluşumu gözlendi. İskemi grubunda lümen epitel hücre dökülmesi ve epitel hücrelerinde belirgin azalma ve vakuol oluşumu gözlendi. İskemi reperfüzyonla birlikte deksametazon uygulanan grupta ise seminifer tübüllerde büzüşme, epitel sayısında belirgin bir şekilde azalma ve organizasyon bozukluğu, germinal epitelde hücre dökülmeleri ve bazı tübüllerde spermatojenik hücrelerin tamamen azaldığı ve tübülün atrofiye uğradığı gözlendi.

Sonuç olarak testiste iskemi-reperfüzyon, testis dokusunda çok ciddi hasara sebep olmaktadır ve deksametazonun bu hasar üzerine iyileştirici bir etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Testis, İskemi, Reperfüzyon, Deksametazon.

EFFECT OF DEXAMETHASONE IN THE CONTRALATERAL TESTIS AFTER TESTICULAR ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN THE RAT

Ayşe Dilara ÖZAŞIR
Erciyes University Institute Of Medical Sciences
Department Of Histology And Embryology
Postgraduate Thesis December 2013
Thesis Advisor: Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

ABSTRACT

Ischemia is the situation where the blood streams decreases or stops for a while and reperfusion is the state where the normal stream is seen again. During ischemia, some cellular functions can be damaged, when the reperfusion is provided some of these functions get better and on the other hand oxygen originated free radicals emerges and this causes more severe damages. Dexamethasone is a synthetic glikokortikoid and among synthetic glikokortikoids, it is the one with highest antiinflamatuvar effect. In this study, against the testicular ischemia reperfusion damage, the effect of dexamethasone on contralateral testicle is researched.

In the study 40 wistar albino rats that are male and old are used. They are divided for groups of 10. Group 1; Control group, Group 2; Dexamethasone, Group 3; Ischemia, reperfusion, Group 4; Ischemia-reperfusion + dexamethasone group. 90 minutes of ischemia and then reperfusion are applied to the rats of experimented groups. After that, on the 24th, 48th and 72nd hours 10 mg subcutan dexamethasone are applied daily. At the end of the experiment, the rats are decapitated and their testicle tissues are removed under ketamine anesthesia.

When the groups are histologically evaluated, the control group are monitored normal. In the group that only dexamethasone is applied, congestion in the vessel and the emergence of vacuole in epithelia cells are monitored. In ischemia reperfusion group, lumen epithelia cell corruption, recognizable decrease in epithelia cells and emergence of vacuole are monitored. In the group dexamethasone is applied along with ischemia and reperfusion, shrinkage in seminifer tubuls, recognizable decrease in the number of epithelia and organization deficiency, cell corruption in germinal epithelia are monitored. In some tubules spermatogenic cells completely decreased and tubul got atrofied.

In conclusion, ischemia-reperfusion in testicle, causes severe damage in testicle tissue and dexamethasone has no healing effect on this damage.

Key words: Testis, Ischemia, Reperfusion, Dexamethasone

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	i
2.GENEL BİLGİLER	i
2.1. TESTİSLER	4
2.1.1. Testislerin Anatomisi	4
2.1.2. Testisin damarlanması:.....	5
2.1.3. Testisin Embriyolojik Gelişimi.....	7
2.1.4.Testisin Histolojisi	8
2.1.4.1.Seminifer tübüller	8
2.1.4.2. Spermatogenez	9
2.1.4.3. Sertoli hücreleri	10
2.1.4.4. İnterstisyel doku	11
2.2. İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARI	12
2.2.1. Akut Hücre Zedelenmesinin Nedenleri.....	12
2.2.2. Geri Dönüşümlü Zedelenme.....	13
2.2.3. Geri Dönüşümsüz Zedelenme	14
2.2.4. Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi	15
2.3. KORTİKOSTEROİDLER.....	17
2.3.1. Adrenal Korteks Hormonları ve Salınımlarında Rol Oynayan Faktörler	18
2.3.2. Glikokortikoidlerin Yapısal Özellikleri	18
2.3.3. Kortikosteroidlerin Fizyolojik İşlevleri ve Farmakolojik Etkileri	19
2.3.4. Kortikosteroidlerin Klinikte Kullanım Alanları	19
2.3.4.1. Replasman Tedavisi Olarak Kullanım:	19
2.3.4.2. Endokrin Hastalıklar Dışında Kullanım.....	19
2.4. Deksametazon.....	20

3.GEREÇ VE YÖNTEM	i
3.1. Deneyin Yapılışı	24
3.2. Seminifer tübül çapları (STÇ):	26
3.3. Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru (JTBS):	27
3.4. İstatistiksel Analiz.....	27
4.BULGULAR.....	28
4.1. KONTROL GRUBU.....	28
4.2.DEKSAMETAZON GRUBU	30
4.3.İSKEMİ-REPERFÜZYON GRUBU	32
4.4 IR + DEKSAMETAZON GRUBU.....	35
4.5.SEMİNİFER TÜBÜL ÇAPLARI ÖLÇÜM SONUÇLARI	37
4.6.JOHNSEN TESTİKÜLER BİYOPSİ SKORU SONUÇLARI.....	38
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	i
6. KAYNAKLAR	i
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLOLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 3.1 Işık Mikroskopunda Doku Hazırlama Tekniği	25
Tablo 3.2 Hematoksilen Eozin Boyama Tekniği	26
Tablo 3.3 Masson Trikrom Anilin Mavisi Boyama Tekniği	26
Tablo 3.4 Johnsen Testiküler Biyopsi Skorlaması	27
Tablo 4.1 Seminifer Tübül Çapı Ölçüm Sonuçları	37
Tablo 4.2 Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru Sonuçları	38
Şekil 2.1 Akut Hücre Zedelenmesi Nedenleri	13
Şekil 2.2 İskemide Membran Hasarı	16
Şekil 4.1: Kontrol Grubu. Dıştan membrana propria ile desteklenmiş seminiferöz tübül epitelinde, spermatojenik hücreler, interstisyumda bağ dokusu	29
Şekil 4.2: Kontrol grubu. Sertoli hücreleri (SH), primer spermatositler (PS), lümene (L) spermatozoalar	29
Şekil 4.3 : Yalnızca deksametazon uygulanan ratların sağ testisinden alınmış kesit.Dejenere olmuş seminifer tübüller ve epitel hücrelerde vakuol oluşumu	30
Şekil 4.4: Yalnızca deksametazon uygulanan ratların sağ testisinden alınmış kesit. seminifer tübül lümenine epitel hücresi dökülmesi.....	31
Şekil 4.5: Yalnızca deksametazon uygulanan ratların sol testisinden alınmış kesit.epitel hücreler arası vakuol oluşumu ve lümene epitel hücre dökülmesi	31
Şekil 4.6 : Yalnızca deksametazon uygulanan ratların sol testisinden alınmış kesit. Damarda konjesyon ve epitel hücreler arası vakuol oluşumu	32
Şekil 4.7: 90 dk IR uygulanmış rat kontralateral testisi. Epiteller arası vakuol oluşumu,lümene epitel hücre dökülmesi	33
Şekil 4.8: 90 dk IR uygulanmış rat kontralateral testisi. Epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu, germinal epitelde düzensizlik	33
Şekil 4.9: 90 dk IR uygulanmış rat ipsilateral testis. Kan damarlarında konjesyon ve epitel hücresinde belirgin vakuol oluşumu	34
Şekil 4.10: 90 dk IR uygulanmış rat ipsilateral testis. Lümen epitel hücre dökülmesi ve epitel hücrelerinde belirgin azalma ve epitel hücreleri arası vakuol oluşumu.....	34
Şekil 4.11: 90 dk IR uygulandıktan sonra deksametazon uygulanmış rat kontralateral testisi. Germinal epitelde organizasyon bozukluğu, spermatojenik hücrelerde azalma ve hücreler arası vakuol oluşumu	35

- Şekil 4.12:** 90 dk IR uygulandıktan sonra deksametazon uygulanmış rat kontralateral testisi. Damarda konjesyon germinal epitelde düzensizlik ve epitel hücreler arası vakuol oluşumu36
- Şekil 4.13:** 90 dk IR uygulandıktan sonra deksametazon uygulanmış rat ipsilateral testisi. Seminifer tübüllerde büzüşme, epitel sayısında belirgin bir şekilde azalma36
- Şekil 4.14:** 90 dk IR uygulandıktan sonra deksametazon uygulanmış rat ipsilateral testisi. Seminifer tübüllerde organizasyon bozukluğu, germinal epitelde hücre dökülmeleri ve bazı tübüllerde spermatojenik hücrelerin tamamen azaldığı ve tübülün atrofiye uğradığı.....37

KISALTMALAR

IR	: İskemi-reperfüzyon
GR	: Glikokortikoid reseptörleri
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
PAS	: Periyodik asit schiff
ATP	: Adenozin trifosfat
HE	: Hematoksilen eozin
MT	: Masson trikrom boyası (masson'un üçlü boyası)
JTBS	: Johnsen testiküler biyopsi skoru

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bir organa gelen kan akımının azaldığı veya belirli bir süre kesildiği ve sonrasında yeniden normal akımın sağlandığı durumda, iskemi-reperfüzyon (IR) hasarı oluşur (1,2). IR hasarı sonucunda reaktif oksijen türlerinin üretildiği ve bunların iskemik hasarda önemli rol oynadığı bilinmektedir (3). İskemi esnasında hücresel enerji depolarının tükenmesi iskemik kaskat olarak bilinen olaylar zincirini tetiklemektedir. İskemik dokunun reperfüzyonu gerçekleştirildiğinde, iskemi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesi sağlarken, oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu hızlandırarak, daha ileri hasarların oluşumu gerçekleşmektedir (4).

İskemi hasarı sonrası germ hücresi ölümünün nekroza benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda apoptozisin iskemi-reperfüzyon sonrası hücre ölümüne katkıda bulunduğu hatta baş etken olduğu ileri sürülmüştür. Aslında, germ hücresi apoptozisi testisin normal fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Germ hücre apoptozisi insan gonadlarının embriyonik gelişimi boyunca görülen ortak bir olaydır (5). Erişkinlerin testisinde normal spermatogenez sırasında apoptozisin kontrolü önemlidir (6). Son zamanlarda bulunan kanıtlara göre primer spermatositlerde hızlandırılmış apoptozisin, yetişkin erkeklerin germ hücrelerinin gelişim mekanizmasında bozulmaya sebep olduğu belirtilmiştir (7). Ayrıca, apoptozis inmemiş testis (8), varikosel (9) ve testis torsiyonu (10) gibi testiküler hastalık çeşitlerinde önemli olduğu belirtilmiştir. Testiküler IR germ hücresi apoptozisi üzerindeki etkilerinin birçok araştırmacı tarafından bilinmesine rağmen (10, 11) bunun hangi mekanizmalarla kontralateral testisi etkilediği hakkında ortak bir görüş yoktur. İskemi sırasında yetersiz kan akımına bağlı olarak testis dokusunda hipoksantin, laktik

asit ve lipid peroksit düzeyleri artar. Reperfüzyon döneminde ise serbest oksijen radikalleri (SOR) denilen süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) açığa çıkar. Bu maddeler testise toksik etki gösterirler (12).

Güncel bir çalışmada, sıçanlarda uygulanan 1, 2, 3 ve 24 saatlik testiküler iskeminin kontralateral testisin germ hücresi apoptozisi üzerinde etkileri incelenmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlara göre; testiküler IR'dan 24 saat sonra kontralateral testisteki germ hücrelerinde apoptozisin arttığı gözlenmiştir. Apoptotik hücre sayısı ve tübüldeki apoptotik hücre sayısının 1 saatlik IR sonrasında arttığı; 2 ve 3 saatlik IR sonrasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu ve 24 saatlik iskemi sonrasında artışın en yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir (13).

Glikokortikoidler adrenal bezden salgılanan büyük steroid hormonlardır. Birçok biyolojik ve fizyolojik olaylarda önemli rol oynarlar. Adrenokortikotropin hormonuna cevap olarak adrenaller tarafından kolesterolden türevlenen glukokortikosteroidler 12 karbonlu moleküllerdir. Glikokortikoid hormonlar hücre büyümesini düzenlerler. Glikokortikoidler yoğun antiinflamator ve immünosupresif etkiye sahiptir, farklı tipteki hücre çoğalmasını direkt inhibe edicidir ve apoptozisi etkilerler. Bu nedenle, astım, romatoid artrit gibi oto-immün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun vadeli kullanımlarında ise osteoporoza neden oldukları düşünülmektedir (14).

Glikokortikoidler, etkilerini glikokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanarak gösterirler. Aktif reseptörlerin "transaktivasyon" ve "transrepresyon" adı verilen 2 temel etki mekanizmaları bulunmaktadır. Transaktivasyonda aktif reseptör sitoplazmadan nükleusa geçer (15). Burada DNA'nın GRE (Glucocorticoid Response Element) bölümüne bağlanarak bazı genlerin ekspresyonunu artırır veya azaltır. Transrepresyonda aktif reseptör sitoplazmadan nükleusa geçer (16). Burada NF- κ B ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek özellikle immün sistemle ilgili bazı genlerin (ör:IL-8, IL1 β) ekspresyonunu baskılar. Deksametazon ise; sentetik bir glikokortikoiddir, yüksek dozda kullanıldığı zaman antiinflamator ve immünomodulator özellik gösterir.

Biz bu araştırmada kontralateral testisteki germ hücresi apoptozisinin iskemik testiste iskeminin sebep olduğu hücre ölümüne bağlı olduğunu, germ hücre miktarının önemli derecede azaldığını, fertilité kaybına sebep olduğunu düşünüyoruz. Bu durumda etkenler veya ilaçların belirlenmesi, bilimsel olarak germ hücre apoptozisinin azalmasını

sağlar ve testiküler IR hasarına faydalı yaklaşımların oluşmasına sebep olur. Bu düşünceyle, sıçan testislerinde IR uygulamasının ipsilateral ve kontralateral testiste oluşturduğu hasarı ve bu hasar üzerine deksametazonun etkilerini histolojik yöntemle detaylı bir şekilde incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Erkek genital sistemi bir çift testis, genital boşaltım yolları (tubuli rekti, rete testis, ductuli efferentes, ductus epididymis, ductus deferens, ductus ejakulatoryus ve üretra), bu yollara açılan yardımcı bezler (vezikula seminalis, prostat, bulboüretral bezler) ve dış genital organ olan penisten oluşur (16).

2.1. TESTİSLER

2.1.1. Testislerin Anatomisi

Erişkin bir erkeğin testisi 4x3-5x3 cm boyutlarında oval şekilli organlardır. Her birinin hacmi 30 ml kadardır. Testisin anterolateral 2/3 bölümü serbest iken, posterolateral yüzü epididim, bağ dokusu ve damarlarla örtülüdür. Testis, fibroblastlar ve kollajenden oluşan yoğun yapı tunika albuginea adı verilen kompakt bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Tunika albugineanın altında nispeten daha gevşek bağ dokusu yapısında, tunika vaskulosa adını alan damarlı bir tabaka yer alır. Tunika albuginea testisin arkasında kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Burada, tunika albugineanın iç yüzünden çıkan fibröz septumlar testisi yaklaşık 250 adet, piramit biçimli lobüllere ayırır. Herbir lobülün içinde bir ile dört arasında değişen sayıda kıvrımlı seminifer tübül bulunur. Seminifer tübüller ise rete testis adı verilen kanal ağına açılırlar. Tunika albugineanın üzerinde peritonun uzantısı olan tunika vaginalis yer almaktadır. Tunika vaginalis iki yapraklıdır. Anteriorda, testise yakın olan ve epididimi çevreleyen kısmına visseral tabaka, daha dışta yer alan kısmına ise parietal tabaka adı verilir. Bunların da dışında sırasıyla, fascia spermatica interna, musculus cremaster, fascia spermatica externa, tunika dartos ve deri yer alır (17). Spermatik kordon; duktus deferens, duktus deferensin

arter ve veni, testiküler arter, plexus pampiniformis, plexus deferentialis, processus vaginalis peritonei, musculus cremaster, arteria cremasterica, vena cremasterica, lenf damarları, ilioinguinal sinir ve genitofemoral sinirin genital dallarından oluşur. Tüm bu oluşumlar birbirine gevşek bir bağ dokusuyla bağlanmış ve dıştan kas lifleri ile fascia spermatica externa, fascia cremasterica, fascia spermatica interna adı verilen zarlarla sarılmıştır (17).

2.1.2. Testisin damarlanması:

Testisin ana damarı aortanın ön yüzünden ve böbrek arterinin yaklaşık iki-üç cm altından çıkan testiküler arterdir. Bu damar iç kasık halkasına kadar retroperitoneumda ilerleyip spermatik kordon yapıları arasına katılır. Tek veya dallara ayrılan testiküler arter, testis arka yüzüne ulaşarak oblik biçimde tunika albugineayı geçer. Sonra, ana dallar bölünerek ilerler ve seminifer tübüller arasında yer alan interlobüler arteriollerini oluşturur. Ana damar testiküler arter olmasına karşın, kremasterik, vazal ve epididimal arterlerle testiküler arter arasında birçok anastomoz görülebilmektedir.

Testisin venöz drenajı kapillerler ile başlar ve testis dışında plexus pampiniformis'i meydana getirirler. Çoğunlukla iç kasık halkası seviyesinde bu venler birleşerek testiküler veni oluştururlar. Sağ testiküler ven, sağ böbrek veninin dört-beş cm kadar altından vena cava inferiora, sol testiküler ven ise sol böbrek venine açılır.

Testiküler-skrotal arter sistemi: Testisler, vazal ve kremasterik arterlerin katkılarıyla esas olarak testiküler arter tarafından kanlanmaktadır. Böylece 3 ayrı arteriyel sistem tarafından emniyet altına alınmıştır;

1. İnternal spermatik (Testiküler) arter
2. Eksternal spermatik (Kremasterik) arter
3. Deferensiyel (Vazal) arter

İnternal spermatik (Testiküler) arter: Ana testiküler arterdir, testis kan akımının 2/3'sini sağlar. Abdominal aortadan, renal arterin hemen altından anteriolateral yüzden çıkar, posterior olarak periton dış yüzünde ilerler, ureter ve eksternal iliak arterin alt kısmını çaprazlayarak inguinal kanal iç halkasında spermatik kordona katılır, kordonda internal spermatik fasya içinde seyrederek, testise girmeden önce skrotal seviyede yüksek oranda kıvrılma ve dallanma gösterir ve epididimal dalları verir. Testis orta polde, posteriorda, epididimisin altında tunikayı oblik olarak geçerek testise girer. Tunika

albuginea kontraktıl yapısının testis kan akışı üzerine rolü olup olmadığı açık değildir. İnsan testikuler parankimi 100 mg dokuya yaklaşık 9 ml/dk kan sağlar (18). Metabolik ihtiyaca göre kan akışı değişkenlik göstermektedir. İnternal spermatik arter testise girdikten sonra subtunikal olarak testikuler parenkimin posterior yüzeyi boyunca anteriora uzanan transvers dallar vererek inferior olarak iner, alt pol üzerinde anterior olarak ilerler, daha sonra parankimal dalları vererek ön yüzey boyunca superior olarak seyreder ve üst polde end arter özelliği göstererek sonlanır. Bu traseyi gösteren major superfisial bir arterin %98 oranında bulunduğu ortaya konmuştur (19). Orfliopeksi ve testis biopsisi esnasında arterin kesintiye uğramamasına dikkat edilmelidir. İnternal spermatik arter alt polde deferensiyel ve kremasterik arterlerle (19,20), üst polde deferensiyel arterle (20) anastomoz yapar.

Eksternal spermatik (Kremasterik) arter: Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, esas olarak tunika vajinalisi besler. A. iliaka eksterna'nın dalı olan a. epigastrika inferior'dan ayrılır, testiküler mediastinumda internal spermatik ve deferensiyel arterlerle anastomoz yapar, tunika vaginalis üzerinde ağ yaparak sonlanır.

Deferensiyel (Vazal) arter: Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, a. iliaka interna'nın uç dalı olan a. vezikalis superior veya inferior'dan çıkar, vaz deferens ve epididimisin globus minor'unu besler, testise yakın yerde int. spermatik arterle anastomoz yapar. İnternal spermatik arter bağlanırsa kremasterik arterinde katkısıyla testis kan akımını artırarak regulasyon sağlar. Bu regulasyon testis atrofisini önlemede yeterli olsa bile spermatogenezi desteklemek için yeterli olmayabilir. Varikoselektomide testis arterini koruma konusunda tam bir görüş birliği olmamasına karşın insan ve hayvan modellerinde arter ligasyonuna bağlı testis iskemisinin germinal epitel ve spermatogenez üzerindeki bozucu etkilerini gösteren kanıtlar vardır (21,23).

Testisin innervasyonu asıl olarak sempatik postganglionik ve viseral afferent sinirlerle olmaktadır. Sinirler genelde damarları takip ederek testise ulaşırlar. Tunika albuginea dışında dallara ayrılan sinirler interstisyuma kan damarları ile birlikte ulaşırlar (22,24).

Testis lenfatikleri, seminifer tübüller etrafında görülmeyen lenfatik kapillerlerle interlobüler septadan başlar. Daha sonra spermatik kordu takip ederek paraaortik, interaortokaval ve perikaval lenf düğümlerine açılırlar (22,24).

2.1.3. Testisin Embriyolojik Gelişimi

Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyeti sekonder oosit dölleyen sperm türüne bağlı olarak fertilizasyonda belirlenir (25). Testisler vitellus kesesi endoderminden köken alan primordiyal germ hücrelerinden ve ara mezodermin oluşturduğu genital kabartıdan gelişir. Primordiyal germ hücreleri gelişimin üçüncü haftasında allantoise yakın bir yerde, vitellus kesesi duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirir. Ameboid hareketlerle son bağırsağın mezenterinin dorsali boyunca ilerler, beşinci haftanın başında primitif gonadlara ulaşır ve altıncı haftada genital kıvrımlara tamamen yerleşirler. Böylece henüz farklılaşmamış fetal gonad gebeliğin altıncı haftasında ortaya çıkmış olur (26,27). Gebeliğin yedinci haftasından önce, her iki cinsin gonadları benzerdir ve farklılaşmamış gonadlar olarak adlandırılırlar. Gonadların erkek ya da dişiliğe farklılaşmaları XX veya XY kromozom kompleksine bağlıdır (25).

Genetik olarak XY olan embriyoda primitif germ kordonları Y kromozomu üzerindeki testis belirleyici faktör etkisiyle gebeliğin yedinci haftasının başında hızla çoğalır. Sonra, kordonlar testis veya meduller kordonları oluşturmak üzere gonadın medulla bölgesini doldurur. Bu kordonlar gonadın hilusunda ince ve daha küçük kordonlara parçalanıp ağ şekline dönüşerek rete testisi oluştururlar. Gelişim ilerledikçe testis kordonları yüzey epiteliyle olan ilişkilerini kaybederler. Bu, testisin üzerinde yer alan fibröz yapıdaki tunika albuginea sayesinde olur. Kordonlar puberteye kadar kapalı durumdadır. Bu dönemde lümen oluşarak seminifer tübüller belirir. Seminifer tübüller rete testis lümenine bağlanıp sonrasında duktuli efferentes ile devam ederler. Bunlar ise Wolff kanalına dökülerek duktus deferensi oluştururlar (19,28). Leydig hücreleri, 8-18. haftalar arasında interstisyel dokudaki mezenkimal hücrelerin hızlı değişimi sonucu ortaya çıkar. Gebeliğin ortasına gelindiğinde, testisin %50'sini bu hücreler oluştururken doğuma doğru sayıları giderek azalır (28).

Başlangıçta lomber bölgede bulunan testisler, üçüncü fetal aydan itibaren skrotuma doğru inişe başlarlar. Hutson (30) hipotezine göre testisin inişinin iki evresi vardır: İlki transabdominal evredir. Bu evre androjenden bağımsızdır ve iniş anti-Mülleryan hormon etkisiyle olur. Testis karın arka duvarı boyunca inişe geçer; gebeliğin 17. haftasında iç inguinal halka hizasına gelir ve gebeliğin 28. haftasına kadar burada kalır. İkincisi inguinokrotal evre olarak adlandırılır. Testis bu dönemde inguinal kanal yoluyla karın ön duvarını geçerek skrotuma iner. Testis gebeliğin yedinci ayından sonra

inguinal kanalı geçmiş ve doğumdan hemen önce de gelişimini tamamlamış halde skrotumdaki yerini alır (28,30).

2.1.4.Testisin Histolojisi

Testisler, tunika albuginea adı verilen yoğun bağ dokusundan oluşan kalın bir kapsül ile çevrilidir. Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testis adı verilen yapıyı oluşturur. Buradan bezin içine giren fibröz uzantılar (septum), bezi testiküler lobüller/bölmeler denilen yaklaşık 250 adet piramidal bölmeye ayırırlar. Bu uzantılar tam değildir ve bölmeler çoğunlukla birbiriyle ilişkilidir. Her lobülde gevşek bağ dokusu ile sarılı 1-4 seminifer tübül yer alır. Bu bağ dokusu bol miktarda kan ve lenf damarı, sinirler ve intersitisyel hücreleri (Leydig hücreleri) içerir (17). Seminifer tübüller erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretirken, interstisyel hücreler de testiküler androjenleri salgılar (31).

2.1.4.1.Seminifer tübüller

Her testiste yaklaşık 250-1000 seminifer tübül bulunur. Her seminifer tübül karmaşık yapıda çok katlı bir epitel ile döşeli olup, yaklaşık 150-250 µm çapında ve 30-70 cm uzunluğundadır. Bir testisteki tübüllerin toplam uzunluğu yaklaşık 250 m'dir. Tübüller kıvrımlıdır ve başlangıçta kör uçludur. Sonlanırken lümen daralır ve düz tübüller ya da tubuli recti olarak anılan kısa segmentler halinde devam eder. Bu düz tübüller, seminifer tübüllerin rete testis denilen, epitel ile döşeli kanalların oluşturduğu bir labirente bağlanmasını sağlar. Anostomoz yapan rete testis kanalları, yaklaşık 10-20 duktuli efferentes ile epididimisin baş kısmına bağlanmıştır (31).

Seminifer tübüller fibröz bir bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve karmaşık bir germinal ya da seminifer epitelden oluşur. Seminifer tübülü saran fibröz tunika propria birkaç fibroblast katmanından oluşmuştur. Bazal laminaya yapışık olan en içteki katman, düz kas özellikleri de gösteren yassılaştırmış miyoid hücreler içerir. Seminifer epitelde 2 tip hücre vardır: Sertoli ya da destek hücreleriyle spermatogenezdeki seriyi oluşturan hücreler. Spermatogenik seri hücreleri 4-8 tabaka halinde düzenlenmiştir; işlevleri spermatozoonları üretmektir. Spermatozoon üretimi spermatogenez olarak adlandırılır. Bu süreç, mitoz ve mayoz hücre bölünmeleri içerir ve hücreler sonunda spermatozoonlara farklılaşır; bu aşama spermiyogenez olarak adlandırılır (31).

2.1.4.2. Spermatogenez

Spermatogenez, spermatozoon üretim sürecidir. Süreç ilkel primitif bir germ hücresi olan spermatogonyum ile başlar. Spermatogonyum, 12 μm çapında, bazal laminanın hemen üzerinde yer alan görece küçük bir hücredir. Cinsel olgunluk çağında spermatogonyumlar mitoz bölünmeyle çoğalmaya başlar ve yeni hücreler oluşur. Yeni oluşan hücreler iki yoldan birini izleyebilir: A tipi spermatogonyumlar olarak da adlandırılan kök hücreler olarak bölünmeyi sürdürebilir ya da süregiden mitotik sikluslar boyunca farklılaşarak B tipi spermatogonyumları oluştururlar. B tipi spermatogonyumlar primer spermatositlere farklılaşan öncü (progenitör) hücrelerdir.

Primer spermatositler 46 kromozom (44+XY) ve 4N DNA içerir (N haploid kromozom sayısını [insanlarda 23 kromozom] ya da bu kromozomlardaki DNA miktarını gösterir). Oluşmalarından hemen sonra 1. mayoz bölünmenin profazına girerler. Bu bölünmenin profaz aşaması yaklaşık 22 gün sürdüğünden, kesitlerde görülen spermatositlerin çoğu bu aşamada oluşacaktır. Primer spermatositler spermatogenik serinin en büyük hücreleridir ve nükleuslarında kangal oluşturma sürecinin değişik safhalarında kromozomların bulunmasıyla tanınırlar.

Birinci mayoz bölünmeden sonra sekonder spermatositler olarak adlandırılan ve yalnızca 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içeren daha küçük hücreler oluşur. Kromozomlardaki bu sayı azalmaya (46'dan 23'e) her hücredeki DNA miktarlarının eksilmesi (4N'den 2N'e) eşlik eder. Testis kesitlerinde sekonder spermatositlerin gözlenmesi zordur. Çünkü bunlar interfazda çok kısa süre kalır ve çabucak ikinci mayoz bölünmeye girerler. 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 (1N) hücreler meydana gelir. Böylece mayoz bölünme sürecinin sonunda haploid sayıda kromozom içeren hücreler oluşur. Döllenmeye bunlar normal diploid sayıya dönerler.

Spermiyogenez spermatozoon üretiminin son aşaması ve spermatidlerin, erkek DNA'sını ovuma aktarmak için son derece özelleşmiş hücreler olan spermatozoona dönüşme sürecidir. Bu süreçte hücre bölünmesi gerçekleşmez. Spermatidler, küçük boyutları (7-8 μm çapta), yoğunlaşmış kromatin bölgeleri içeren nükleusları ile ayırt edilebilirler. Seminifer tübüllerde lümen yakınında (juktalüminal) yerleşmişlerdir.

Spermiyogenez, akrozom oluşumunu, nükleus yoğunlaşmasını ve uzamasını, flagellum gelişmesini ve stoplazmanın çoğunun kaybolmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Sonuçta, daha sonra seminifer tübül lümenine salınan olgun spermatozoon oluşur.

2.1.4.3. Sertoli hücreleri

Sertoli hücreleri spermatogenik serideki hücreleri saran piramidal hücrelerdir. Sertoli hücrelerinin tabanları bazal laminaya tutunur, apikal uçları ise sıklıkla seminifer tübülün lümenine uzanır. Işık mikroskopunda, spermatogenik seri hücrelerini çevreleyen çok sayıda uzantı nedeniyle, sertoli hücresinin sınırları iyi belirlenemez. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin çok sayıda düz endoplazma retiklumu, az granüllü endoplazma retikulumu, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve çok sayıda mitkondri ile lizozomlar içerdiği gösterilmiştir. Sıklıkla üçgen biçiminde olan uzamış nükleusunda çok sayıda girintiler, belirgin nükleolus ve az miktarda heterokromatin bulunur.

Yan yana bulunan sertoli hücreleri, hücrenin alt yan yüzeylerinde (bazolateral) engelleyici sıkı ilişkiler ile birbirlerine bağlanarak kan-testis bariyerini oluştururlar. Spermatogonyumlar, bu bariyerin altında yer alan bazal kompartmanda yerleşmiştir. Spermatogenez sırasında, spermatogonyumların bölünmesi sonucu oluşan bazı hücreler bu bağlantı noktalarından bir şekilde geçerek, bariyerin üzerinde yer alan adluminal kompartmana ulaşırlar. Spermatisitler ve spermatidler, bariyerin üzerinde, sertoli hücrelerinin yan ve üst kenarlarındaki derin girintilerinde yerleşmişlerdir. Spermatidlerin flagellalar kuyrukları geliştikçe, bunlar sertoli hücrelerinin üst uçlarından çıkan saçaklar halinde görülürler. Sertoli hücreleri 'gap junction' adı verilen birleşmelerle de bağlanmıştır bu yolla hücrelerin iyonik ve kimyasal alışverişi sağlanır. Bu da yukarıda söz edilen seminifer epitel döngüsünün ilişkilerinde önemli olabilir.

Sertoli hücrelerinin önemli işlevleri vardır;

1.Gelişmekte olan spermatozoonların desteklenmesi, korunması ve beslenmesinin düzenlenmesi: Spermatogenik seri hücreleri birbirine stoplazmik köprülerle bağlanmışlardır. Bu hücre ağı, sertoli hücrelerinin yaygın sitoplazmik dallanmalarıyla fiziksel olarak desteklenir. Spermatisitler, spermatidler ve spermatozoonlar kan-testis bariyeriyle izole edildiği için, bu spermatogenik hücreler besin maddeleri ve metabolitlerin alınıp verilmesinde sertoli hücrelerine muhtaçtır. Sertoli hücre bariyeri gelişen sperm hücrelerini immünolojik saldırıdan da korur. Bu bariyer kan-testis

pariyeri olarak tanımlanır. Seminifer tübüllerin iç kısmı ile kan arasında bir bariyerin bulunması testiküler sıvıda kandan gelen çok az madde bulunmasına yol açar. Testiküler kapillerler pencere tiptedir ve büyük moleküllerin geçişine izin verir. Spermatogonyumlar kanda bulunan maddelere kolayca ulaşabilir. Ancak, sertoli hücreleri arasında bulunan engelleyici bağlantılar, bir bariyer oluşturarak büyük moleküllerin sertoli hücreleri arasındaki boşluğa taşınmasını engeller. Böylece spermatogenezin daha ileri aşamalarındaki germ hücreleri, kandaki zararlı maddelere karşı korunmuş olur (31).

2.Fagositoz: Spermiyogenez sırasında fazla spermatid sitoplazması artık cisimcikler şeklinde atılır. Bu sitoplazmik parçacıklar sertoli hücresindeki lizozomlar tarafından fagosit edilir ve sindirilir.

3.Sekresyon: Sertoli hücreli sürekli olarak seminifer tübüllere genital kanallar yönünde akan ve spermilerin taşınmasında kullanılan bir sıvı salgılar. Androjen- bağlayıcı protein üretimi sertoli hücreleri tarafından follikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron kontrolü altında gerçekleştirilir ve seminifer tübül içinde spermatogenez için gerekli olan testesteronun yoğunlaştırılmasını sağlar. Sertoli hücreleri testesteronu östradiole çevirebilir. Bu hücreler aynı zamanda, ön hipofiz bezinden FSH sentezini ve salınmasını önleyen inhibin adı verilen bir peptid salgılar.

4.Anti-Müllerian hormon üretimi: Müller kanalını baskılayıcı hormon olarak da adlandırılan bu hormon embriyonik gelişme sırasında erkek fetusta Müller (paramezonefrik) kanallarının gerilemesini sağlayan bir glukoproteindir. Testesteron ise Wolf (mezonefrik) kanallarından köken alan yapıların gelişmesini sağlar. Sertoli hücreleri insanda ve diğer hayvanlarda üreme çağı süresince bölünmezler. Enfeksiyon, kötü beslenme, X ışınlarına maruz kalma gibi olumsuz koşullara karşı oldukça dayanıklı hücrelerdir ve bu zararlı etkilere maruz kaldıklarında sağ kalım oranları spermatogenik seri hücrelerine göre çok daha yüksektir. Memelilerde spermatozoonlar, büyük olasılıkla, sertoli hücresinin üst sitoplazmasında bulunan mikrotübüller ve mikroflamentlerin katılımıyla, hücresel hareketler sonucu salınırlar (31).

2.1.4.4. İnterstisyel doku

Testisin interstisyel dokusu, androjen üretimi açısından önemlidir. Testislerde seminifer tübüller arasındaki boşluklar bağ dokusu, sinirler, kan ve lenf damarlarıyla doldurulmuştur. Testiküler kapillerler pencere tiptedir ve kan proteinleri gibi

makromoleküllerin geçişine izin verir. İnterstisyel alanda lenf damarlarının oluşturduğu yoğun ağ, bu organdan alınan interstisyel sıvı ile lenf sıvısının bileşimindeki benzerliği açıklamaktadır. Bağ dokusu çeşitli tipte hücreler içerir; bunlar arasında fibroblastlar, farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Ergenlikte bir hücre tipi daha işlevsel olarak belirgin hale gelir. Bu, yuvarlak ya da poligonal şekilli, merkezi bir nükleusu ve küçük lipid damlacıklarından zengin eozinofilik bir stoplazması bulunan bir hücredir. Bu hücreler, testisin interstisyel ya da Leydig hücreleridir ve steroid salgılayan hücre özelliklerini gösterir. Bu hücreler sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu erkeklik hormonu olan testesteronu üretirler. Testesteron sentezi mitokondrilerde ve düz endoplama retikulumunda bulunan enzimlerce gerçekleştirilerek, hücre organelleri arası işbirliğe bir örnek oluşturur (32).

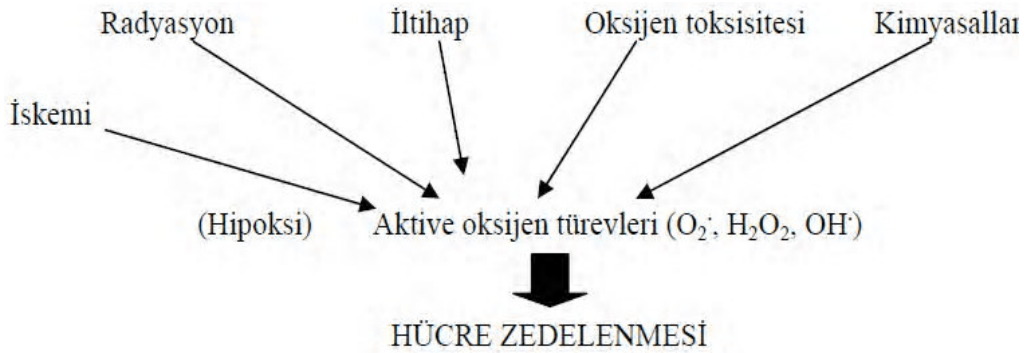
İnterstisyel hücrelerin hem işlevsellikleri ve hem de sayıları hormonal uyarılara bağlıdır. İnsanda hamilelik sırasında plasentadan üretilen gonadotropik hormon, anne kanından fetüse geçer ve androjenik hormonları üreten bol miktardaki fetal testiküler interstisyel hücreleri uyarır. Bu hormonların varlığı, erkek genital organlarının embriyonik farklılaşması için gereklidir. Embriyonik interstisyel hücreler hamileliğin 4. ayında kadar tamamen farklılaşmış olarak kalırlar ve sonra testesteron sentezinde bir azalmayla gerilerler. Daha sonra gebeliğin geri kalanı boyunca ve hipofizden salgılanan LH (luteinleştirici hormon) hormonu uyarısı altında testesteron sentezini yeniden yapmaya başladıkları puberte öncesi döneme kadar dinlenmede kalırlar (32).

2.2. İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARI

İskemi, dokunun oksijen ve yaşam için gerekli diğer maddelere olan ihtiyacı ile sunumu arasındaki dengesizlik halidir. Ayrıca iskemi sürecinde, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılmasında da sorun meydana gelir (33).

2.2.1. Akut Hücre Zedelenmesinin Nedenleri

Akut hücre zedelenmesi, uyarana karşı oluşur ve hücre morfolojisinde değişimler meydana getirir. İskemide aktive olan serbest oksijen radikalleri (SOR) lipid peroksidasyonuna ve hücre hasarlanmasına neden olur. Akut iskemiye izleyen olaylar Şekil 2.1’de gösterilmiştir (36).



Şekil 2.1. Akut hücre zedelenmesi nedenleri

2.2.2. Geri Dönüşümlü Zedelenme

a. Hipoksi, hücre hasarı ve ölümünün en sık nedenlerinden biridir. Hipoksidede, hücre içi oksijen azlığı nedeniyle aerobik solunum aksar ve mitokondrideki oksidatif fosforilasyon engellenir. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalır ya da tamamen sona erer. ATP kaybı sonucu ATPaz aktivitesi de azalır. Bu, hücre zarında bulunan aktif sodyum pompası yetersizliği ve beraberinde hücre içinde sodyum birikimi sonucunu doğurur. Hücre içi potasyum dışarı atılır. Ardından su hücre içine girer ve hücre sel şişme meydana gelir. Hücre sel şişmenin bir diğer nedeni ise katabolitlerin birikimidir (33,34).

b. Hücrenin enerji metabolizması bu süreç içerisinde glikoza bağımlı hale gelir. Glikojen depoları hızla azalır. Glikoliz, laktik asit ve fosfat türevlerinin hidrolizi ile inorganik fosfatların birikimine, bu ise hücre içi pH'yı düşürerek asidoza neden olur.

c. Sonrasında granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılır ve polizomlar monozomlara parçalanarak protein sentezi azalır. Hipoksi devam ederse membran geçirgenliği artar ve mitokondri fonksiyonları yavaşlar. Bu sırada mitokondriler normal, hafif yoğunlaşmış ya da şişmiş, endoplazmik retikulum ise genişlemiş olarak görülür. Sonuçta hücre belirgin biçimde şişer. Buraya kadar olan olaylar geri dönebilir değişikliklerdir. İskemi bu andan sonra da devam ederse, geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi başlar. Hücre hasarının yapısal değişiklikleri, bazı kritik biyokimyasal sistemlerin bozulmasından sonra görünür hale gelir. Hücre şişmesi geri dönüşümlü bir hasardır ve dakikalar içinde görülebilir. Hücre ölümünün, örneğin miyokard bulguları tam iskemiden 10-12 saat sonrasına kadar ışık mikroskobu ile görülmez. Geri dönüşümsüz hasar bugünkü bilgilerimize göre ilk 20-60 dakika içinde oluşur (34).

2.2.3. Geri Dönüşümsüz Zedelenme

Geri dönüşümsüz hücre zedelenmesinde mitokondri ve kristalarda aşırı vakuolizasyon ile plazma zarında aşırı zedelenme vardır. Hasarlanmış ve ileri derecede geçirgenleşmiş zarlardan hücre için gerekli yaşamsal elemanların kaybolduğu görülür. Hücre içi pH'nın düşmesi, lizozom zarlarının zedelenmesi ve beraberinde enzimlerin sitoplazmaya geçerek asit hidrolazları aktiflemesi sonucu, çekirdek ve sitoplazma yapıları sindirilir. Hücre zedelenmesinde en önemli basamak kuşkusuz membran zedelenmesidir. Hücre membran zedelenmesinde altı neden vardır.

1. Mitokondri fonksiyon bozukluğu,
2. Membran fosfolipidlerinin giderek artan kaybı,
3. Hücre iskeletindeki değişimler,
4. SOR,
5. Lipid yıkım ürünleri
6. Hücre içi aminoasitlerin kaybı.

Membran zedelenmesi, hücreler arası mesafeden hücre içine doğru kalsiyum (Ca^{+2}) tutulumuna neden olur. Reoksijenasyondan sonra mitokondri tarafından tutulan Ca^{+2} hücresel enzimleri inhibe ve proteinleri denature eder. Sonuçta koagülasyon nekrozuna özgü hücresel değişimler meydana gelir. İskemi sonrasında dokuda dolaşımın yeniden başlaması, reperfüzyon olarak adlandırılmaktadır. İskemi sonucunda artan SOR kan akımı düzeldikten sonra reperfüzyon zedelenmesine yol açar. Reperfüzyon oluşmazsa, öldürücü iskemik zedelenme gelişir fakat toksik SOR oluşmaz. Reperfüzyon sırasında iskemik alanda toplanan nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu, hücre içi Ca^{+2} birikimi ile mikrovasküler hasarın dokudaki zedelenmenin nedeni olduğu bilinmektedir. Toksik oksijen türevlerinin büyük ölçüde iskemik alanda toplanan polimorf nüveli lökositler tarafından yapıldığı düşünülmektedir (33,35).

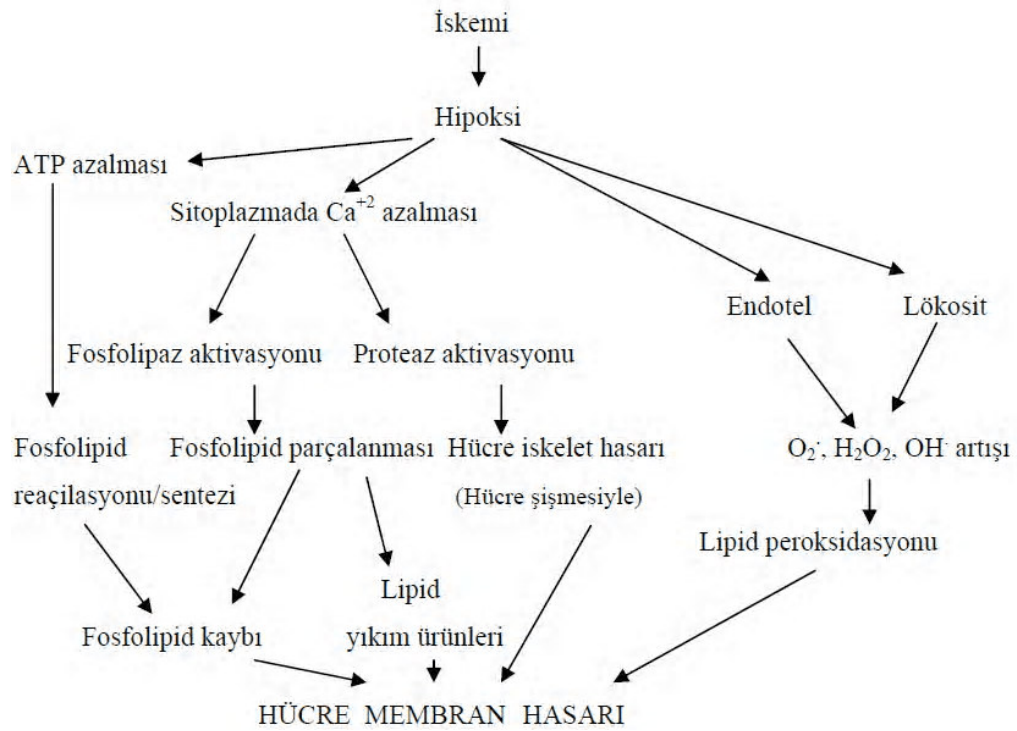
2.2.4. Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi

1. Serbest oksijen radikalleri (SOR).

2. Nötrofiller: İskemi sonrasında damar endotelinin hasar görmesi ile nötrofil ve trombosit aktivasyonu meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra, iskemik alanda ortaya çıkan kemotaktik faktörlerden kompleman 3a ve kompleman 5a nötrofillerin bölgeye göç etmesine neden olur. İskemi reperfüzyon alanına gelen nötrofiller, bu bölgede SOR üretir. Ortaya çıkan SOR antiproteazları inaktive eder. Sonuçta, lizozomlardan proteolitik enzimler salınarak hasar oluşur. Ayrıca nötrofiller de uyarılmaları sonucunda esnek yapılarını kaybederek mikrosirkülasyonda kalır ve embolizasyona neden olurlar (34,35).

3. Kalsiyum: Reperfüzyon sırasında hücre ve organelleri içinde aşırı Ca^{+2} birikimi ciddi doku hasarı gelişiminin en önemli nedenidir. İskemide ortaya çıkan hücre membran hasarı ve gradient farkı nedeniyle Ca^{+2} hücre içine girer. Aynı zamanda iskemi-reperfüzyon sırasında, özellikle SOR tarafından sodyum-potasyum pompasının bozulmasıyla artan hücre içi sodyum Ca^{+2} 'yi daha da artırır. Dışarıdan Ca^{+2} girişinin yanı sıra, endoplazmik retikulum da iskemi reperfüzyon hasarına bağlı membran zedelenmesi sonucu içerdiği Ca^{+2} 'yi sitoplazmaya bırakır. Normal koşullarda hücre için yararlı olan Ca^{+2} 'nin reperfüzyon sonrasında hücre içinde aşırı miktarda birikmesi sonucu ortaya çıkan hasara kalsiyum paradoksu denilmektedir. Artan hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu ATPaz enziminin inaktivasyonuna neden olur. Böylelikle iskemide zaten azalmış olan ATP depoları daha da boşalır. Hücrede litik ödevi olan birçok enzimin Ca^{+2} tarafından aktive edilmesiyle hücre yıkımı başlar. Membran fosfolipidlerinin, aktive olan fosfolipaz tarafından parçalanması sonucu ise hücre bütünlüğü bozulur (Şekil 2.2).

İskemi sonrasında endotel ve hücre zarı fonksiyonlarının bozulmasıyla hem hücre içinde, hem de hücre dışında ödem görülür. Endotel hücrelerinde şişme ile damar dışı boşluğa sızan sıvının neden olduğu bası sonucu kapiler damar lümeni daralır ve sonuçta reperfüzyon olsa da mikrosirkülasyonda ciddi yetersizlikler ortaya çıkar. Reperfüzyon ile iskemide bozulmuş mikrosirkülasyonun tam olarak düzeltilememesine “no-reflow olayı” denir. Dokuda ortaya çıkan ödemin yanı sıra aktive olan nötrofil ve trombositlerin kapiler dolaşımında kalmaları bu tabloya katkıda bulunmaktadır (36).



Şekil 2.2. İskemide membran hasarı

İskemi/reperfüzyon olayında dokuda ve hücre içinde SOR üretimi iki aşamalıdır: Birinci aşama, reperfüzyondan hemen sonra başlar ve birkaç saat devam eden tipik bir oksidatif stres durumudur. Bu aşamada, mitokondrial disfonksiyon ile birlikte aşırı SOR üretimi olur ve oksidatif fosforilasyon bozulur. Buna cevap olarak antioksidan mekanizma devreye girerek SOR'a bağlı oluşan oksidatif stres bertaraf edilmeye çalışılır (37). Glutatyon peroksidaz sistemi ilk olarak aktive olan sistemdir (38). İkinci aşama ise, devam eden oksidatif strese bağlı olarak saatlerce hatta günlerce devam eder. Bu aşamada nötrofil infiltrasyonu ve makrofaj göçü ile birlikte geri dönüşümsüz doku hasarı ve inflamasyon oluşur (39). Dokudan salınan nitrik oksit (NO) ve nötrofilden salınan TNF- α , IL-1 β gibi mediyatörlerle inflamasyon başlar ve şiddetlenir. NO, konstitutif (eNOS nNOS) ve indüklenabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) tarafından sentezlenebilen serbest radikaldır. İlk iki NOS formu fizyolojik seviyede NO'ı sentezler (pikogram) ve vazorelaksasyonda ve nörotransmisyonunda rol oynar. iNOS ise çok miktarda NO sentezlenmesini sağlayarak sitotoksik, bakterisidal ve tümörisidal etki yapar. Konstitutif olarak sentezlenen NO intrasellüler ve/veya ekstrasellüler haberci olarak görev yaparken, yüksek konsantrasyonlarda sentezlenmesi ise hücre için toksik etki yaparak DNA replikasyonunun inhibisyonuna ve lipid peroksidasyonuna yol açar

(40). NOS inhibisyonunun testis dokusundaki nekrozu azalttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (41,42). iNOS testis torsiyonundan 24-48 saat sonra dokuda aşırı olarak artar. nNOS sadece nöronal dokularda değil, başka dokularda da nNOS saptanmıştır. Testosteron üreten Leydig hücrelerinde de nNOS saptanmıştır. Bu durum, nNOS'un seminifer tübüllerdeki spermatogenez ile birlikte testosteron üreten interstisyel hücrelerin biyolojilerinde modülatör bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, iNOS ve nNOS'un testisin interstisyel hücrelerinde (Leydig hücreleri ve infiltre olan makrofajlarda), eNOS'un ise hasarlanmış seminifer tübül içindeki germ hücrelerinde olduğu immünohistokimyasal boyalarla gösterilmiştir (42). Sonuç olarak; her üç NOS enzim aktivitesi testis IR hasarında gösterilmiştir. Özellikle, testis IR hasarının geç dönemindeki her üç NOS aktivitesi, IR sonrası gecikmiş hücre ölümü (özellikle nekroz) ile ilişkili olarak gözükmemektedir.

Oksidatif strese dokuda ve hücre içinde süperoksit anyonu (O^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) veya hidroksil iyonu (OH^-) artar. Normal koşullarda, süperoksit anyon konsantrasyonu süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından dengede tutulur. SOD enzimi mitokondri içinde, sitozolde ve hücre membranında bulunur. SOD enzimi süperoksit anyonunu H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürür (43). Diğer bir enzim olan katalaz ise H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'ye çevirir ve oksijen radikallerini ortamdan yok eder (44). Dokuda oluşan NO hızlı bir şekilde serbest oksijen ve peroksinitrite dönüşür ve reperfüze dokudaki hasarı artırır.

2.3. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, antiinflamatuvar, antialerjik ve immunsupresif etkileri nedeniyle oldukça sık kullanılan, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlar ve sentezle elde edilen aynı yapıdaki analoglardır. Adrenal bezin klinik önemi ilk defa 1849 yılında Addison tarafından ortaya konulmuştur. Brown Sequard bilateral adrenalektomili deney hayvanlarında fatal sonuçlar bildirirken bunu izleyen çalışmalarda adrenal medulladan daha çok adrenal korteksin yaşamsal değeri olduğu bildirilmiştir. Kortizol 1930'lu yıllarda Mason ve ark. tarafından ilk defa adrenal bezde gösterilmiş, 1948'te ise Harris ve ark. tarafından hipotalamo-hipofizer kontrolde rol oynadığı bulunmuştur. Bundan kısa bir süre sonra Hench ve ark. romatoid artritte kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini tanımlamışlar ve bu buluş onlara 1950 yılında Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır (45).

2.3.1. Adrenal Korteks Hormonları ve Salınımlarında Rol Oynayan Faktörler

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç tür steroid hormon sentezlenir. Bunlar; bir glikokortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), mineralokortikoid etkinlik gösteren aldosteron, periferde potent androjenlere dönüşerek etki gösteren zayıf androjen etkili androstenodion ve dehidroepiandrosteron'dur. Kortikosteroid sentez yolunda doğal olarak oluşan kortikosteron daha çok aldosteron benzeri etkinlik gösterir. Kortikosteron prekürsörü olan 11 dezoksikortikosteron ise mineralokortikoid etkinlik göstermektedir (45).

Adrenal korteks hormonlarının sentez ve salınımları hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks tarafından düzenlenir. Bu sistem insanın strese yanıtının ve sirkadien ritmin düzenlenmesi gibi yaşamsal işlevlerde merkezi sinir sistemi (MSS) ile salgı bezlerinin uyumlu çalışması açısından önemlidir.

2.3.2. Glikokortikoidlerin Yapısal Özellikleri

İnsan adrenal korteksinde primer glikokortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), kortizonun hidroksilasyonu ile oluşur. Kortizol ve kortizon gibi doğal glikokortikoidler, antiinflamatuvar etkinliklerinin yanında belirgin mineralokortikoid etki de gösterirler. Yerine koyma tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu özellikleri önemli yan etki oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen hiç olmayan yeni glikokortikoidler sentezlenmiştir. Kortizolun majör sentetik analogları prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametazon ve deflazakort'tur. Bu yeni sentetik glikokortikoid analoglarının sodyum tutucu etkileri azaltılmış olmakla birlikte metabolik, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, oküler, endokrin, MSS gibi pek çok sistem üzerindeki yan etkileri antiinflamatuvar etkinliklerinden ayırt edilememiştir.

Kortizolun kimyasal yapısında oluşturulan değişikliklerle bu sentetik analogların kortikosteroid reseptörlerine afinitesi, emilim hızları, plazma proteinlerine bağlanma özellikleri, metabolizma ve atılım hızları ve dolayısıyla da plazma yarılanma ömürleri, membranlardan permeabilite özellikleri değişmiştir. Kortikosteroidler relatif sodyum tutucu potansiyelleri ve karbohidrat metabolizması üzerindeki etkileri temelinde gruplandırılırlar. Karbohidrat metabolizması üzerindeki etki potansiyelleri antiinflamatuvar etkinlikleri ile oldukça paralellik gösterir (48,49).

2.3.3. Kortikosteroidlerin Fizyolojik İşlevleri ve Farmakolojik Etkileri

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri yaygın ve çok sayıdadır. Karbohidrat, protein ve lipit metabolizması üzerine etkilidirler. Sıvı-elektrolit dengesini düzenleyip kardiyovasküler, immün sistem, böbrek, kas-iskelet sistemi, endokrin ve sinir sisteminin normal fonksiyonlarını devam ettirirler. İmmüsupresif ve antiinflamatuvar etkileri ise bu grup ilaçların farmakolojik ajan olarak kullanımında en önemli neden olarak görülmektedir (48,49).

2.3.4. Kortikosteroidlerin Klinikte Kullanım Alanları

2.3.4.1. Replasman Tedavisi Olarak Kullanım:

Konjenital adrenal hiperplazi ve adrenal korteks yetmezliklerinde kullanılır. Glikokortikoid/mineralokortikoid etkinlik dengesi uygun olan hidrokortizon ve kortizon tercih edilir. Plazma glikokortikoid hormon düzeyinde, fizyolojik gün içi ritmi taklit etmek için günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilir (45).

2.3.4.2. Endokrin Hastalıklar Dışında Kullanım

1. Romatolojik hastalıklar: Glikokortikoidlerin romatolojik hastalıklarda kullanım alanı oldukça geniştir. Glikokortikoidler romatoid artritteki sinoviti hızlı bir şekilde baskılayan ilaçların başında gelmektedir (49). Ayrıca yapılan çalışmalarda, eklem erozyonunu geciktirdikleri bildirilmiştir. Romatoid artritte glikokortikoid tedavisine olabildiğince düşük dozlarda başlanması, klinik duruma göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (45,47,48). Genel olarak başlangıç dozu 5-7,5 mg/gündür. Hastalığın aktifleştirdiği durumlarda daha yüksek dozlar kullanılmaktadır (20-40 mg/gün). Romatoid artrit vaskülit, SLE vaskülit, diğer vaskülitler ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak başlangıçta hastalık belirtileri düzeline kadar yüksek doz (1-2 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) kullanılır. Bu konsolidasyon tedavisinden sonra doz yavaş yavaş azaltılarak minimal etkili doza ulaşılır. SLE kliniği sadece eklem düzeyindeyse 5-10 mg/gün prednizolon yeterli olabilir. Polimyaljia romatika (PMR) ve temporal arteritin (TA) semptom ve bulguları iç içe olabilir. Dolayısıyla sıklıkla karışır. Tedavi bu iki hastalığın birlikteliğine göre değişir.

2. Dermatolojik hastalıklar: Egzema, seboroik dermatit, atopik dermatit gibi kronik dermatitlerde genellikle lokal olarak uygulanırlar. Pemfigus ve ağır ekzfoliyatif dermatitte sistemik kullanılır.

3. Allerjik hastalıklar ve anafilaktoid reaksiyonlar.

4. Göz hastalıkları: Konjonktiva, gözüün yüzeyel kısmı ve ön bölüm hastalıklarında lokal, arka bölüm hastalıklarında ise sistemik olarak kullanılır. Herpes simpleks keratitinde kontrendikedir.

5. Solunum sistemi hastalıkları: Kortikosteroidler bronşiyal astımda sıklıkla kullanılırlar.

Ciddi astım ataklarında parenteral formlar, daha hafif seyirli astım tablolarında ise inhaler formdaki kortikosteroidler tercih edilmektedir. Ayrıca kronik obstriktif akciğer hastalıklarında da kullanılmaktadırlar (52).

6. Enfeksiyon hastalıkları: İmmunsupresif ajan olan glikokortikoidlerin enfeksiyöz hastalıklarda kullanımları paradoks gibi görünse de, pnö- mosistis karini pnömonisi, hemophilus influenza tip B menenjitisi gibi sınırlı sayıdaki spesifik enfeksiyonlarda kullanılmaktadır.

7. Renal hastalıklar: Nefrotik sendrom, lupus nefriti gibi ağır böbrek hastalıklarında kullanılır.

8. Gastrointestinal sistem hastalıkları: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılır.

9. Karaciğer hastalıkları: Kronik aktif hepatit tedavisinde oldukça iyi sonuç verir. Prednizolon ve metil prednizolon tercih edilmelidir.

10.Diğer hastalıklar: Lösemi, lenfoma gibi malign hastalıklarda, çeşitli şok durumlarında, serebral ödem, serebrovasküler olay, spinal kord yaralanmalarında, akut polinörit, myotoni, toksik veya virütik ensefalit ve Gullian Barre gibi nörolojik hastalıklarda ve organ transplantasyonlarında kullanılmaktadır.

2.4. Deksametazon

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldesteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antialerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedavi protokollerine 1940’larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri yapılmıştır.

Steroid tanımı dört halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır. Bu halkalar A,B,C ve D diye adlandırılır. Steroid halka sisteminin çeşitli yerlerine metil veya etil grubu getirmek suretiyle kortikosteroidler, androjenler ve estrogenler gibi doğal hormonların veya sentetik analoglarının ana yapısını oluşturan temel steroid türevleri elde edilir. Bunlar pregnan, androstan ve estrandır. Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerirler (45,46).

Kortizol ve diğer doğal glikokortikoidler adrenal korteksin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarında, dezoksikortikosteron ve aldesteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomeruloza tabakasında kolesterolden sentez edilirler.

Sentetik kortikosteroidler ilk zamanlarda kolesterol ve safra asitlerini başlangıç maddesi olmak suretiyle ve bitkisel kaynaklı diosgenin adlı steroidi kullanarak elde edilmişlerse de günümüzde çok daha basit yapıları başlangıç maddelerinden başlayarak kortikosteroid sentezine olanak veren yeni yöntemler ile üretilmektedirler. Doğal glikokortikoidlerden farklı yapıda olan yeni steroid sentez etmenin amacı bu tür ilaçların önemli bir yan tesirini oluşturan su ve tuz tutucu etkilerinin minimum dereceye indirilmesidir. Sentetik glikokortikoidler genellikle ağızdan kullanılır ve mide bağırsak mukozasından kolayca absorbe edilirler. Klinikte sık kullanılan türleri prednizon, prednizolon, triamsinolon, deksametazon, betametazon, beklametazon, flunisolid, budesonid'dir (45,46).

Deksametazon florometilprednizolon'dur. Sentetik glikokortikoidler içinde antiinflamatuar etkisi en yüksek olanıdır. İnflamasyon sırasında orta kulak ve göz içi sıvısına penetrasyonun arttığı düşünülmektedir.

Hedef organlarda hücre membranını aşp sitoplazma içine girerler ve orada reseptör protein ile birleşirler. Kortikosteroidlere özgü reseptör protein, estrogenik ve androjenik diğer steroid maddeleri bağlamaz. Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğine girer. Orada kromatin ile birleşir ve kendine özgü genleri etkilemek suretiyle depresyon yapar ve o genlerin ekspresyonunu yani o genlere özel mRNA türlerinin yapımını arttırır. Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir:

- Karbonhidrat metabolizması
- Protein metabolizması
- Yağ metabolizması

- Antiinflamatuvar etki
- İmmünosupresif etki
- Hemotopoietik sistem
- Santral Sinir Sistemi
- Böbrekler
- Kalsiyum metabolizması
- İskelet kasları
- Strese karşı korunma
- Doğum eylemindeki etkiler
- ACTH salgılanmasının inhibisyonu ve korteks atrofi

Antiinflamatuvar etki: Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradasyon gibi) bağlı olursa olsun inhibe edilir. İltihabın ortak makroskopik özelliklerini oluşturan belirtiler (tumor, rubor, kalor, dolor, functiolaesa) bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. İltihabın erken fizyolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme gibi) inhibe ederler. Antijen antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu allerjik iltihap glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

İmmünosupresif etki: Glukokortikoidler immün lenfositlerin sayısını lenfolitik etkileri ile azaltırlar ve kalanların antijenle aktivasyonu sonucu meydana gelen ikincil olayları inhibe ederler. Yüksek dozlarda antikor oluşumunu azaltırlar. Yukarıda bahsi geçen hedef organ ve vücut düzeyindeki fizyolojik ve farmakolojik etkiler aslında aynı zamanda yan etkileri de açıklamaktadır. Glukortikoidler özellikle yüksek dozda ve uzun bir süre kullanıldıklarında fazla sayıda ve ciddi yan tesirler oluşturmurlar. Bunlar kısaca şu alt başlıklarda görülebilir (47,48):

- İatrojenik Cushing Sendromu
- Psikik bozukluklar
- Peptik ülser oluşumu ve yara nedbeleşmesinde gecikme
- Enfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması
- Ciltte atrofi
- Diabet oluşumu
- Myopati ve halsizlik
- Büyümenin supresyonu
- Ödem ve hipokalemi
- Oftalmolojik yan etkiler
- Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
- Hiperkoagülabilité
- Ateroskleroz gelişmesinin hızlanması (47,49)

Topikal uygulamasında ise çok daha az doz yeterli olmaktadır. Bu sebeple sistemik kullanımdaki muhtemel yan etkilerle karşılaşılmamaktadır (50).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapılmıştır. Tüm işlemler Uluslar arası Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak, Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Başkanlığı'nın Etik kurul onayı (Tarih: 10/02/2010, Karar no: 10/12) ile veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirilmiştir. Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TSY-10-3025).

DEKAM'da üretilmiş olan daha önce çiftleşmemiş ortalama ağırlıkları 250-350 gr olan kırk adet Wistar albino cinsi yetişkin erkek sıçan kullanıldı. Kafesler içinde tutulan sıçanlara günün normal düzeninde 21°C oda ısısı ve 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamında su ve besin ihtiyaçları sağlandı.

3.1. Deneyin Yapılışı

Sıçanlar her birinde 10 sıçan bulunan 4 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki sıçanların abdominal duvarı açılıp, testisleri açığa çıkarıldı, 90 dakika hipotermiden korumak için sıcak bir bez ile örtüldü. Daha sonra testisler skrotuma yerleştirildi ve abdominal duvar insizyonu kapatıldı. Bu gruptaki testisler kontrol grubu olarak değerlendirildi. II. gruptaki sıçanlarda abdominal duvar açılarak testisler dışa çıkarıldı ve 90 dakika insizyon bölgesi açık kalarak bu sürede hipotermiden korumak için sıcak bir bez ile örtüldü, sonra testisler skrotuma yerleştirildi ve abdominal duvar kapatıldı. Daha sonra 24, 48, 72 saatte günlük tek doz 10 mg/kg subkutan (SC) dexamethasone uygulandı. III. gruptaki sıçanlarda abdominal duvar açılarak testisler dışarı çıkarıldı ve sağ testisin vasküler ağı atravmatik bir mikrovasküler klemp ile kapatılıp iskemi oluşturuldu. 90 dakika insizyon bölgesi açık kaldı bu sürede hipotermiden korumak için sıcak bir bez ile

örtüldü. 90 dk'lık testiküler iskemiden sonra klemp çıkarılıp dolaşımın yeniden gerçekleşmesi (reperfüzyon) sağlandı, testis skrotuma yerleştirilip abdominal duvar kapatıldı. IV. gruptaki sıçanlarda abdominal duvar açılarak testisler dışa çıkarıldı ve sağ testisin vasküler ağı atravmatik bir mikrovasküler klemp ile kapatılıp iskemi oluşturuldu. 90 dakika insizyon bölgesi açık kaldı bu sürede hipotermiden korumak için sıcak bir bez ile örtüldü. 90 dk'lık testiküler iskemiden sonra klemp çıkarılıp dolaşımın yeniden gerçekleşmesi (reperfüzyon) sağlandı, testisler skrotuma yerleştirilip abdominal duvar kapatıldı. Abdominal duvar kapatıldıktan sonra 24, 48, 72 saatte günlük tek doz 10 mg/kg SC dexamethasone uygulandı.

96 saat sonunda sıçanlar ksilazin 1 mg/100 gr ve ketamin 8 mg/100 gr karışımının intraperitoneal olarak verilmesiyle anestezi uygulandı. Anestezi uygulanan ve sırt üstü yatırılan sıçanların skrotal bölgesi temizlenerek bistüri ile skrotal deri insizyonu yapıp testisler açığa çıkarıldı ve bilateral orşiektomi uygulandı. Alınan bilateral testis doku örnekleri % 10'luk nötral formalin ile 72 saat tespit edildi. Tespitten sonra doku örnekleri artan alkol serilerinde dehidrate edildi ve ksilen ile şeffaflandırıldıktan sonra bir gece eriyik parafinde kesitler 60 °C'de bir gece bekletildi. Parafin bloklara yerleştirilen testislerden 5 mikron kalınlığında alındı (Tablo 3.1).

Alınan kesitler, hematoksilen–eozin (Tablo 3.2) ve Masson trikrom-anilin mavisi (Tablo 3.3) boyaları ile boyandı.

Tablo 3.1: Işık mikroskobunda doku hazırlama tekniği

<u>Sıra</u>	<u>Yapılan işlem</u>	<u>Süre</u>	<u>Sıra</u>	<u>Yapılan işlem</u>	<u>Süre</u>
1.	Musluk suyu	1 gece	9.	%50 Ksilen-Alkol	10 dakika
2.	%50 Alkol	1 saat	10.	%70 Ksilen-Alkol	10 dakika
3.	%70 Alkol	1 saat	11.	Ksilen	20 dakika
4.	%80 Alkol	1 saat	12.	Ksilen	20 dakika
5.	%96 Alkol	1 saat	13.	Ksilen	20 dakika
6.	Absolü Alkol	1 saat	14.	Eriyik parafin	1 gece
7.	Absolü Alkol	1 saat	15.	Bloklama	
8.	Absolü Alkol	1 saat	16.	Kesit alma	

Tablo 3.2: Hematoksilen-eozin boyama tekniği

<u>Sıra</u>	<u>Yapılan İşlem</u>	<u>Süre</u>	<u>Sıra</u>	<u>Yapılan İşlem</u>	<u>Süre</u>
1.	Etüv (60°C)	1 saat	13	Akarsu	5 dakika
2.	Ksilen I	20 dakika	14	Eozin	3-5 dak.
3.	Ksilen II	20 dakika	15	Akarsu	5 dakika
4.	Ksilen III	20 dakika	16	%50 Alkol	10 dakika
5.	Absolu Alkol I	20 dakika	17	%70 Alkol	10 dakika
6.	Absolu Alkol II	20 dakika	18	%80 Alkol	10 dakika
7.	%96 Alkol	20 dakika	19	%96 Alkol	10 dakika
8.	%80 Alkol	20 dakika	20	Absolu Alkol I	10 dakika
9.	%70 Alkol	20 dakika	21	Absolu Alkol II	10 dakika
10.	%50 Alkol	20 dakika	22	Ksilen I	20 dakika
11.	Akarsu	5 dakika	23	Ksilen II	20 dakika
12.	Hematoksilen	5-8 dakika	24	Kapatma	

Tablo 3.3: Masson trikrom-anilin mavisi boyama tekniği

<u>Sıra</u>	<u>Yapılan İşlem</u>	<u>Süre</u>	<u>Sıra</u>	<u>Yapılan İşlem</u>	<u>Süre</u>
1	Etüv (60°C)	1 saat	16	Distile su	5 dakika
2	Ksilen I	20 dakika	17	Fosfomolibdik asit	5 dakika
3	Ksilen II	20 dakika	18	Anilin blue solüsyonu	2-5 dak
4	Ksilen III	20 dakika	19	Distile su	5 dakika
5	Absolu Alkol I	20 dakika	20	%1'lik asetik asit	2 dakika
6	Absolu Alkol II	20 dakika	21	Distile su	5 dakika
7	%96 Alkol	20 dakika	22	%50 Alkol	10 dakika
8	%70 Alkol	20 dakika	23	%70 Alkol	10 dakika
9	%50 Alkol	20 dakika	24	%96 Alkol	10 dakika
10	Akan su	5 dakika	25	Absolu Alkol I	10 dakika
11	Hematoksilen	5-8 dakika	26	Absolu Alkol II	10 dakika
12	Akan su	5 dakika	27	Ksilen I	20 dakika
13	Asit alkol	3-5 dakika	28	Ksilen II	20 dakika
14	Akan su	5 dakika	29	Kapatma	
15	Asit fuksin	5 dakika			

3.2. Seminifer tübül çapları (STÇ):

Testisteki hasarın bir diğer göstergesi olarak seminifer tübül çaplarının ölçümü de kullanıldı. Kesitlerde, Olympus BX51 mikroskobundaki Analysis LS Research programı kullanılarak seminifer tübül çapları ölçüldü ve ortalama tübül çapları hesaplandı. Seminifer tübül çapı ölçümü, her gruptan rastgele seçilmiş 10 farklı

preparattan 10'ar farklı tübül çapı 20X'lik objektifteki farklı alanlardan ölçülerek yapıldı.

3.3. Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru (JTBS): Her 4 gruptan rastgele 10 adet testis dokusu kesiti incelendi. Her grup için ayrı ayrı 100 adet tübül değerlendirilerek ortalama JTBS hesaplandı (Tablo 3.4). İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bu skorlamaya göre, hasarlanmaya neden olan herhangi bir olay sonrasında, tübülün içindeki hücrelerin dağılımı belli bir sıra takip ederek progresif bir şekilde kaybolur. JTBS, her gruptan 5 preparat ve her preparattan 5 adet tübül, toplamda her grup için 25 tübül aşağıda belirtilen ölçütlere göre derecelendirildi ve ortalama değerleri elde edildi. Değerlendirme ölçütleri şöyledi:

Tablo 3.4: Johnsen Testiküler Biyopsi Skorlaması

<u>Skor</u>	<u>Histolojik Bulgular</u>	<u>Skor</u>	<u>Histolojik Bulgular</u>
1.	Tübüler kesitte hiçbir hücre yoktur.	6.	Az sayıda (5/tübül) spermatid mevcuttur.
2.	Sadece Sertoli hücreleri vardır.	7.	Farklanma işareti olmaksızın fazla sayıda spermatid vardır.
3.	Germ hücreleri olarak sadece spermatogoniumlar vardır.	8.	Olgun spermatozoon olmaksızın geç spermatidler mevcuttur.
4.	Az sayıda (5/tübül) spermatosit vardır.	9.	Az sayıda (5/tübül) spermatozoa vardır.
5.	Fazla sayıda spermatosit mevcuttur.	10.	Fazla sayıda spermatozoonun görüldüğü tam spermatogenez mevcuttur.

3.4. İstatistiksel Analiz

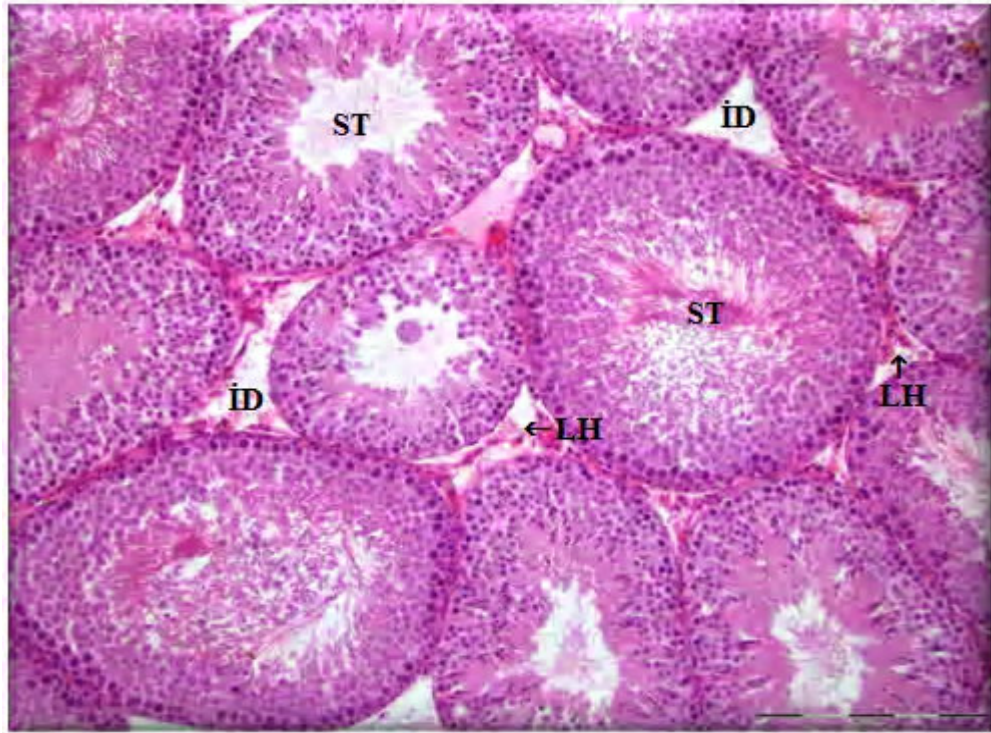
Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılım programında yapıldı. Seminifer tübül çap ölçümü ve Johnsen testiküler biyopsi skoru Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks yöntemi kullanıldı. İstatistiksel analiz $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

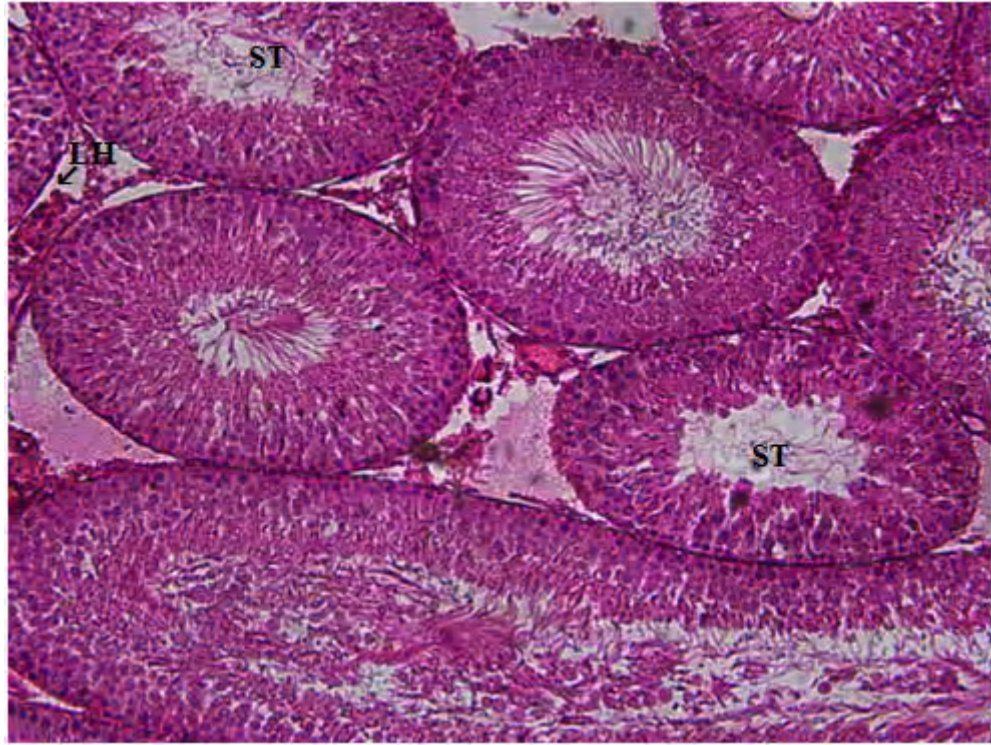
Çalışmamızda IR uygulanmış ve uygulanmamış karşı taraf (kontralateral) sıçan testisleri ışık mikroskobunda incelenerek değerlendirildi. Testis dokularında tübül çap ölçümü ve JTBS ile hücrelerin sayımı yapıldı, sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

4.1. KONTROL GRUBU

Normal laboratuvar şartlarında yaşatılan kontrol grubuna ait deney hayvanlarının testis doku kesitlerinde, seminifer tübül kontürleri, seminifer tübüllerin germinal epiteli ve interstisyel alanda yer alan Leydig hücrelerinin normal yapıda oldukları gözlemlendi (Şekil 4.1 ve 4.2). Seminifer epitelde, spermatogonyumlardan spermatozoonlara kadar spermatogenezin tüm evrelerindeki germ hücreleri gözlemlendi. Spermatogonyumlar bazal membrana komşu olarak yerleşik gözlemlendi. Primer spermatositler, büyük çekirdekleriyle seminifer tübüllerde bulunan en belirgin hücreler olarak gözlemlendi. Spermatidler lümene yakın bölgede gruplar halinde, açık renkli ve küçük çekirdekleriyle ayırt edilmekteydi. İnterstisyumda ise Leydig hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve kan damarları ayırt edilmekteydi. Leydig hücreleri eozinofilik stoplazmalı, çokgen biçimli ve büyük çekirdekli hücreler olarak gözlemlendi (Şekil 4.1 ve 4.2).



Şekil 4.1: Kontrol Grubu. Dıştan membrana propria ile desteklenmiş seminifer tübül (ST) epitelinde, spermatojenik hücreler, interstisyumda (İD) bağ dokusu ve Leydig hücreleri (LH) gözlenmekte. (HE, X20, bar 200 μ m).

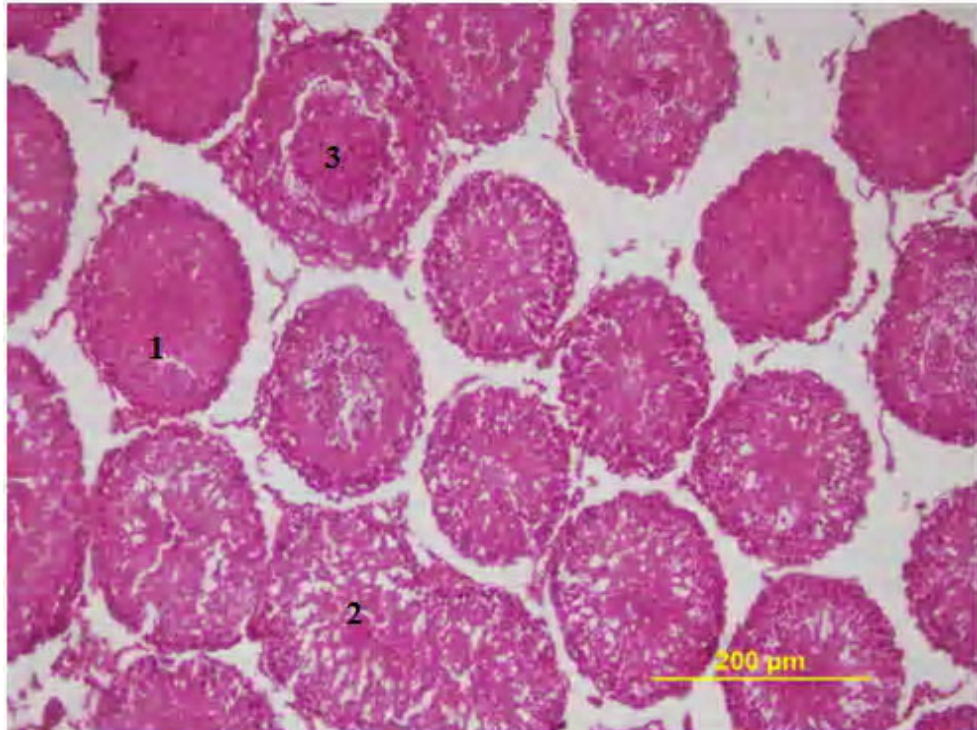


Şekil 4.2: Kontrol grubuna rat testis kesitinde seminifer tübüller (ST) içinde farklılaşma sürecinde spermatojenik hücreler ve interstisiyumda Leydig hücreleri (LH) gözlenmekte. (HE, X20, bar 200 μ m).

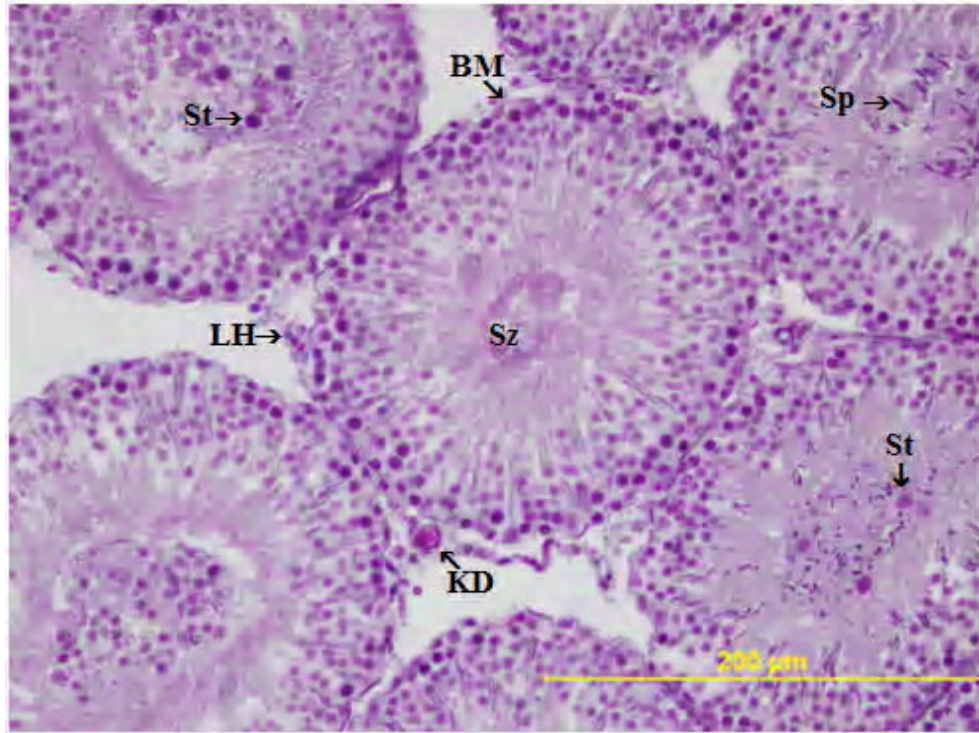
4.2.DEKSAMETAZON GRUBU

Yalnızca deksametazon uygulanan ratların ipsilateral ve kontralateral testis dokularında kontrol grubuna benzer olarak normal görünen çok az sayıda seminifer tübüllerin yanında, deksametazondan etkilenmiş çok sayıda seminifer tübüller bulunmaktaydı (Şekil 4.3 ve Şekil 4.5). İpsilateral testislerin seminifer tübüllerinde lümenlerin tamamı hücre dökülmesine bağlı olarak dolu görünmekte idi. Lümeninde spermatozoonların yanı sıra dökülmüş spermatidler ile spermatositler de gözlemlendi (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4). Tübüllerin bazal membranları katlantılı yapıda iken Spermatojenik hücrelerin arasında açılmalar vardı (Şekil 4.3,Şekil 4.4).

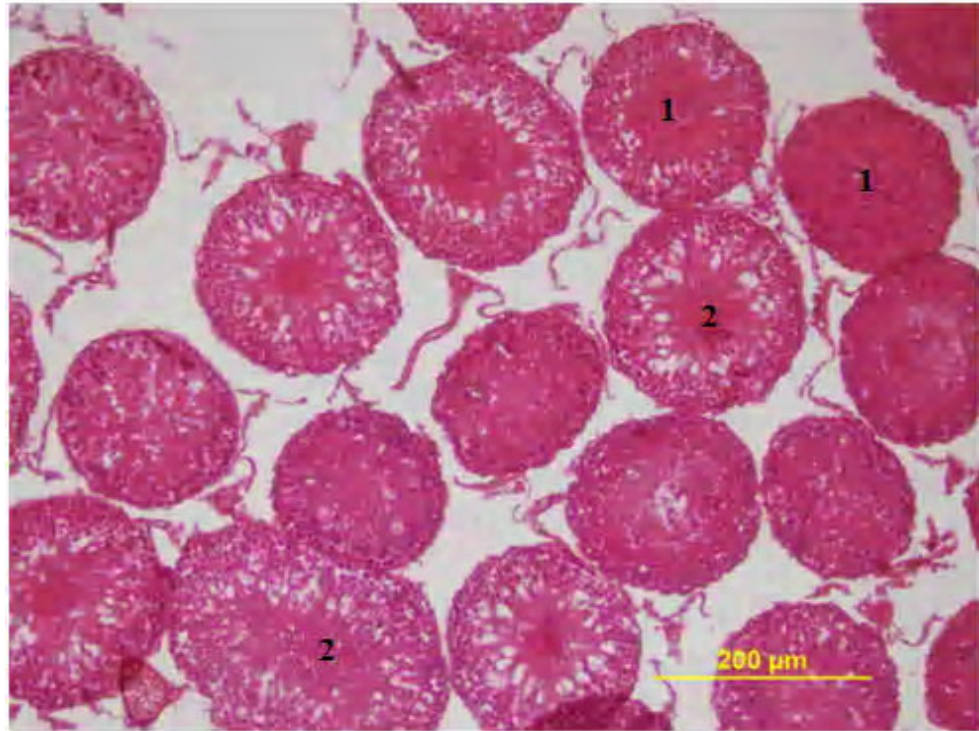
Deksametazon uygulanan grupta, karşı taraf testis kesitlerinde seminifer tübüllerin yapısının ipsilateral testis yapılarına benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 4.5 ve Şekil 4.6). Hem ipsilateral hem kontralateral testislerde, seminifer tübüllerde yerine göre, az sayıda spermatid gözlenirken bazı tübüllerde olgunlaşma aşamasında spermatidler ve az sayıda olgunlaşmış spermatozoonlar bulunmaktaydı. Ayrıca, interstisiyumdaki damarlarda konjesyon gözlemlendi ancak hemoraji tespit edilmedi (Şekil 4.4 ve Şekil 4.6).



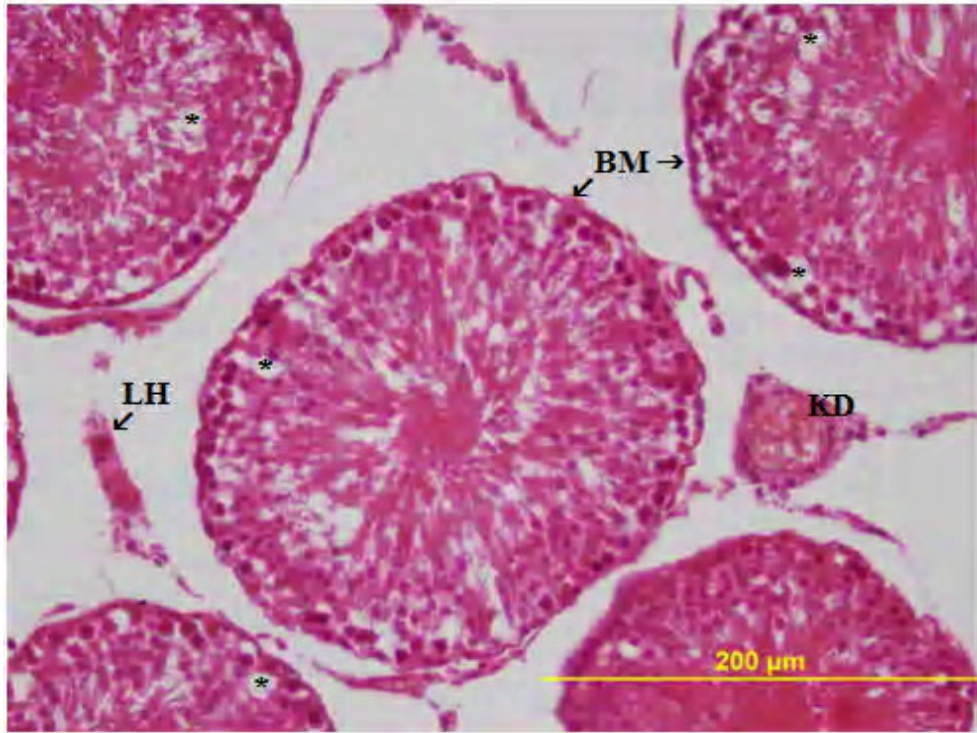
Şekil 4.3: Yalnızca deksametazon uygulanan ratların sağ testisinden alınmış kesit. Lümeni tamamen dolu, homojen görümlü (1), spermatojenik hücrelerde açıklıklar (2) ve farklı hücreler ile doldurulmuş (3) seminifer tübüller gözlenmekte (MT, X20, bar 200 µm).



Şekil 4.4: Yalnızca deksametazon uygulanan ratların ipsilateral testisinden alınmış kesitte kıvrıntılı bazal membran (BM) ile çevrelenmiş tübüllerde lümeneye dökülmüş spermatositler (St), spermatidler (Sp) ve olgun spermatozoonlar (Sz) gözlenmekte. KD: kan damarı (HE, X40, bar 200 µm).



Şekil 4.5: Yalnızca deksametazon uygulanan ratların kontralateral sol testisinden alınmış kesit. Lümeni tamamen dolu, homojen görümlü (1) ve spermatojenik hücrelerde açıklıklar (2) bulunan tübüller gözlenmekte (MT, X20, bar 200 µm).

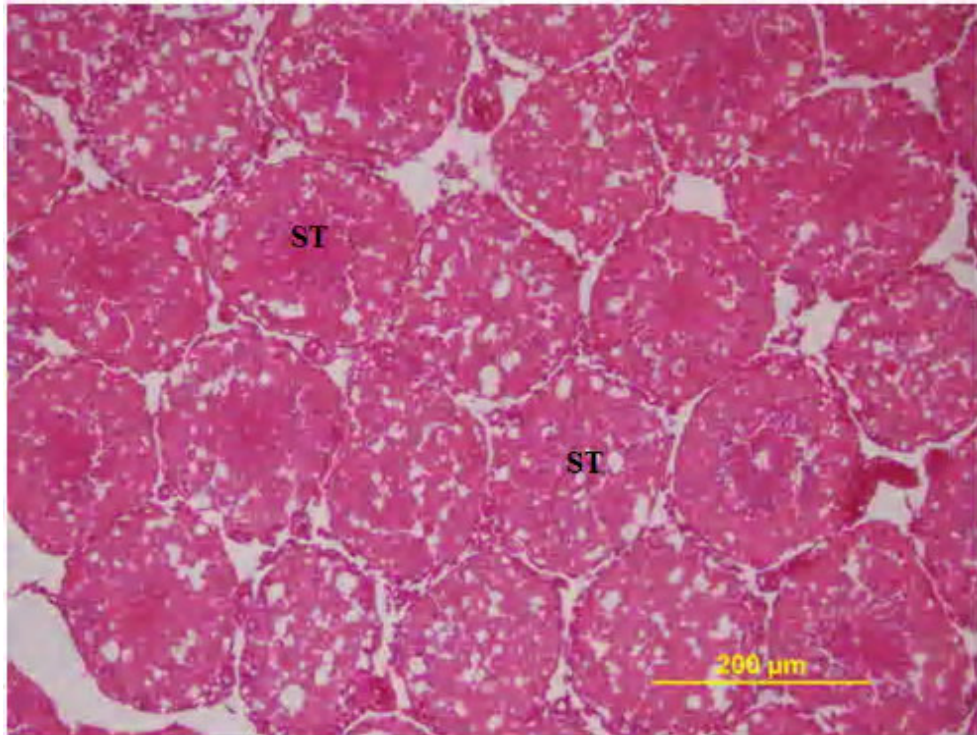


Şekil 4.6: Yalnız deksametazon uygulanan ratların kontralateral sol testisinden alınmış kesit. Damarda (KD) konjesyon ve spermatojenik hücrelerde açılmalar (*), düzensiz bazal membran (BM) ile bozulmuş tübül yapıları gözlenmekte (MT, X40, bar 200 µm).

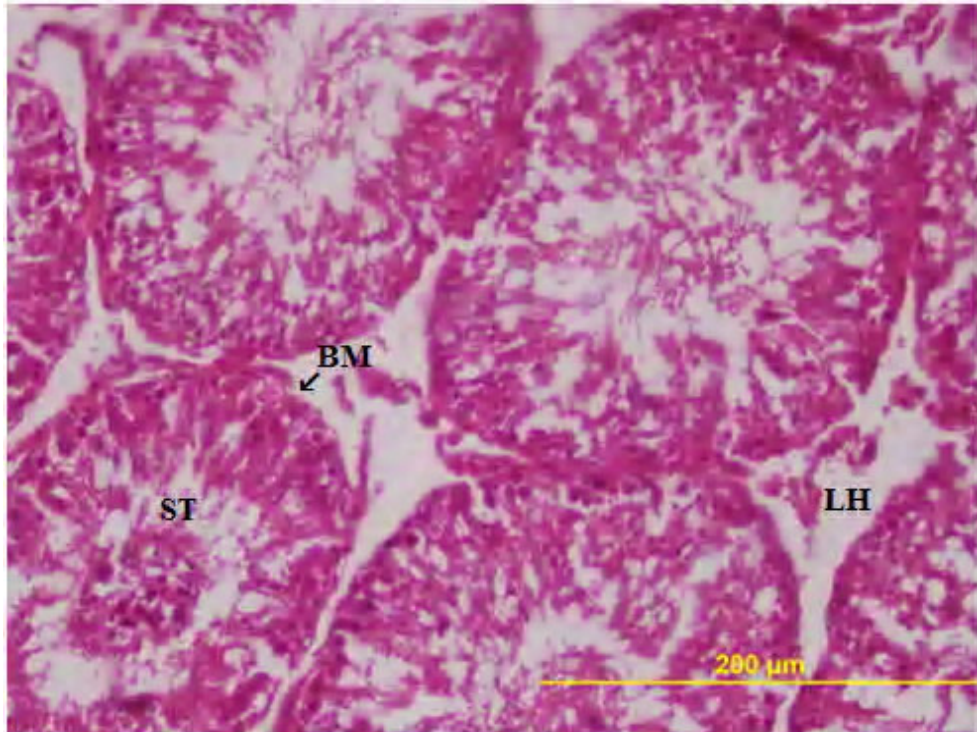
4.3.İSKEMİ-REPERFÜZYON GRUBU

Doksan dakika IR uygulanan ratların ipsilateral sağ testis dokularının seminifer tübüllerinde yoğun yapısal bozulma gözlemlendi. Bunlarda, seminifer tübül lümenleri hücre döküntüleri ile tamamen doldurulmuştu (Şekil 4.7). Bütün seminifer tübüllerde spermatogoniumlar gözlenirken bazı tübüllerde az, bazı tübüllerde daha fazla spermatositler gözlenmişti. Spermatojenik hücreler birbirinden ayrı yerleşim göstermekteydi. Lümeninde dökülmüş spermatositler, spermatidler ve çok az sayıda kuyruklarının varlığı ile ayırt edilebilen spermatozoonlar bulunmaktaydı. Ayrıca, bazal membranda düzensizlik ve damarlarda konjesyon da gözlemlendi (Şekil 4.8).

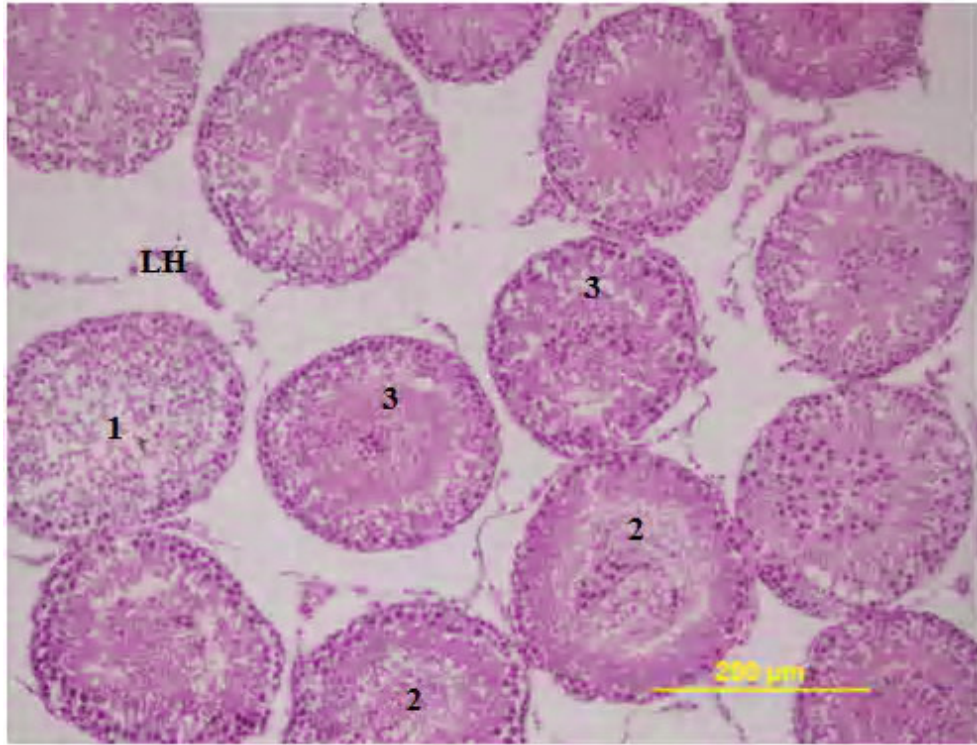
Kontralateral testis dokusunda hasar ipsilateral testislere göre daha azdı. Bazı tübüllerde spermatojenik hücreler tamamen dağılmış halde iken bazılarında spermatozoonlara ve spermatositlere bazılarında ise spermatidler de gözlenmişti. Birçok tübülde hücreler tübül lümenini doldurmuştu (Şekil 4.9 ve Şekil 4.10).



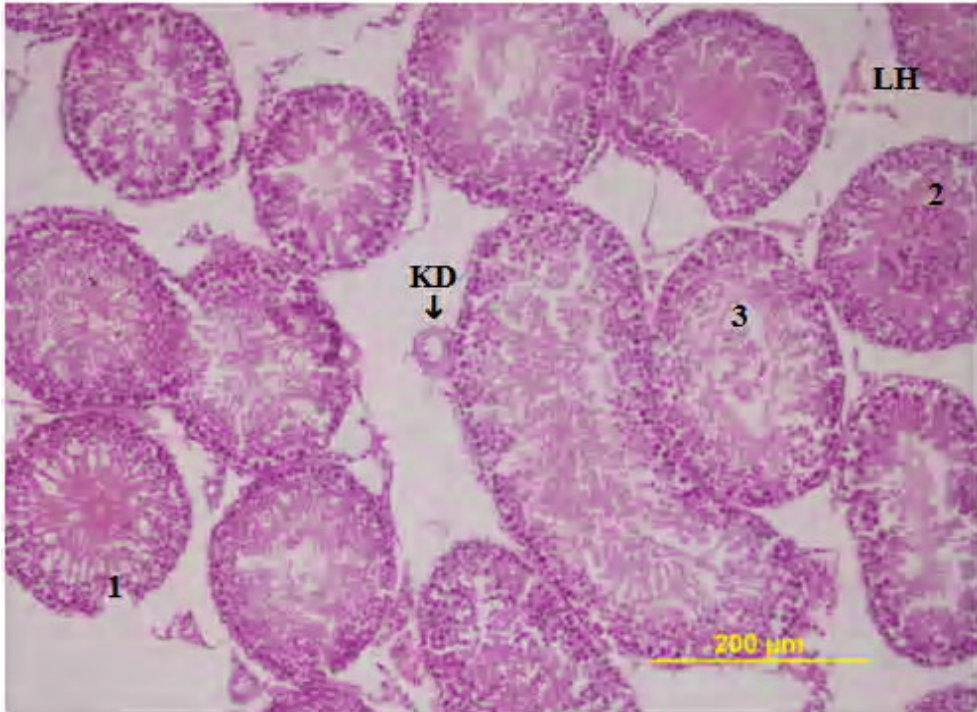
Şekil 4.7: 90 dk IR uygulanmış rat ipsilateral testisinde seminifer tübüller (ST). Tübüllerde tamamen doluluk, kan damarlarında konjesyon ve epitel hücrelerinde belirgin vakuol oluşumu gözlenmekte (MT, X20, bar 200 µm).



Şekil 4.8: 90 dk IR uygulanmış rat ipsilateral testisinde seminifer (ST) tübüllerinin bazal membranında (BM) düzensizlik, spermatojenik epitelde yoğun bozulma, hücrelerde açılmalar gözlenmekte. Tübüller esas olarak spermatogonial ve spermatositlerle doldurulmuş. LH: Leydig hücresi (HE, X40, bar 200 µm).



Şekil 4.9: IR uygulanmış sıçan kontralateral testisi. 1: bütünlüğü bozulmuş, 2: esas olarak spermatogonial ve spermatositler içeren ve 3: spermatogonial, spermatosit ve spermatid içeren tübüller. LH: Leydig hücresi (HE, X20, bar 200 μ m).



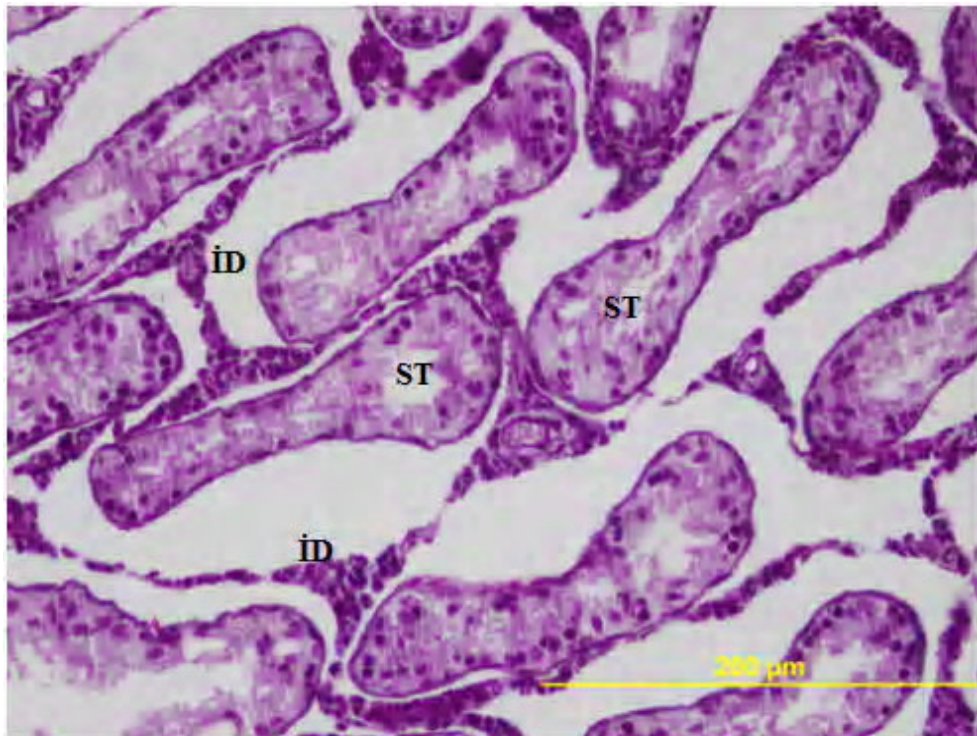
Şekil 4.10: IR uygulanmış sıçan kontralateral testisinde 1: nispeten normale yakın, 2: lümeni hücrelerle dolu ve 3: hücreler arası açılmış tübüller. LH: Leydig hücresi, KD: Kan damarı (HE, X20, bar 200 μ m).

4.4 IR + DEKSAMETAZON GRUBU

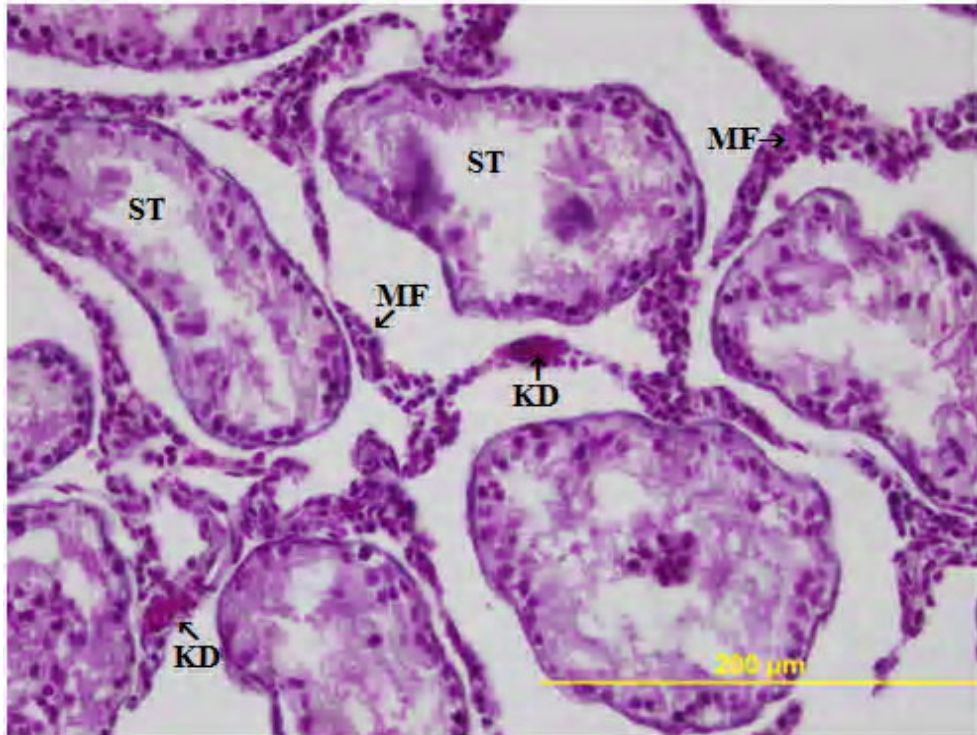
IR ile birlikte deksametazon uygulanan sıçanların ipsilateral testis dokuları karşılaştırıldığında, ipsilateral testislerdeki seminifer tübüllerin oldukça hasarlı olduğu, kontralateral testislerin seminifer tübüllerinin ise nispeten daha iyi korunmuş olduğu gözlemlendi.

İpsilateral testislerde, seminifer tübüllerde büzüşme, atrofi ve şekil kaybı, spermatojenik hücre sayısında belirgin bir azalma, tübüllerinde esas olarak Sertoli hücreleri olduğu düşünülen hücreler, spermatogoniumlar ve çok az sayıda spermatositlerden oluştuğu gözlemlendi. Ayrıca, interstisyumda mononükleer fagositik sistem hücreleri yer almaktaydı (Şekil 4.11 ve Şekil 4.12).

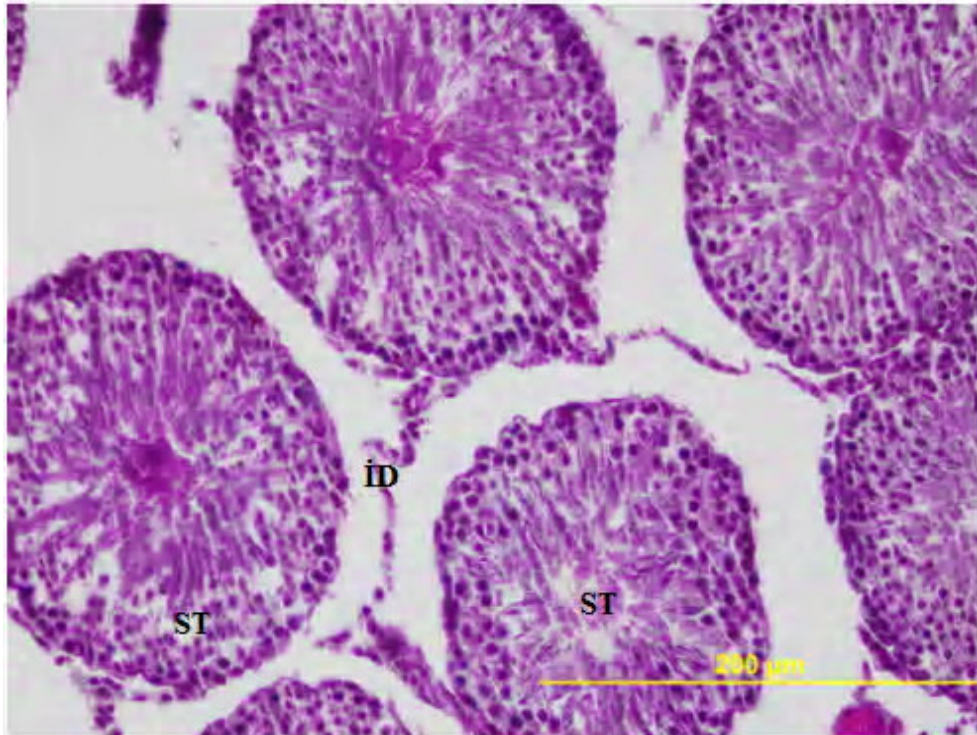
Kontralateral testis dokularında seminifer tübülde hücre kaybı, çoğunlukla spermatogonial ve Sertoli hücreleri ile spermatositlerden ve çok az spermatitten oluşan düzensiz epitel yapısı, hücrelerde açılma ve interstisiyel dokudaki damarlarda konjesyon gözlemlendi (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14).



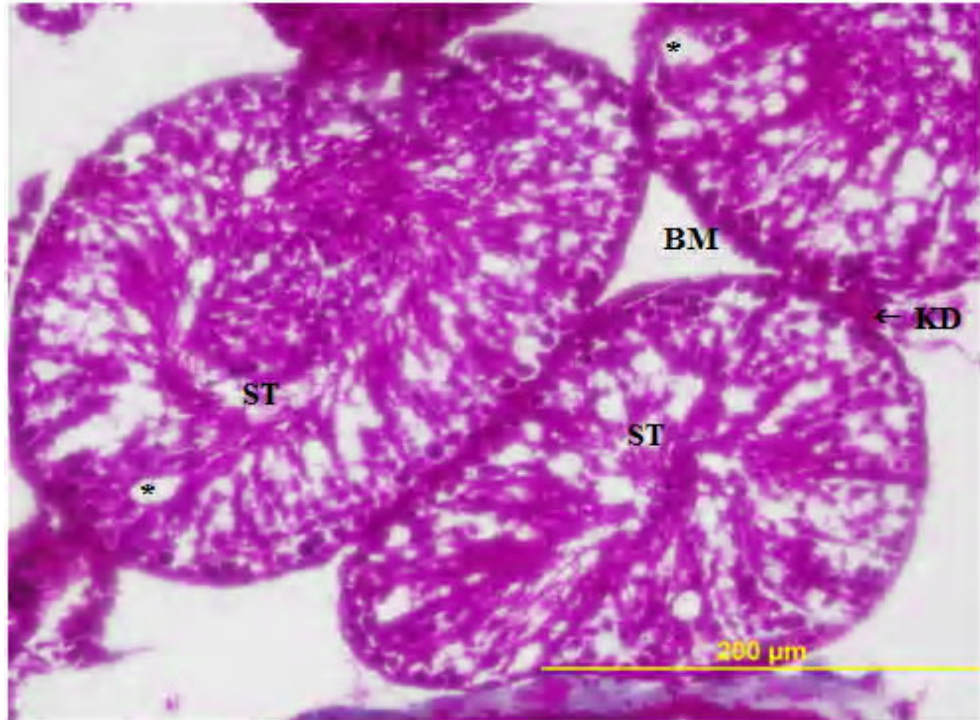
Şekil 4.11: IR+deksametazon uygulanmış sıçanların ipsilateral testisinde seminifer tübüller (ST) ve interstisyumu (İD) oluşturan hücreler (HE, X20, bar 200 µm).



Şekil 4.12: IR+deksametazon uygulanmış sıçanların ipsilateral testisi. Seminifer tübüllerde (ST) organizasyon bozukluğu, germinal epitelde hücresel azalma ve interstisiyel bölgede mononuklear fagositik sisteme ait hücreler (MF) gözlenmekte. KD: kan damarı (HE, X40, bar 200 µm).



Şekil 4.13: IR+deksametazon uygulanmış sıçanların kontralateral testisi. Seminifer tübül (ST) ve epitelde organizasyon bozukluğu, spermatojenik hücrelerde azalma ve hücreler arasında boşluklar gözlenmekte. İD: İnterstisiyel doku (MT, X40, bar 200 µm).



Şekil 4.14: IR+deksametazon uygulanmış sıçan kontralateral testisi. Seminifer tübüllerin (ST) germinal epitelinde düzensizlik ve epitel hücrelerinde boşluklar (*) ve kan damarlarında (KD) konjesyon gözlenmekte, BM: bazal membran (HE, X40, bar 200 μ m).

4.5.SEMİNİFER TÜBÜL ÇAPLARI ÖLÇÜM SONUÇLARI

Seminifer tübül çapları açısından testisler değerlendirildiğinde (Tablo 4.1), deksametazon grubu ve IR grubunun seminifer tübül çapları kontrol grubuna göre düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. IR ve deksametazonun beraber uygulandığı grubun seminifer tübül çapları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sayısal olarak oldukça düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 4.1: Seminifer tübül çapı ölçüm sonuçları. ($p<0,05$)

Group	N	Median	25%	75%
KONTROL	25	308.953	282.648	345.947
DEX	25	248.943	220.988	265.857
İSKEMİ	25	228.280	213.216	240.048
İSKEMİ-DEX	25	214.280	149.227	222.342

4.6.JOHNSEN TESTİKÜLER BİYOPSİ SKORU SONUÇLARI

Johnsen testiküler biyopsi sonuçları (JTBS) Tablo 4.2’ de verilmiştir. Seminifer tübüllerdeki germinal epitelin değerlendirildiği JTBS’ye göre, deksametazon uygulanan gruba kontrol grubu arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi. IR uygulanan grubun biyopsi skoru kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı. IR grubu ve iskemiyle birlikte deksametazon uygulanan grup birbirine yakın sonuç verdi.

Tablo 4.2: Johnsen testiküler biyopsi sonuçları (p<0,05)

Group	N	Median	25%	75%
KONTROL	25	8.000	8.000	9.000
DEX	25	7.000	6.000	7.000
İSKEMİ	25	3.000	3.000	4.000
İSKEMİ-DEX	25	3.000	2.000	4.000

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İskemi, dokunun oksijene ve yaşam için gerekli diğer maddelere olan ihtiyacı ile karşılanması arasındaki dengesizlik halidir (33,36). Oksijen yetersizliği olarak tanımlanan hipoksi, hücre hasarı ve ölümün en sık nedenlerinden biridir. Hipokside, aerobik solunum aksar ve mitokondrideki oksidatif fosforilasyon engellenir. ATP üretimi ve ATPaz aktivitesi azalır. Sonuçta, aktif sodyum pompası yetersizliği ve hücre içinde sodyum birikimi ve hücre dışına potasyum atılımı gerçekleşir. Ardından hücre içine su girer ve hücre sel şişme meydana gelir (33,34). Hipoksi devam ederse, mitokondri fonksiyonları yavaşlar ve şişer, endoplazmik retikulum sisternaları genişler. Buraya kadar olan olaylar geri dönebilir değişikliklerdir. İskemi daha da devam ederse, geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi başlar. Geri dönüşümsüz hasar genel olarak ilk 20-60 dakika içinde oluşur (34).

Testis iskemisi genellikle 10-30 yaş grubu hastalarda torsiyona bağlı olarak gelişir. İnguinal herniorafi sonrası testis atrofisinin gelişimi her yaştaki erkekte görülebilecek bir sekeldir (51). Testis torsiyonu insidansı 25 yaşındaki erkeklerde 1/4000 olarak tahmin edilmiştir (52). Bu durum, genelde inguinal kanalın yanlış düzeltilmesi veya cerrahi işlem sırasında oluşan enfeksiyonlar nedeniyle gelişen spermatik kordon trombozuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (51). Toplam 6500 hastada yapılan bir değerlendirmede, inguinal hernioplasti ameliyatında trombozun, kordonda meydana gelen cerrahi travmaya bağlı olduğu saptanmıştır (53). Bu nedenle, insandaki testis torsiyonunu taklit etmek için yetişkin erkek sıçanlarda IR modelini kullandık. İskemik testis durumlarında cerrahi işlemin hızlı bir şekilde yapılmasına rağmen, testis

torsiyondan muzdarip erkeklerin yaklaşık % 25'i yetişkin tipi kısırılık gösterebilmektedir (51). Bu nedenle, cerrahi onarıma ek olarak tedavi işlemlerinin normal testis fonksiyonunun yeniden kazanılmasının klinik olarak önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Testiküler torsiyonun uzun dönem istenmeyen yan etkilerinden en önemlisi infertilitedir (52). Bu nedenle, testiküler torsiyon ve IR üzerine klinik ve deneysel çok sayıda çalışma yapılmıştır. Klinik çalışmalarda, fertilite bozukluğunun iskeminin derecesine ve karşı taraf testisteki hasara bağlı olduğu belirtilmektedir (54,6). Bu nedenle IR modelinde biz karşı taraf testiste oluşabilecek hasarları da incelemek istedik.

Testiküler torsiyonlu sıçan çalışmalarında detorsiyon sonrası leydig ve sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının korunmasına ve kan akımının geri dönmesine karşın spermatogenezde bozukluk meydana geldiği belirtilmiştir (54,55,56). Bu durumun testiküler torsiyonun cerrahi tedavisi sonrasında devam eden spermatogenezdeki bozukluğun nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (57).

Bu çalışmada, 90 dakika IR uygulanan grupta, seminifer tübüllerde yoğun yapısal hasar gözlemlendi. Tüm seminifer tübüllerde spermatogoniumlar normal görünümde iken spermatosit sayısının tübüllere göre değişken olmakla birlikte azalma eğilimi gözlemlenmişti. Genel olarak spermatojenik hücrelerde sayıca bir azalma mevcuttu. Ayrıca, IR'ın germ hücresi apoptozisi üzerine yapılan çalışmalarda, IR'den sonra germ hücresi kaybının apoptozise bağlı olduğu gösterilmiştir (13, 58, 59, 60). Benzer şekilde, bir saat 720 °'lik testis torsiyonunun sıçan iskemik testisinde spermatogenezin bozulduğu ve apoptozisin oluşturduğu bilinmektedir (13,56). İnsanlarda, iskeminin testis torsiyonundan 4 saat sonra oluşabildiği bildiren ve bunu taklit eden bir çalışmada germ hücre apoptozunun testiküler reperfüzyon başlamasından 24 saat sonra en yüksek seviyede olduğu belirtilmiştir (59). Bu çalışmada, germ hücrelerinde IR'dan sonra azalma görülmesini belirtilen çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Yapılan çalışmalarda iskemik testiste germ hücre apoptozisinin uyarımının özellikle artmış lökosit artışı (60) ve reaktif oksijen türevlerinin üretimi ile (13, 59) ilişkili olduğu belirtilmiştir.

İskeminin hasar oluşturma mekanizmaları değişik çalışmalarda açıklanmaya çalışılmıştır. İskemi sonrasında damar endotelinin hasar görmesi ile nötrofil ve trombosit aktivasyonu meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra, iskemik alanda ortaya çıkan kemotaktik faktörlerden kompleman 3a ve kompleman 5a nötrofillerin bölgeye

göç etmesine neden olmaktadır. IR alanına gelen nötrofiller, bu bölgede SOR üretir. Ortaya çıkan SOR antiproteazları inaktive eder. Sonuçta, lizozomlardan proteolitik enzimler salınarak hasar oluşur. Ayrıca nötrofiller de uyarılmaları sonucunda esnek yapılarını kaybederek mikrosirkülasyonda kalır ve embolizasyona neden olurlar (34,35).

Aynı zamanda IR sırasında, özellikle SOR tarafından sodyum-potasyum pompasının bozulmasıyla artan hücre içi sodyum Ca^{+2} , y1 daha da artırır. Dışarıdan Ca^{+2} girişinin yanı sıra, endoplazmik retikulum da IR hasarına bağlı membran zedelenmesi sonucu içerdiği Ca^{+2} , y1 sitoplazmaya bırakır. Normal koşullarda hücre için yararlı olan Ca^{+2} , nın reperfüzyon sonrasında hücre içinde aşırı miktarda birikmesi sonucu ortaya çıkan hasara kalsiyum paradoksu denilmektedir. Hücrede litik ödevi olan birçok enzimin Ca^{+2} tarafından aktive edilmesiyle hücre yıkımı başlar. Membran fosfolipidlerinin, aktive olan fosfolipaz tarafından parçalanması sonucu ise hücre bütünlüğü bozulur (36).

96 saat IR'dan sonra karşı taraf testiste germ hücre apoptozunda artış olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada testiküler iskeminin germ hücrelerinde bozulmaya ve spermatogenez dejenerasyonuna neden olduğunu ancak testiküler IR'ın karşı taraf testiste histolojik hasar üretmediğini belirtmişlerdir (58). Benzer şekilde, Lysiak ve arkadaşları (59) ile Turner ve arkadaşları (13) deneysel torsiyondan sonra karşı tarafta hiçbir hasarın oluşmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, karşı taraf testiste testiküler hasar mevcuttu ancak IR uygulanan testise göre daha azdı. Kontrollere göre daha az sayıda olmakla birlikte seminifer tübüllerde spermatojenik hücreler gözlenmekte idi. Germ hücre sayılarında azalma belirtilen çalışmaların sonuçları ile uyumluluk gösterirken bizde testiküler hasarın bulunması bir farklılığı ortaya koymaktadır. Bunun nedeni de çalışmaların yöntem farklılığından kaynaklanabilir. Mogilner ve arkadaşları (59) germ hücre tabakalarının sayısında azalma gözlenen normal seminifer tübül yapısı ile ilgili bulgularına dayanarak, spermatogenezin IR'dan dolaylı olarak etkilenebildiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, karşı taraf testiste germ hücre apoptozunun IR'den sonra arttığı gösterilmiştir (15, 59). Bizim bulgularımıza benzer olarak, bu çalışmalardan elde edilen germ hücre sayısında azalmanın nedeni olarak IR'den sonra, karşı taraf testiste önemli ölçüde artmış olan germ hücre apoptozu gösterilebilir. İskemik testisteki uyarılan hücre ölümü yanında karşı taraf testiste de germ hücre apoptozundaki artış, her iki testisin germ hücre miktarında önemli ölçüde azalmaya yol açmış olması doğurganlık kaybına neden olabilecektir (59).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, testis torsiyonu sonrası orşiektomi ile birlikte antilenfosit globulinlerin verilip splenektominin yapılması karşı taraf testiste hasar oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Bu durum karşı taraf testisin etkilenmesinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir (61). Başka bir deneysel çalışmada ise, steroidler, azathioprine veya siklosporin gibi immünosupresanlar kullanılarak karşı taraf testisin korunduğu gösterilmiştir (62). Rodriguez ve ark. (63) ise deneysel çalışmalarında karşı taraf testiste germ hücrelerinde apoptozis ile birlikte seminifer tübüllerde fokal hasar tespit etmişler ve bunun hücrel ve/veya humoral immünite ile oluştuğunu belirtmişlerdir. Testis iskemi reperfüzyonunda, apoptozis baskın olarak spermatositlerde, erken ve geç spermatidlerde ve sertoli hücrelerinde olur. Buna karşın, spermatogonia, peritübüler konnektif doku hücreleri (fibroblast, miyofibroblast) ve endotelyal hücreler nadiren apoptozise giderler. Leydig hücreleri ise spermatositlere göre daha az etkilenirler (64).

Testis immünolojik olarak ayrıcalıklı bir alandır ve kan-testis bariyeri ile korunmaktadır. İskemik hasar bu bariyeri bozarak testisten antijenik materyalin immün sistemi uyarmasına yol açar. Bu şekilde oluşan oto-antikorlar ise sağlam olan karşı taraf testise saldırarak testisin fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilmektedir. Birçok deneysel çalışma bu fikri desteklese de insanlarda bu mekanizmanın geçerliliği bilinmemektedir. Testis torsiyonunda karşı taraf testisin fonksiyonlarında bozulma tespit edilmesi birçok araştırmanın ana konusu haline gelmiştir. Bu durum ile ilgili birçok mekanizma öne sürüldüyse de en çok immünolojik mekanizma, gizli intermittan torsiyonların varlığı, konjenital displazi ve refleks vazokonstriksiyon mekanizmaları kabul görmüştür. Testiküler inflamasyon bölgesinde SOR ürünlerinin yanı sıra başlıca NO ve peroksinitrit olmak üzere RNS türevleri de oluşur (65). Yapılan çalışmalarda NO'nin testiküler I/R hasarında önemli bir rolü olduğu belirtilmesine karşın bu rolün ne olduğu belirsizdir (66, 67). Yüksek konsantrasyonlardaki NO oksijen veya süperoksit molekülü ile etkileşime girerek DNA deaminasyonu, oksidasyon veya nitrasyonuna yol açar (66). Buna karşın, yapılan bazı çalışmalarda NO miktarının iskemi safhasında biraz artarken reperfüzyon safhasında azaldığını ortaya koymuştur (66, 68). Dahası, Can ve ark. (69) NO seviyesinin hem iskemi hem reperfüzyon safhasında azaldığını rapor etmişlerdir.

Vücuttaki hemen hemen her doku üzerinde belirgin etkileri bulunan glukokortikoidler bağışıklık sistemi ile fizyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kortikosteroidlerin anti-enflamatuar etkinliği çok sayıda sitokin, enzim ve iltihabi araçların sentezinin inhibisyonları ile açıklanmaktadır. Çeşitli deneysel modeller ile yapılan çalışmalarda birçok organ ve dokulardaki IR üzerine glukokortikoidlerin olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. Deksametazonun ön uygulamasının reperfüzyona bağlı aritmilerin oluşumunu anlamlı şekilde azalttığı ve miyokardiyal IR'den hemen sonra kalbin toparlanmasını sağladığı gösterilmiştir (70). Glukokortikoidlerin bu olumlu etkilerinin temel mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Yaygın kabul, glukokortikoid hormonların polimorfonükleer nötrofillerde oluşan oksijen-kökenli serbest radikallerin üretiminin baskılanması (60); çeşitli pro-enflamatuar araçların dokulardaki seviyelerinin azaltılması (71); hücreler arası adezyon molekülü-1 ve nötrofil infiltrasyonunun zayıflatılması (72), ödem oluşumu ve lökosit infiltrasyonunu azaltılması ile reperfüzyon hasarını azalttığıdır.

Testis fizyolojisi ve patolojisinde hücre çoğalması ve programlı hücre ölümünün önemli işlev gördüğü bilinmektedir. Çeşitli deneysel çalışmaların sonuçları, testiste apoptozun normal spermatogenezde önemli olduğu düşünülmektedir (10, 5). Ancak, testiküler IR'dan sonra germ hücre çoğalması ve apoptoz üzerindeki glukokortikoidlerin etkisi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Birkaç deneysel çalışmada testiküler IR üzerine glukokortikoid hormonların etkisi incelenmiştir. Yazawa ve arkadaşları (60) testiküler IR'den sonra iskemik testiste germ hücre apoptozu üzerine deksametazonun etkisini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar, deksametazonun intravenöz verilmesinin iskemik testiste germ hücre apoptozisini azalttığını göstermişlerdir. Ancak, Mogilner ve arkadaşları (58) IR'dan 96 saat sonra deksametazon verilmesinin hem iskemik ve hem kontralateral testiste germ hücre apoptozunu etkileyip etkilemediğini incelemişler, sonuçta testiküler iskeminin germ hücrelerinde bozulmaya ve spermatogenez dejenerasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada, kontrol grubundaki spermatogenez üzerine deksametazon verilmesinin etkisi olmadığı, iskemik testiste ise, deksametazonun IR'ın neden olduğu hasara karşı koruyucu bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Bu şekilde, IR'ın testiste oluşturduğu hasar üzerine deksametazonun koruyucu etkisi ile ilgili araştırmaların sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır. Bu nedenle, biz çalışmamızda testiküler IR ile oluşan hasar üzerine deksametazonun etkilerini incelemek istedik. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, IR

uygulanmayan ve deksametazon verilen hayvanların testisinde, deksametazonun az da olsa hasar oluşturduğu ve germ hücre sayısını düşürdüğü gözlemlendi. Ayrıca, çalışmamızın tüm gruplarında seminifer tübül çapları arasında farklılıkların anlamlı olduğu görüldü. Deney grupları arasında tübül çaplarındaki azalmanın germ hücre sayısındaki azalmaya bağlayabiliriz. Benzer şekilde, Johnsen testiküler biyopsi sonuçları da bu azalmayı gösteren diğer sonuçlarımızdır. Aynı şekilde, germinal epitel hücrelerin ortalama kat sayısı ve Johnsen kriterleri yalancı operasyona uğrayan hayvanlarınkı ile karşılaştırıldığında iskemik testiste önemli ölçüde azalmıştır (58).

Sonuç olarak, çalışmamızda kontrol grubunda seminifer tübülleri germinal epitel, Leydig hücreleri ve bazal membranı normal gözlemledik. Testiküler IR uygulanan hayvanların testis dokularında çok ciddi histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişimler ipsilateral ve kontralateral testis dokusunda belirgin olarak tespit edilmiştir. Bu hasara karşı deksametazonun tedavi edici bir özelliği yoktur. IR sonrası, ipsilateral ve kontralateral testise deksametazonun etki mekanizmasını anlamak için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Cabeza J, Motilva V, Martin MJ, De la Lastra CA. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats. *Life Sci* 2001; 68: 1405-1415.
2. Slavikova H, Lojek A, Hamar J, Duskova M, Kubala L. Total antioxidant capacity of serum increased in early but not late period after intestinal ischemia in rats. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 9-18.
3. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. *J Neurol Sci* 2000; 7: 1984-2000.
4. Liu TZ, Stern A. Assessment of the role oxidative stress in human diseases. *J Biomed Lab Sci* 1998; 10: 12-28.
5. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 219 – 225.
6. Bartke A. Apoptosis of male germ cells, a generalized or cell typespecific phenomenon. *Endocrinology* 1995; 136: 3–4.
7. Kimura M, Itoh N, Takagi S, Sasao T, Takahashi A, Masumori N, et al. Balance of apoptosis and proliferation of germ cells related to spermatogenesis in aged men. *J Androl* 2003; 24: 185–191.
8. Tomomasa H, Adachi Y, Oshio S, Umeda T, Irie H, Ishikawa H. Germ cell apoptosis in undescended testis: the origin of its impaired spermatogenesis in the TS inbred rat. *Urology* 2002; 168: 343–347.

9. Barqawi A, Caruso A, Meacham RB. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat. *J Urol* 2004; 171: 501–503.
10. Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G. Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. *J Urol* 1980; 124: 375– 378.
11. Tamura Y, Okinaga H, Takami H. Glucocorticoid-induced osteoporosis; *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004; 58: 500-504.
12. Sukhotnik I, Miselevich I, Lurie M, Nativ O, Coran AG, Mogilner JG. The time relationship between ipsilateral testicular ischemi are perfusion and germ cell apoptosis in the contralateral testis in rat. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 512–516.
13. Oh SJ, Kwak C, Baek M, Kim CS, Kim KS, Choi H. Histologic and molecular changes in the ipsilateral and contralateral epididymides of the rat in response to unilateral testicular torsion followed by detorsion. *Fertil Steril* 2004; 81: 882–887.
14. Rhen, T. and Cidlowski, J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N. Engl J Med* 2005; 353: 1711–172313.
15. Turner TT, Tung KS, Tomomasa H, Wilson LW. Acute testicular ischemia results in germ cellspecific apoptosis in the rat. *Biol Reprod* 1997; 57: 1267–1274.
16. Özdamar S, Sorkun H. Genel Embriyoloji, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri, 4.
17. Kuran O. Sistematik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983: 512-514.
18. Pettersson S, Soderholm B, Persson JE, et al. Testicular blood flow in man measured with versus occlusion plethysmography and xenon-133. *Scand J Urol Nephrol* 1973; 7: 115-119.
19. Jarow JP. Intratesticular arterial anatomy. *J Androl* 1990; 11: 55-59.
20. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust New Zeal J Surg* 1959; 29: 92-106.
21. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: Evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril* 1992; 57: 174-177.

22. Snell RS. Clinical anatomy. 3rd ed. Boston: Brown and Company, 1986: 168-175.
23. Steinberger E, Tjioe DY. Spermatogenesis in rat testes after experimental ischemia. Fertil Steril. 1969; 20: 639-649.
24. Abraham L. Demir R. Üreme Sistemi. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. 1. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 531-532.
25. Şeftalioğlu A. Genel ve özel insan embriyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Feryal Matbaası, 1998: 346-350.
26. Moore KL. The Developing human. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co, 1988: 262-267.
27. Sadler TW (Çeviri: AC. Başaklar). Langman's Medikal Embriyoloji. 7. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1996: 274-275.
28. Petorak İ. Medikal embriyoloji. İstanbul Beta Basım Dağıtım A.Ş., 1986: 220-223.
29. Silber SJ. Microsurgical aspects of varicocele. Fertil Steril. 1979; 31: 230-232.
30. Rozanski TA, Bloom DA. The undescended testis. Theory and management. Urol Clin North Am 1995; 22: 107-108.
31. Junqueira L.C, Carneiro J. (Çeviri Editörü: Aytekin Y., Solakoğlu S.), Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2006; 431-438.
32. Junqueira L.C, Carneiro J. (Çeviri Editörü: Aytekin Y., Solakoğlu S.), Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2006; 441-442.
33. Mitchell RN, Cotran RS (Çeviri: U. Çevikbaş). Hücre zedelenmesi, ölümü ve adaptasyonu. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.). Temel patoloji'de. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi (WB Saunders Co. izniyle); 2000. 3-24.
34. <http://med.ege.edu.tr/~saitsen/ogrenci/hucre.html> erişim tarihi 10.05.2011.
35. Türkyılmaz Z. Karaciğer iskemi-reperfüzyon zedelenmesinde pentoksifilin, dimetilsülfoksit ve eksojen melatoninin koruyucu etkilerinin karşılaştırılması (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2003.

36. Taşkiran A. Koroner by-pass yapılan olgularda lipid hidroperoksit, antioksidan kapasite ve oksidan strese duyarlılık (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2002.
37. Gonzalez-Flecha BS, Cutrin J, Boveris A. Time course and mechanism of oxidative stress and tissue damage in rat liver subjected to in vivo ischemia-reperfusion. *J Clin Invest* 1993; 91: 456-464.
38. Yamato M, Egashira T, Utsumi H. Application of in vivo ESR spectroscopy to measurement of cerebrovascular ROS generation in stroke. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 1619-1631.
39. Cutrin JC, Boveris A, Zingaro B, Corvetti G, Poli G. In situ determination by surface chemiluminescence of temporal relationships between evolving warm ischemia-reperfusion injury in rat liver and phagocyte activation and recruitment. *Hepatology* 2000; 31: 622-632.
40. Moon C, Ahn M, Kim S, Yasuzumi F and Shin T. Increased expression of both constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in the delayed phase of acute experimental testicular torsion. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 453-456.
41. Shiraishi K, Naito K, Yoshida K. Nitric oxide promotes germ cell necrosis in the delayed phase after experimental testicular torsion of rat. *Biol Reprod* 2001; 65: 514-521.
42. Zini A, Abitbol J, Girardi SK, Schulsinger D, Goldstein M, Schlegel PN. Germ cell apoptosis and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression following ischemia-reperfusion injury to testis. *Arch Androl* 1998; 41: 57-65.
43. Majima H, Oberley TD, Furukawa K, Mattson MP, Yen HC, Szveda LI, Clair D. Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals primary mechanism for alkaline-induced cell death. *J Biol Chem* 1998; 273: 8217-8224.
44. Lledias F, Rangel P, Hansberg W. Oxidation of catalase by singlet oxygen. *J Biol Chem* 1998; 273: 1630-1637.
45. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman's &*

- Gildman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill. 1996: 1459-1485.
46. Wilder RL. Corticosteroids. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997: 731-760.
 47. Kayaalp O: Tibbi Farmakoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1997:2428-2484
 48. Kirwan JR. Systemic corticosteroids in rheumatology. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby-Year Book. 1994: 1-6.
 49. Behrens TW, Goodwin JS, Glucocorticoids. In: McCarty DJ, ed. Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology. 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991:604-621.
 50. Masferrer JL, Reddy ST, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P, Gilbert RS, Herschman HR. In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase- 2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270:1340-1344.
 51. Krarup T. The testes after torsion. Br J Urol 1978; 50: 43-46.
 52. Barada JH, Weingarten JL, Cromie WJ: Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. J Urol 1989; 142: 746-748.
 53. Mogilner JG, Lurie M, Coran AG, Nativ O, Shiloni E, Sukhotnik I: Effect of diclofenac on germ cell apoptosis following testicular ischemia-reperfusion injury in a rat. Pediatr Surg Int 2006; 22: 99-105.
 54. Baker LA, Turner TT. Leyding cell function after experimental testicular torsion despite loss of spermatogenesis. J Androl 1995; 16: 12-17.
 55. Turner TT, Tung KS, Tomomasa H, Wilson LW: Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. Biol Reprod 1997; 57: 1267-1274.
 56. Turner TT, Brown KJ: Spermatoc cord torsion: Loss of spermatogenesis despite return of blood flow. Biol Reprod 1993; 49: 401-407.
 57. Prillman HM, Turner TT: Rescue of testicular function after acute experimental torsion. J Urol 1997; 157: 340-345.

58. Mogilner JG, Elenberg Y, Lurie M, et al. M.D. Effect of dexamethasone on germ cell apoptosis in the contralateral testis after testicular ischemia-reperfusion injury in the rat. *Fertility and Sterility* 2006; 85: 1111-1117.
59. Lysiak JJ, Nguyen QA, Turner TT. Peptide and nonpeptide reactive oxygen scavengers provide partial rescue of the testis after torsion. *J Androl* 2002; 23: 400–409.
60. Yazawa H, Sasagawa I, Suzuki Y, Nakada T. Glucocorticoid hormone can suppress apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular ischemia. *Fertil Steril* 2002; 75: 980–985.
61. Nagler HM, White RD. The effect of testicular torsion on the contralateral testis. *J Urol* 1982;128: 1343-1348.
62. Madarikan BA. Testicular salvage following spermatic cord torsion. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 231-234.
63. Rodriguez MG, Rival C, Theas MS, Lustig L. Immunohistopathology of the contralateral testis of rats undergoing experimental torsion of the spermatic cord. *Asian J Androl* 2006; 8: 576-583.
64. Ozkurkcugil C, Yardımoğlu M, Dalcık H, Erdogan S and Gokalp A. Effect of insulin-like growth factor-1 on apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular torsion. *BJU Int* 2004; 93: 1094-1097.
65. Miyasaka N, Hirata Y. Nitric oxide and inflammatory arthritides. *Life Sci* 1997; 61: 2073-2081.
66. Kono T, Saito M. Real-time monitoring of nitric oxide and blood flow during ischemia-reperfusion in the rat testis. *Mol Cell Biochem.* 2006; 286: 139-145.
67. Uz E, Söğüt S, Şahin S, Var A, Özyurt H, Güleç M, Akyol O: The protective role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on testicular tissue after testicular torsion and detorsion. *World J Urol* 2002; 20: 264-270.
68. Koltuksuz U, Irmak MK, Karaman A, Uz E, Var A, Ozyurt H, Akyol O. Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion/detorsion in rats pretreated with caffeic acid phenethyl ester. *Urol Res* 2000; 28: 360-363.

69. Can C, Tore F, Tuncel N, Uysal O, Gurer F, Ak D, Tuncel M. Protective effect of vasoactive intestinal peptide on testicular torsion-detorsion injury: association with heparin-containing mast cells. *Urology* 2003; 63: 195- 200.
70. Varga E, Nagy N, Lazar J, Czifra G, Bak I, Biro T, et al. Inhibition of ischemia/reperfusion-induced damage by dexamethasone in isolated working rat hearts: the role of cytochrome c release. *Life Sci* 2004;75: 2411–2423.
71. Willemart G, Knight KR, Ayad M, Wagh M, Morrison WA. The beneficial antiinflammatory effect of dexamethasone administration prior to reperfusion on the viability of cold-stored skin flaps. *Int J Tissue React* 1999;21:71–78.
72. Wheller SK, Perretti M. Dexamethasone inhibits cytokine-induced intracellular adhesions molecule-1 up-regulation on endothelial cell lines. *Eur J Pharmacol* 1997;331:65–71.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ DENEY HAYVANLARI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 10/02/2010

Toplantı Sayısı: 2

Karar No: 10/12

Etik kurul toplantısı

10/02/2010

tarihinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik

Kurul Başkanlığı'nda

Prof.Dr. Zübeyde GÜNDÜZ

başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	
Zübeyde Gündüz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Harun Ülger	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Doç.Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Servet Kesim	Yard.Doç.Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Davut Bayram	Öğrt.Gör.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun Tez	Doç.Dr.	Fen Edebiyat Fakültesi	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç.Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Ahmet Öztürk	Öğrt.Gör	Tıp Fakültesi Biyoistatistik	
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		KATILMADI
Halil Tekiner	Eczacı		KATILMADI

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Histoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Saim Özdamar'ın "Sıçanlarda İskemi-Reperfüzyon Hasarı Sonrası Kontralateral Testise Dekzametazonun Etkisinin Histokimyasal incelenmesi" adlı araştırması incelenerek, çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

Tarih : 10/02/2010

Etik Kurul Başkanı İmzası

Prof. Dr. Saim Özdamar
Avukat

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Ayşe Dilara ÖZAŞIR

Uyruğu : Türkiye (TC)

Doğum tarihi ve yeri: 31.10.1986 / KAYSERİ

Medeni Durumu : Evli

Email : dlrozs38@hotmail.com

Yazışma adresi : Erciyes Üniversitesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2008
Lise	Kayseri Kocasinan Lisesi	2004
YABANCI DİL	İngilizce	