

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI



**DENEYSEL TESTİKÜLER İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE N-
ASETİL SEROTONİN'İN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZLEM ÇELİK

Danışman

Doç. Dr. Ziya YURTAL

HATAY – 2025

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI

**DENEYSEL TESTİKÜLER İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE N-
ASETİL SEROTONİN'İN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZLEM ÇELİK

Danışman

Doç. Dr. Ziya YURTAL

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü Birimi tarafından 24.YL.025 no'lu proje ile desteklenmiştir.

HATAY – 2025

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI

**DENEYSEL TESTİKÜLER İSKEMİ-REPERFÜZYON
MODELİNDE N-ASETİL SEROTONİN'İN HİSTOPATOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Özlem ÇELİK

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 30/10/2025 günü online olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof.Dr. M. Enes ALTUĞ.....

Üye: Prof.Dr. İbrahim CANPOLA

Üye: Doç.Dr. Ziya YURTAL ...

Bu tez, Enstitümüz Cerrahi (Vet) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

30.10.2025

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmamın her aşamasında desteğini benden esirgemeyen, tez çalışmamın planlanması, uygulanması ve tamamlanması sürecinde bana öncülük eden varlığını her zaman hissettiğim kıymetli danışman hocam Doç. Dr. ZİYA YURTAL'a, yüksek lisans tez sürecimde biyokimyasal analizleri gerçekleştiren Prof. Dr. Altuğ KÜÇÜKGÜL ve Doç. Dr. Mehmet Mustafa İŞGÖR'e, verilerin istatistiğini yapan Doç. Dr. Ufuk KAYA'ya, histopatolojik incelemeleri yapan Doç. Dr. Tuncer KUTLU'ya, Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ'a ve diğer saygıdeğer hocalarıma, çalışmam boyunca benden yardımlarını esirgemeyen Halit Onur DEMİR'e, fakültedeki tüm akademik ve idari çalışanlara teşekkürlerimi arz ederim.

Hayatımın her alanında en büyük destekçim olan kıymetli annem, babam, kardeşlerim ve her zorlukta yanımda olan bu süreçte varlığından güç aldığım kıymetli eşim Onur ÇELİK'e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmasını 24.YL.025no'lu proje ile destekleyen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IVİ
TABLolar DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET.....	VIIIX
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Anatomi	3
2.2.1. Testisin Vasküler Anatomisi	5
2.3. Spermatogenezis.....	6
2.4. Fizyopatoloji.....	7
2.5.Testis Torsiyonunda Klinik Bulgular	10
2.6.Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri	11
2.8.Tedavi	13
2.8.1.Medikal Tedavi.....	13
2.8.2.Cerrahi Tedavi	13
2.9.TAS-TOS (Total Antioksidan Seviye/Total Oksidan Seviye)	14
2.10.PRM-2 (Protamin -2).....	14
2.11.ABP (Androjen Bağlayıcı Protein).....	15
2.12.N-Asetil Serotonin.....	16
3.MATERYAL METOD	18
3.1. Cerrahi İşlem	18
3.2. Histopatolojik inceleme.....	19
3.3. Biyokimyasal Analizler	20
3.3.1. Homojenat hazırlama	20
3.3.2. Total antioksidan seviye tespiti	21

3.3.3. Total oksidan seviye tespiti	21
3.3.4. ELISA analizleri	21
3.4. İstatistik	22
4.BULGULAR	23
4.1. Histopatolojik Bulgular	23
4.2. Biyokimyasal Bulgular	25
4.2.1. TAS, TOS ve OSİ Değerleri	25
4.2.1.1 Testis TAS düzeyleri	25
4.2.1.2. Testis TOS düzeyleri	26
4.2.1.3. Testis dokusunda OSİ düzeyleri	27
4.2.2. Protein Analizleri	27
4.2.2.1. Testis dokusunda PRM2 protein düzeyleri	28
4.2.2.2 Testis dokusunda ABP protein düzeyleri	28
5.TARTIŞMA	30
SONUÇ	37
KAYNAKÇA	38
ÖZGEÇMİŞ	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Testis'in Vasküler Anatomisi (Visalli ve ark., 2024)	6
Şekil 2. Sağ testis torsiyonu. Ultrasonografik incelemede sağ testis büyümüş ve heterojen hipoekoik görünümündedir. Renkli Dopplerde kan akımı yok (Nakayama ve ark., 2020).....	13
Şekil 3. N-Acetylserotonin'in kimyasal yapısı (National Center for Biotechnology Information (2025)	17
Şekil 4. Testiküler ensizyon ve torsiyon modeli	19
Şekil 5. Testislerde Kontrol ve NAS gruplarında gözlenen histopatolojik bulgular, HE.....	24
Şekil 6. Testislerde SHAM ve Tedavi gruplarında gözlenen histopatolojik bulgular, HE.....	24
Şekil 7. Testis homojenatlarındaki TAS değerleri	25
Şekil 8. Testis TOS değerleri	26
Şekil 9. Testis OSİ değerleri (istatistik verilmemiştir, standart hata yüzde olarak sunulmuştur).....	27
Şekil 10. Testis PRM2 protein düzeyleri	28
Şekil 11. Testis ABP protein düzeyleri	28

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Testis Biyopsi Skorları (MTBS).....	20
Tablo 2. Johnsen testiküler biyopsi skorlaması.....	20
Tablo 3. Konjesyon, hemoraji, ödem ve MTBS skorları	23



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABP	: Androjen Bağlayıcı Protein
Camp	: Siklik Adenozin Monofasfat
CAT	: Katalaz
EMS	: Equine Metabolik Sendrom
FSH	: Folikül-Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon'un
GSH	: Glutasyon
GPX	: Glutasyon Peroksidaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HE	: Hematoksilen Eozin
İP	: İntraperitoneal
I/R	: İskemi/Reperfüzyon
MDA	: Malondialdehit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTBS	: Ortalama Testis Biyopsi Skoru
NAS	: N- Asetil Serotonin
NAT	: N- Asetil Transferaz
NO -	: Nitrik Oksit
O ₂ -	: Süperoksit Anyonları
OH-	: Hidroksil radikalleri
Oks-LDL	: Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PRM	: Protaminler
PRM-1	: Protamin 1
PRM-2	: Protamin 2

SHBG : Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin
SHBP : Sex Hormonu Bağlayıcı Protein
SOD : Süperoksit Dismutaz
SOR : Serbest Oksijen Radikal
RDUSG: Renkli Doppler Ultrasonografik Görüntüleme
RNS : Reaktif Nitrojen Türleri
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
TAS : Total antioksidan kapasite
t-BHP : Tert Butil Hidroperoksit
TOS : Total Oksidan Seviye
Trp : Triptofan
t-BHP : Tert Butil Hidroperoksit
TrkB : Tropomiyozin Reseptör Kinaz
TT : Testiküler torsiyon
USG : Ultrasonografi

ÖZET

Deneyisel Testiküler İskemi-Reperfüzyon Modelinde N-Asetil Serotonin'in Histopatolojik ve Biyokimyasal Etkilerinin Araştırılması

Testiküler torsiyon(TT), spermatik kordun kendi eksenine etrafında dönmesini ifade eder. Bu torsiyon sonucunda kan akımı azalır ya da tamamen yok olur, bunun sonucu olarak da testis iskemisi şekillenir. Testislerin kanlanması bozulması sonucu şekillenen iskemi neticesinde üreme hücrelerinde nekroz şekillenir ve bu durum infertilite ile sonuçlanabilmektedir. N-Asetil Serotonin (NAS), antioksidan, antiinflamatuvar, immune modulator, antidepresan, analjezik olarak etki ettiği bilinmektedir. Çalışmamızda 200-250 g ağırlığında 32 adet yetişkin erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı (n=8). Grup 1: kontrol grubu, Grup 2 (Sham grubu): iskemi/reperfüzyon (I/R) grubu, Grup 3 (NAS grubu): Pozitif kontrol grubu Grup 4: iskemi-reperfüzyon + NAS (I/R+NAS) (Tedavi grubu) grubu olarak belirlendi. Histopatolojik olarak tedavi grubunda I/R grubuna göre ödem, konjesyon ve hemorajinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p<0.05$). Ayrıca ortalama testis biyopsi skoru (MTBS) skorundaki iyileşmeyle Seminifer tubül konturlarının düzensizliğinde azalma ve spermatogenik seri hücrelerin diziliminde iyileşmeler görüldü. Biyokimyasal olarak TAS değeri tedavi grubunda I/R grubuna göre anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p<0.05$). TOS değeri tedavi grubunda I/R grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0.05$). PRM2 değeri tedavi grubunda I/R grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0.05$). ABP değeri tedavi grubunda I/R grubuna göre anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre güçlü bir antioksidan olan NAS'ın, testiküler iskemi-reperfüzyon modelinde oksidatif hasara karşı koruyuculuğu olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: İskemi-reperfüzyon, N-Asetil Serotonin, Rat, Testis

ABSTRACT

Investigation of the Histopathological and Biochemical Effects of N-Acetyl Serotonin in the Experimental Testicular Ischemia-Reperfusion Model

Testicular torsion refers to the rotation of the spermatic cord around its own axis. As a result of this torsion, blood flow decreases or becomes completely absent, and consequently, testicular ischemia develops. As a result of the ischemia that occurs due to the impairment of the blood supply to the testes, necrosis develops in the reproductive cells, and this condition may result in infertility. N-Acetyl Serotonin (NAS) is known to act as an antioxidant, anti-inflammatory, immune modulator, antidepressant, and analgesic. In our study, 32 adult male Wistar Albino rats weighing 200–250 g were used. The rats were randomly divided into 4 groups (n=8). Group 1: control group, Group 2 (Sham group): ischemia/reperfusion (I/R) group, Group 3 (NAS group): positive control group, Group 4: ischemia-reperfusion + NAS (I/R+NAS) (treatment group). Histopathologically, in the treatment group compared to the I/R group, edema, congestion, and hemorrhage were observed to have decreased at a statistically significant level ($p<0.05$). In addition, with the improvement in the MTBS score, a reduction in the irregularity of seminiferous tubule contours and improvements in the arrangement of spermatogenic series cells were observed. Biochemically, the TAS value showed a statistically significant increase in the treatment group compared to the I/R group ($p<0.05$). The TOS value showed a statistically significant decrease in the treatment group compared to the I/R group ($p<0.05$). The PRM2 value showed a statistically significant decrease in the treatment group compared to the I/R group ($p<0.05$). The ABP value showed a statistically significant increase in the treatment group compared to the I/R group ($p<0.05$). According to these results, it has been considered that NAS, which is a strong antioxidant, has a protective effect against oxidative damage in the testicular ischemia-reperfusion model.

Keywords: Ischemia-reperfusion, N-Acetyl Serotonin, Rat, Testis

1. GİRİŞ

Testis torsiyonu, yenidoğan ve ergenlik döneminde sıklıkla görülen ürolojik bir acil durumdur (Wei ve ark. 2007; Ozbal ve ark. 2012; Asghari ve ark. 2016). Testisin pedikülünün kendi etrafında dönmesi ile karakterize bir dolaşım yetmezliği tablosudur (Ozbal ve ark. 2012). Testis torsiyon-detorsiyonunun ana patofizyolojisinin testisin iskemi-reperfüzyon hasarına benzer olduğu görülmektedir (Wei ve ark. 2007; Asghari ve ark. 2016). Geç tanı konulan vakalarda testislerde fonksiyon kaybı ve hatta kalıcı kısırlık kaçınılmazdır (Ozbal ve ark. 2012; Asghari ve ark. 2016). Temel patoloji torsiyona bağlı gelişen iskemidir (Ozbal ve ark. 2012). Spermatogenez kaybının germ hücresine özgü apoptoz nedeniyle olduğu gösterilmiştir (Turner ve ark. 1997; Lysiak ve ark. 2000; Asghari ve ark. 2016). İskemi-reperfüzyon hasarında reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretiminin, ipsilateral testiküler spermatogenez kaybında kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Wei ve ark. 2007). İskemik dokunun reperfüzyonu sonucunda nitrik oksit (NO⁻), süperoksit anyonları (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikalleri (OH⁻) gibi toksik olmayan oksijen radikalleri oluşur (Ozbal ve ark. 2012). ROS, hücre zarı lipid peroksidasyonu, protein denatürasyonu ve DNA bozulması yoluyla doku hasarına neden olabilir (Wei ve ark. 2007). İskemik-reperfüzyon hasarının olumsuz etkisini azaltmada cerrahi testis detorsiyonunun yanında patofizyolojik süreçte rol oynayan oksidatif stres oldukça önemlidir (Prillaman ve Turner, 1997). Bu nedenle son zamanlarda testiküler iskemik-reperfüzyon hasarının medikal tedavisinde antioksidatif ajanların etkinlikleri daha yoğun şekilde araştırılmaktadır (Belhan ve ark. 2020; Kölükçü ve ark. 2021). Ana nükleer sperm proteinleri, Protaminler (PRM'ler) olarak bilinir. Protaminler iki türe ayrılır: Tek bir gen tarafından üretilen Protamin 1 (PRM 1) ve tek bir gen tarafından üretilen Protamin 2 (PRM 2)'dir. Erkek infertilitesinin PRM-1 ve PRM-2 ekspresyonunu değiştirdiği bilinmektedir (Merges ve ark. 2022; Samawi ve ark. 2023). Spermdeki Protamin ekspresyonundaki değişikliklerin erkeklerdeki kısırlığın ana nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (DeRouchey ve ark. 2013; Samawi ve ark. 2023). Androjen veya androjen bağlayıcı protein (ABP) seviyelerinin değiştirilmesi spermatositlerin apoptozunu indüklemektedir (Tirado ve ark. 2003). Rat epididimisinde glikoprotein yapısında olan yüksek konsantrasyonlarda ABP bulunmaktadır (Hagenäs ve ark. 1975; Munell ve ark. 2002). Bu protein ratın sertoli hücreleri tarafından salgılanır

(Munell ve ark. 2002). FSH uyarımı yoluyla testislerde özel olarak üretilen bu protein, testosteron ve dihidrotestosterona yüksek bağlanma afinitesi gösterir. ABP, seminifer tübüllerde, seminifer epiteldeki hedef hücrelere androjen taşıyıcısı olarak görev yapabilir ve böylece normal spermatogenez için gerekli androjenik hormonları sağlayabilir (Hagenäs ve ark. 1975).

L-triptofanın (Trp) bir metaboliti olan N-asetil serotonin (NAS), melatonin sentezinin öncüsüdür (Zhou ve ark. 2014; Liang ve ark. 2020). Melatonin öncüsü olan NAS, antioksidan ve anti-apoptoz etkileri ile öne çıkmakla beraber birçok çalışmada iskemik hasarlı dokuları koruduğu ortaya konmuştur (Yu ve ark. 2013; Jiang ve ark. 2014; Yoo ve ark. 2017; Liang ve ark. 2020; Liu ve ark. 2021; Kang ve ark. 2022). Birçok çalışma, NAS'ın antioksidan stres, anti-apoptoz, otofaji disfonksiyonu, antiinflamatuvar ve diğer mekanizmalar yoluyla birçok hastalık üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu ve NAS'ın bir antioksidan olarak melatoninden üstün olduğunu bulmuştur (Luo ve ark. 2019; Kang ve ark. 2023). NAS, birçok iskemik hastalıkla ilişkili moleküler değişiklikleri ve organ hasarını önemli ölçüde iyileştiren potansiyel bir terapötik ajan olarak düşünülmektedir (Tosini ve ark. 2012; Luo ve ark. 2019; Kang ve ark. 2023).

Çalışmamızda, yüksek antioksidan özelliği olan N-asetilserotonin'in, testiküler iskemi durumlarında antioksidan ve androjenik etkilerinin histopatolojik ve bazı biyokimyasal parametreler kullanılarak ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Geçmişten bugüne testisler canlılar için güç, saygınlık ve özgüven belirteci olarak nitelendirilir. Testis yeteri kadar fonksiyonel olmadığında testesteron seviyesinde eksiklik ve bunun sonucunda da verimlilik konusunda noksanlıklar şekillenmektedir (Rose ve ark. 2008; Bolat ve ark. 2011). Literatürde, tipik sol testis torsiyonu olgusu ilk olarak Hunter (1776) tarafından tanımlanmıştır. İlk neonatal testis torsiyonu ise Delasiavue ve Taylor (1840) tarafından bildirilmiştir. Prehn (1934), New York Brooklyn Deniz Hastanesi'nde, gonore epididimiti olan denizcilerde testis ağrısının, skrotum elevasyonu sonrası azaldığını gözlemlemiştir. Apendiks testis, ilk kez Morgagni (1703) tarafından tanımlanmış, apendiks testis torsiyonu ise ilk olarak Ombredanne (1912) tarafından fark edilmiş ve daha sonra Colt (1922) tarafından literatüre bildirilmiştir. (Noske ve ark. 1998; Samnakay ve ark. 2003). 1776 yılında Hunter, ilk defa testis torsiyonu üzerinde çalışmıştır. İşlevsiz testislerin yerine ilk kez 1939 yılında metal karışımlı bir testis protezi kullanılmıştır (Bodiwala ve ark. 2007; Bolat ve ark. 2011).

2.2. Anatomi

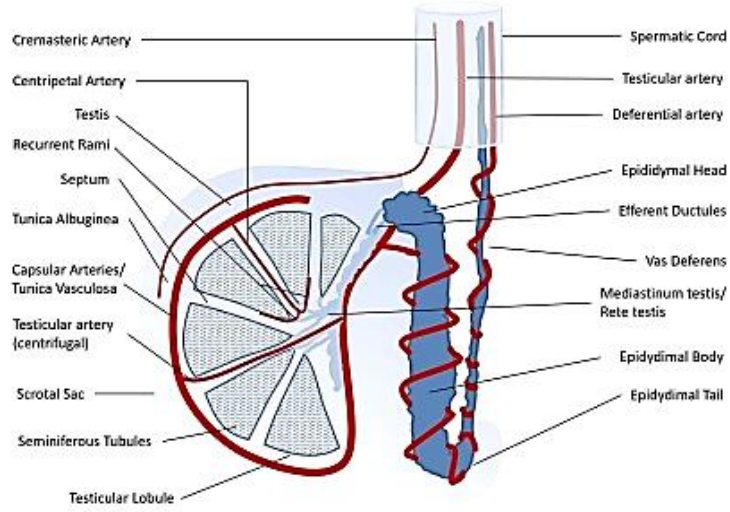
Testisler, skrotumun içinde yer alan ve funiculus spermaticus ile asılan bir çift erkek üreme organıdır. Testisler sert bir kapsülle çevrilidir ve bunlar; tunica vaginalis, tunica albuginea, tunica vasculoza'dır. Boyutları canlıya göre farklılık gösterir. Fetal gelişim esnasında karın boşluğunun arka yüzünde ve böbreklerin altında lokalize olurlar (Yılmaz ve ark. 2017). Erişkin fare ve ratlarda testisler, doğum anında karın boşluğu içerisinde yer almakta olup, doğumdan sonrakı yaklaşık 4-6 haftalık süreç içerisinde scrotal keseye inmektedir. Skrotum, prepişyum ile anüs arasında konumlanmaktadır. Bu türlerde canalis inguinalis yaşam boyu açık kaldığından, testislerin anatomic pozisyonu değişkenlik gösterebilmektedir. Genellikle testisler geriye çekilmiş durumda olup, vücut boşluğunun arka kısmında ve idrar kesesinin her iki yanında bulunurlar. Testislerin lokalizasyonu; çevresel sıcaklık, hayvanın vücut pozisyonu ve cinsel aktivite durumu gibi faktörlere bağlı olarak abdominal, inguinal veya skrotal bölgede değişiklik gösterebilmektedir (Chiasson, 1994). Testis, anatomik olarak iki yüzeyden oluşmaktadır.

Dışa bakan yüzey facies lateralis, içe bakan yüzey ise facies medialis olarak adlandırılmaktadır. Testisin iki ucu bulunmaktadır; bunlardan cauda epididymidis ile temas eden uca extremitas caudata, caput epididymidis ile temas eden uca ise extremitas capitata denilmektedir (Türkmenoğlu ve Abacıoğlu, 2021). Testis ağırlığı ile vücut ağırlığı arasında bir oran bulunmaktadır. Testis ağırlığı gelişim dönemi, ırk, tür ve mevsim gibi etkenlere göre değişiklik gösterir. Testis ağırlığı yaklaşık olarak sıçanlarda 3-5 gram'dır (Kalkan ve Kanter, 2001; Ogbuewu ve ark., 2009). Testisler farelerde oval şekildedir (Cooper ve Schiller, 1976; McLaughlin ve Chiasson, 1979; Türkmenoğlu ve Abacıoğlu, 2021). Testisin katmanlarından tunica testis, testisin etrafını saran en dış katmandır (Tsunenari ve Kast, 1992). Bir sonraki katman tunica vaginalistır, seröz yapılı ve peritonun devamıdır, lamina paritealis ve lamina visceralis şeklinde ikiye ayrılır (Türkmenoğlu ve Abacıoğlu, 2021). Dış katmandan tunica albuginea tabakası ile çevrelenmiştir, septula testis ile loplara bölünmüştür. Lopların içerisinde yer alan intersitisyumlar bolca sinir, kan ve lenf ve Leydig hücreleri içerir. Spermatozoonların üretiminden tubuli seminiferi sorumludur. Androjen hormonlarının salgılanması ise testis interstisyumunda yer alan interstisyel hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Tunica albuginea tabakasından köken alarak testisin merkezine doğru uzanan kıvrımlı kanallar tubuli seminiferi contorti olarak adlandırılmaktadır. (Türkmenoğlu ve Abacıoğlu, 2021). Kanalların duvarları karmaşık yapıdadır ve çok katlı epitel hücreden meydana gelmektedir. Testis'in merkezine doğru yol aldıkça kanalların lümenleri daralır, kıvrımlaşma yapılarını kaybederek düz bir yapıya bürünür ve tubuli seminiferi recti adını alır ve testis'in merkezindeki mediastinum testis'e yol yapar, anastomozlaşan tubuli seminiferi recti'ler rete testisi şekillendirir (Bremner ve ark. 1994). Müllerian ve wolffian sistemlerinin embriyolojik kalıntıları olan apendiks testis ve epididymis de torsiyon ve infarktüs şekillenebilir (Davenport, 1996). Spermatozoonların üretiminden tubuli seminiferi sorumludur. Androjen hormonlarının salgılanması ise testis interstisyumunda yer alan interstisyel hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Tunica albuginea tabakasından köken alarak testisin merkezine doğru uzanan kıvrımlı kanallar tubuli seminiferi contorti olarak adlandırılmaktadır. (Türkmenoğlu ve Abacıoğlu, 2021). Skrotum, en dış katmandır ve ince bir deri, ter ve yağ bezlerinden meydana gelir. Testisler ve epididymis skrotum'un içinde bulunur, skrotumun altında vücuda yakınlaştıırp

uzaklaştırma hareketleri ile sıcaklık dengesini sağlar ve spermatogenezisin gerçekleşmesinde önemli rol oynar (Maloney ve ark. 2005).

2.2.1. Testisin Vasküler Anatomisi

Testis, aorta abdominalis'ten köken alan arteria testicularis tarafından beslenmektedir. Arteria testicularis, rami ductus deferentis ve rami epididymidis dallarını verdikten sonra tunica albuginea tabakasını geçerek tunica vasculosa içerisinde dallanarak dağılır. Bu arter, testisin temel damar desteğini sağlayan ana besleyici damardır. Arteria testicularis, ductus deferens ile birlikte testise doğru ilerler ve testis kapsülüne ulaşmadan önce birkaç dala ayrılarak iç kısımdaki damar ağını oluşturur. Testisin venöz drenajı ise vena testicularis aracılığıyla sağlanır. Çok sayıda küçük venin birleşmesiyle testislerin kapiller ağı meydana gelir. Arteria testicularis çevresinde yer alan venler, plexus pampiniformis olarak adlandırılan yapıyı oluşturur. Bu venöz pleksus, arterler ve ductus deferens ile birlikte funiculus spermaticus (spermatik kordon) yapısını meydana getirir. (Şekil 1). Testis ve epididymis'ten gelen toplardamarların oluşturduğu plexus pampiniformis, birleşerek vena testicularis'i meydana getirir. Vena testicularis, funiculus spermaticus içerisinde arteria testicularis ile birlikte seyrederek ve aralarında arteriovenöz anastomozlar oluşturarak vücut boşluğuna geçer. Daha sonra vena cava caudalis'e açılarak sistemik dolaşıma katılır. Plexus pampiniformis içerisindeki venöz kanın sıcaklığı, testiküler arterdeki kanın sıcaklığından daha düşüktür. Bu sıcaklık farkı, testislerin vücut ısısından daha düşük bir sıcaklıkta tutulmasını sağlayarak spermatogenezin optimal koşullarda gerçekleşmesine katkıda bulunur. (Shafik ve ark. 1990; Beck ve ark. 1992; Türkmenoğlu ve Abacıoğlu, 2021).



Şekil 1. Testis'in Vasküler Anatomisi (Visalli ve ark., 2024)

2.3. Spermatogenezis

Spermatogenezis, diploid spermatogonyumların testisin seminifer tübüllerinde haploid spermatozoa'ya doğru olgunlaştığı ve farklılaştığı bir olay dizinidir (Mruk ve Cheng, 2015). Spermatogenezis, hipotalamustan salgılanan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon'un (GnRH) etkisiyle hipofizde oluşan gonadotropik hormonların denetimi altındadır (Coşkun ve ark. 2024). Germ hücreleri, her gelişim evresinin ardından *tubuli seminiferilerin* bazal yüzeyinden lüminal yüzeyine doğru ilerleyerek olgunlaşır ve sonunda spermatozoa hâlinde *rete testise* ulaşır. Spermatogenez sürecinde Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri, peritübüler hücreler ve germ hücreleri endokrin ve parakrin düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla görev yapmaktadır. Leydig hücreleri, lüteinleştirici hormon (LH) tarafından; Sertoli hücreleri ise folikül stimülan hormon (FSH) tarafından uyarılmaktadır. Spermatogenezin başlaması ve devamlılığı, FSH ve LH'nin koordineli etkisi altındadır. Bu süreç, bazal membranda yer alan hücrelerin mitotik bölünmesiyle başlar. Bu hücreler spermatogonyal kök hücreler olarak adlandırılmaktadır. Mitotik bölünme sonucunda iki tip hücre oluşur: A tipi hücreler kök hücre havuzunu yenilerken, B tipi hücreler spermatositlere dönüşür. Birincil spermatositler, birinci mayoz bölünme (Mayoz I) ile iki sekonder spermatosite ayrılır. Her sekonder spermatosit ise ikinci mayoz bölünme (Mayoz II) sonucunda iki eşit haploid spermatid oluşturur. Elde edilen spermatidler, spermiogenez süreci boyunca morfolojik

farklılaşma geçirerek olgun spermatozoa (sperm) hâline dönüşür. (Zhou ve ark. 2016; Sharpe ve ark. 2003). İntratestiküler testosteron üretimi ve spermatogenezin meydana gelmesinde, FSH ve LH hormonları etkilidir. İnterstisyel boşlukta yer alan Leydig hücreleri, testosteron sentezinden sorumludur. Seminifer tübüller içerisinde bulunan Sertoli hücreleri ise spermatogenezin sürekliliğini sağlamak amacıyla gerekli düzenleyici molekülleri ve besin maddelerini üretmektedir. Testosteron ve folikül stimulan hormon (FSH), spermatogenez doğrudan değil, Sertoli hücreleri aracılığıyla dolaylı olarak düzenleyen temel hormonlardır (Kızılay ve Altay, 2019). Sertoli ve diğer somatik hücreler, spermatogenez süresince hem yapısal hem de besinsel destek sağlayarak germ hücrelerinin gelişimini sürdürür. Somatik Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerde tabandan lümene doğru uzanır ve spermatogenezin niteliksel ve niceliksel olarak sürdürülebilmesi için germ hücrelerinin olgunlaşma sürecinde sınır oluşturan bir mikroçevre meydana getirir (Griswold, 1998). Spermatogonyal kök hücreler farklılaşarak haploid yapıdaki spermatozoa hücrelerine dönüşür. Spermatogenez çok aşamalı bir süreçtir ve otokrin, parakrin ile endokrin hormonal uyarıcıların etkileşimiyle düzenlenir. Bu süreç sonunda germ hücreleri, olgun spermatozoa olarak da bilinen fonksiyonel sperm hücrelerine dönüşür. Birincil spermatositler, mayoz bölünme ile iki sekonder spermatositte ayrılır; sekonder spermatositler ise sonraki bölünmeler sonucunda dört haploid spermatid oluşturur. Spermatogenez süreci, her bir hücre tipine karşılık gelen birden fazla aşamaya ayrılarak sistematik bir şekilde ilerler. (Griswold, 1998; Kızılay ve Altay, 2019). Normal bir spermatogenez için spermilerin 34-35°C olması gerekmektedir. Testislerin karın boşluğu dışında lokalize olması spermilerin normalden 2-3°C daha düşük ısıda olmalarını sağlar (Sharpe ve ark. 2003).

2.4. Fizyopatoloji

Testis torsiyonu, spermatik kordun kendi etrafında dönmesi ile karakterizedir. Kan akışının engellenmesi sonucunda dolaşım bozukluğu meydana gelir ve iskemi şekillenir (Aydiner ve ark. 2012; Türk ve ark. 2014). Hipoksi, aerobik oksidatif metabolizmayı etkileyen ve hücre zedelenmesi ile ölümünde son derece önemli ve yaygın bir faktördür. Hipoksinin başlıca nedeni, arteriyel veya venöz kan akımındaki bozukluklar sonucu organ ve dokuların yetersiz perfüze olmasıyla ortaya çıkan iskemidir. İskemi sırasında, hücre enerji rezervlerinin tükenmesi ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucu

hem hücrede hem de dokuda hasar veya ölüm meydana gelir. İskemik süreç sonucunda dokularda hipoksi gelişir ve buna bağlı olarak hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. Reperfüzyon, iskemiye uğramış doku veya organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesini ifade eden bir süreçtir. (Akkoç, 2008). Reperfüzyona bağlı doku hasarında, hücre içerisine yeniden oksijen girmesiyle birlikte oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) ve diğer çeşitli mekanizmalar sürece önemli katkı sağlar. (Yıldızhan ve ark. 2021). Reperfüzyon, erken ve geç dönemler olarak iki aşamada incelenir. Adenilat siklaz aktivitesindeki azalma ve hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerinin düşmesi, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu tetikler. Kan akımının yeniden sağlanması, iskemiye uğramış dokularda nötrofil infiltrasyonu, ROS birikimi ve hücrel iyon dengesinin bozulmasına yol açar. Bu süreçlerin devamında, inflamatuvar yanıtlar devreye girer ve sonuç olarak hücre ölümü meydana gelir. (Altavilla ve ark. 2012; Yıldızhan ve ark. 2021). Testis torsiyonu karın bölgesinin inguinal kesimine yakın bölgelerde oluşur. Klinik olarak; ağrı, mide bulantısı, kusma gibi semptomlar görülür. Testis torsiyonunun genellikle sebebinin bilinmediği, bununla beraber %20 oranında travma sonrası meydana geldiği bildirilmiştir (Türk ve ark. 2014). Testis torsiyonu anne karnında gelişimini tamamlamamış bebeklerde daha sık görülmektedir. Testis torsiyonu, intravaginal ve ektravaginal olarak değerlendirilir (Türk ve ark. 2014). İskemik dokuların kanlanması ve oksijenlenmesi cerrahi reperfüzyon ile normale döner. Testis torsiyonu reperfüze edildikten sonra dokuların kanlanması ve dolaşımının devam etmeye başlamasına rağmen reperfüzyon hasarı şekillenebilmektedir. Torsiyon hasarı düzeltildikten sonra bile doku hasarı oluşabileceği akılda tutulmalı ve hastanın yakından takip edilmesi gerekmektedir (Bektaş ve ark. 2003). Detorsiyon sonrası gelişen patofizyolojik değişiklikler, germ hücrelerinde apoptozu tetikler, Sertoli hücrelerinin fonksiyon kaybına, spermatogenezde bozulmalara ve sonuç olarak testiküler atrofiye ile sonuçlanır (Yıldızhan ve ark. 2021). Testiküler iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı, ROS'un ve reaktif nitrojen türlerinin üretimi nedeniyle şekillenir (Mogilner ve ark. 2006; Kocaman ve ark. 2022). Testis torsiyonu sonucu meydana gelen iskemik hasar, detorsiyon ile düzeltildikten sonra reperfüzyon hasarı şekillenir. Dokularda hücrel ve biyokimyasal farklılıklar oluşur (Cadenas, 1995). Testis torsiyonunda damarlarda şekillenen tıkanma sonrası ilk 4 saat içinde paranşim dokularda hasar şekillenmeye başlar. Yapılan fiziksel muayene sonrası torsiyondan şüphe ediliyorsa, bu durum hidroselden

ayırt edilmelidir (Türk ve ark. 2014). Testisin spermatik kordonunun torsiyonundan kaynaklanan ve ürolojik bir problem olan testis torsiyonu çoğunlukla bebeklerde ve ergenlik çağındakilerde karşımıza çıkmaktadır (Akgür ve ark. 1993; Kurçer ve ark. 2017; Akdere, 2017). Testiküler iskemiye en duyarlı hücreler germ hücreleridir (Zhao ve ark. 2011; Bektaş ve ark. 2012). Testis torsiyonu zamanında teşhis edilmelidir, zamanında müdahale edilmediği durumlarda testisin canlılığı riske edilir, testis torsiyonu düzeltilmiş olsa bile testis reperfüzyonu ile oluşan hasarların meydana gelebildiği unutulmamalıdır (Becker ve ark. 1995; Kurçer ve ark. 2017). Testis torsiyonu, testis sağlığını etkileyen acil vaka sınıfındadır (Sharp ve ark. 2013). Testis torsiyonu şekillendikten sonraki ilk 6 saat içinde tedavi edildiğinde, %90 ila %100 başarı oranını yakalamak mümkün olmaktadır. 6 -12 saat içinde tedavi edilme durumunda başarı oranı %20-50 arasındadır. Eğer 12-24 saat sonra müdahale edilirse sadece bu oran %10'a kadar düşebilmektedir (Meštrović ve ark. 2017). Erken müdahale edilmediği durumlarda, tam vasküler oklüzyon meydana geleceği için testis nekroze olacaktır. Bu yüzden çoğu hekim her iki testisi almak yerine torsiyonlu testisi kurtarmaya çalışmaktadır. Torsiyone testisin cerrahi yöntemlerle düzeltilmesi sonucunda uzun yıllar devam eden bir fonksiyon kaybı olabilmektedir (Uzun ve ark. 2004). Ayırıcı tanı önemlidir, akut ağrılı skrotumun ayırıcı tanısında; testis torsiyonu, travma, epididimitis/orşitis, inkarsere fıtık, varikosel, idiyopatik skrotal ödem ve apendiks testis torsiyonu yer alır (Ringdahl ve Teague, 2006). Testiküler iskeminin düzeltilmesinde cerrahi yöntemlerden faydalanılabilir (Lysiak ve Turnek, 2002). Yenidoğan testis torsiyonu, doğum öncesi ve doğum sonrası olarak ikiye ayrılır. Doğum sonrası yeni doğan testis torsiyonu ise ilk muayene bulgularının normal olması, ancak sonrasında takipte ele sert bir testis gelmesiyle belirlenir (Çelik ve ark. 2014). Testis torsiyonunun karşımıza çıkma durumu çoğunlukla iki tepe noktası şeklindedir, bunlar yenidoğan dönemi ve ergenlik dönemidir. Yenidoğanlarda ekstravaginal torsiyon doğum öncesi veya erken doğum sonrasında gözlenir. Ağrısız skrotal şişlik ya da tipik olarak akut inflamasyonla birlikte görülür (Sarıcı ve ark. 2015). Gençlerde ve yetişkinlerde torsiyon intravaginaldir ve torsiyon, tunica vaginalis'in içinde olur. Tunica vaginalis'in testise anormal fiksasyonu olan çan tokmağı deformitesi, tunica vaginalis içinde testisin hareketliliğinin artmasına neden olur. Testis torsiyonu ister intravaginal ister ekstravaginal olsun, spermatik kordun bükülmesi başlangıçta venöz basıncı ve konjesyonu artırır, ardından arteriyel kan akışında azalma olur ve iskemi şekillenir.

Semptomlar genellikle tek taraflı olsa da, torsiyona yatkın hale getiren anatomik koşulların iki taraflı olduğu varsayılmalıdır (Nguyen ve ark. 1999; Favorito ve ark. 2004).

İnguinal bölgede ani şekillenen ağrı, şişlik, ekimoz ve farklı sebeplerden meydana gelen problemlere akut skrotum adı verilir (Çiftçi ve ark. 2004). Akut skrotumun başlıca şekillenme sebepleri arasında; testis torsiyonu, Bell-Clapper deformitesi, konjenital anomaliler, epididimitis, orşitis, testis tümörü ve skrotal apseler gelir (Kılıc ve Balkan, 2004). Bunların yanı sıra soğuk hava ile temas, fiziksel egzersizler, travmalar, inmemiş testis varlığı ya da artmış testis volümü de testis torsiyonuna sebebiyet verebilir (Baykara ve Bildirici, 2023). Testis torsiyonunun en belirgin işareti ipsilateral kremasterik refleksin yokluğudur (Ringdahl ve Teague, 2006). Torsiyon şekillenen testiste normalin dışında yatay eğilim gözlenir ve medial hattan uyluk sıkıştırıldığında şekillenen kremasterik refleks ile beraber testisin konumlanmasında yükselme meydana gelir (Sharp ve ark. 2013). Meydana gelen bu değişiklik kremasterik refleksin varlığı torsiyon olmadığını gösterir, fakat bu bulgu net bir klinik anlam ifade etmez (Çiftçi ve ark. 2004). Kremasterik refleksin olduğu ya da olmadığı durumlar klinik bulguda yol gösterici olabilir, fakat testislerde şekillenen ödem, şişlik gibi fiziksel değişiklikler sağlıklı bir muayeneye engel olabilir (Çiftçi ve ark. 2004; Sharp ve ark. 2013).

2.5. Testis Torsiyonunda Klinik Bulgular

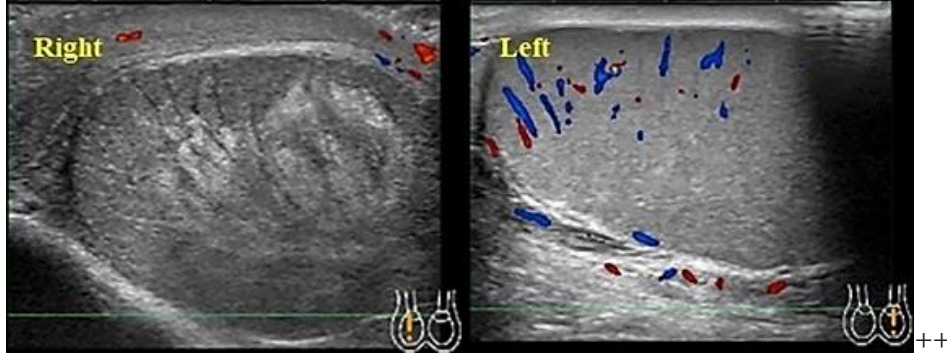
Testis torsiyonunda klinik bulgu olarak; skrotal ağrı, inflamasyon, yangı, ekimoz, kusma ve mide bulantısı görülür (Kılıc ve Balkan, 2004; Sharp ve ark. 2013; Türk ve ark. 2014). Testis torsiyonundan kaynaklanan şiddetli ağrı tek taraflıdır, yüksek ateş ve alt üriner sistem problemleri de görülebilir. Bunun yanı sıra skrotum ipsilateral şekilde cilt sertleşir, deride yapısal değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler bize inflamasyon hakkında bilgi verir. Testislerden biri aşağıda, diğeri biraz daha yukarıda konumlanmış olabilir (Srinivasan ve ark. 2011). Spermatik kordun bileşenlerinin açıkça tespit edilebildiği, testislerin normal yönelimli olduğu, skrotal ödemin olmadığı ve sistemik semptom göstermeyen hastalarda akut testis torsiyonu olma olasılığı düşüktür (Çiftçi ve ark. 2004). Testis torsiyonu bazen nüks edebilir ve vakalarda aniden skrotal ağrı şekillenebilir, bunun yanı sıra ağrı süresi birkaç saat ile sınırlıdır ve hiçbir müdahale yapılmadan kendiliğinden ortadan kaybolabilir (Davis ve Silverman, 2011; Canning ve Lambert, 2012). Akut skrotal ağrı; epididimoorşitis, testis eklentilerinin torsiyonu,

travma, inguinal fitik gibi durumlarda da görülebilir, ancak testis torsiyonu sonucu organ kaybı ihtimali yüksek olduğu için ayırıcı tanının önemi büyüktür (Lewis ve ark. 1995). Klinik muayenede testiküler torsiyonda ele gelen testis; sert, hassas ve gergindir, normal testise göre yukarıda olabilir. Bunun sebebi; torsiyon sonrasında asıcı bağların kısılmasıdır. Bununla birlikte, testisi rahatlatmak için testis yukarı kaldırıldığında rahatlama oluyorsa bu durumun epididimo-orşit olma ihtimali yüksektir (Altaffer, 1980; Türk ve ark. 2014).

2.6. Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

Doğru teşhis ve tedavi için ayırıcı tanıyı doğrulamak amacıyla yardımcı görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. Ancak tanı için gereken zaman zarfında bu hastalar için risk oluşturmuyacaksa ultrason ve nükleer sintigrafi de kullanılabilir (Levis ve ark. 1995). Genellikle testis torsiyonunun klinik tanısında sintigrafi ve ultrasonografinin beraber kullanılması önerilir, akut skrotumda yapılan klinik muayenede testis torsiyonu ve epididimoorşitisi birbirinden ayırt etmek güç olduğundan ayırıcı tanıda skrotal muayene yapılır (Zehri ve ark. 2021). Skrotumun yüzeysel anatomisi sayesinde yüksek çözünürlüklü USG ve renkli Doppler, skrotal ve testiküler hastalıkların tespiti ve değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi, basitliği, yaygın erişilebilirliği, maliyet etkinliği ve tekrarlanabilirliği sayesinde skrotal hastalıklar için son derece önemli bir yöntemdir (Wright ve Hoffmann, 2015). Ultrasonografi (USG), çeşitli skrotal hastalık ve bozuklukların tanısında %100 duyarlılık sunar ve yüksek mekânsal çözünürlüğü sayesinde testis, epididimis ve skrotumu etkileyen ve benzer klinik semptomlara sahip çok sayıda hastalığı ayırt edebilir (Ong ve ark. 2018). Testiküler torsiyonu saptamak için bazen acil bir skrotal Doppler incelemesi gerekebilir. Skrotal USG genellikle hasta sırtüstü pozisyonda, bacakları hafifçe açırken, skrotum rulo yapılmış bir havlu veya yastıkla desteklenerek ve penis bir havluya sarılıp karın duvarı üzerine yerleştirilerek yapılır. Görüntüleme genellikle yüksek frekanslı bir prob (8 MHz) ile gerçekleştirilir; ancak ödemli bir skrotum söz konusuysa düşük frekanslı prob tercih edilir. Sagittal ve transvers düzlemlerde, ayrıca her iki testisin yan yana gösterildiği transvers düzlemlerde yapılan taramalarla ekojenite, skrotal duvar kalınlığı ve akım simetrisi değerlendirilir (Costa ve Horta, 2014; Ibrahim ve ark. 2016; Kumar ve ark.

2023). Prob ile tarama alanı skrotumu ve inguinal bölgeyi kapsamalıdır. Ancak testis torsiyonunun erken döneminde perfüzyon azalması ya da yokluğuna bağlı bir takım değişiklikler olabilmektedir ve USG ile belirlenemeyebilir. İskemik ve nekrotik testisin USG görüntüsünde heterojenite artmıştır. Ultrasonografik incelemenin torsiyonda spermatik kordun görüntülenmesi tanı konulmasının en önemli adımıdır. Spermatik kordda “girdap işareti” olarak tanımlanan dönme hareketinin gözlemlenmesi, tanı koydurucu bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Tanıyı destekleyen diğer önemli bir gösterge ise, testis içinde azalmış veya ters yönlü diyastolik kan akımı varlığıdır (Baud ve ark. 1998). Testis eklerinin torsiyonu, genellikle prepubertal dönemde ve sol testiste görülmektedir. Torsiyon, testisin üst kısmında ani veya yavaş başlayan ağrı ile kendini gösterir ve bu lokalizasyonda mavimsi benek patognomonik bir bulgu olarak gözlemlenebilir. Torsiyone appendiks, hiperekoin veya heterojen eko ile ultrasonografik olarak saptanır. Bu durum sıklıkla genişlemiş epididimis başı, reaktif hidrosel ve kalınlaşmış skrotal duvar ile birlikte görülmektedir. Renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) incelemesinde, testis ve epididimis kanlanması korunurken, torsiyone appendikte kanlanma gözlenmez. (Monga ve ark. 1999; Kantarcı ve Mihmanlı, 2019). Testiküler iskemi ve reperfüzyonda tanı için renkli doppler ultrasonografi (RDUSG) önem arz eder (Şekil 2) (Baker ve ark. 2000; Sharp ve ark. 2013). Hastanın anamnezi ve fiziki muayenesi eğer testis torsiyonunu düşündürüyor ise, bu hastalarda görüntüleme ile zaman kaybedilmemelidir. Bu tetkikler yerine cerrahi müdahaleye başvurulmalı ve testise cerrahi eksplorasyon işlemi gerçekleştirilmelidir. Bu süre zarfında görüntüleme istenmemesinin amacı, iskemik durumda olan testisin bir an önce cerrahi yöntem ile yeniden oksijenlenebileceği konuma geri getirebilmesidir (Zehri ve ark. 2021). Testis torsiyonu olan klinik vakalarda skrotal eksplorasyon yapılır, son yıllarda cerrahi müdahale gerektirmeyen vakaların ayrımını yapabilmek için akut durumlarda RDUS’dan faydalanılmaktadır (Memik, 2012). Bu görüntüleme tekniği ile testislerin konumlanması, şekli, ekojenitesi ve perfüzyon derecesi incelenir, buna göre testislerdeki kan akışının durumuna göre tanı konulur (Memik, 2012; Baykara ve Bildirici, 2023).



Şekil 2. Sağ testis torsiyonu. Ultrasonografik incelemede sağ testis büyümüş ve heterojen hipoekoik görünümündedir. Renkli Dopplerde kan akımı yok (Nakayama ve ark. 2020)

2.8. Tedavi

2.8.1. Medikal Tedavi

Testiküler iskeminin medikal tedavisinde; eritropoietin reseptör agonistleri, anestezikler, antioksidanlar, kalsiyum kanal blokörleri, inflamasyon modülatörleri, platelet inhibitörleri, vazodilatatörler ve fitoterapötikler gibi birçok ajan kullanılmıştır (Cassatella ve ark. 1993; Schultz ve ark. 1996; Atik ve ark. 2006; Akcora ve ark. 2007; Stefanska ve Pawliczak, 2008; Guimarães ve ark. 2010; Hanci ve ark. 2010; Yıldız ve ark. 2011; Karagüzel ve ark. 2012; Ozbal ve ark. 2012; Urt ve ark. 2012; Saluk ve ark. 2013; Dusmez ve ark. 2014; Özsoy ve ark. 2016; Arena ve ark. 2017). Bununla beraber, testis iskemilerinin tedavisinde fizik tedavilere de yer verilmiştir (Thom, 2011; Almodhen ve ark. 2011; Ozkisacik ve ark. 2012).

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Testis torsiyonu üriner sistem hastalıklarında üst sıralarda yer alan acil bir patolojidir (Memik, 2012). Eğer hastada testi/s torsiyonu şüphesi varsa, klinik muayene, ultrasonografi ve daha sonrasında detorsiyonu kolaylaştırmak amacıyla yeterince yaygın kullanılmamakla beraber lokal anestezik ile spermatik kord bloğu uygulanması önerilmiştir (Lopez ve ark. 1996; Pentyala ve ark. 2001). Spermatik kord bloğuna ek olarak skrotum üzerine buz uygulaması; fizik muayeneyi kolaylaştırır, torsiyona bağlı ağrının hafifletilmesine yardımcı olur ve daha önemlisi lokal hipotermi oluşturulması ile iskemik hasar geciktirilir (Miller ve ark. 1990; Uner, 1996; Pentyala ve ark. 2001). Testis, ancak spermatik kord bloğu sağlandıktan sonra manuel olarak detorsiyone (ters yönde

döndürülmesi) edilebilmesi mümkün olabilir (Pentyala ve ark. 2001). Eğer anamnez ve yapılan muayene sonrası tanı torsiyona işaret ediyorsa ve manuel olarak detorsiyone edilemiyorsa, cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır (Sharp ve ark. 2013). Torsiyon sonrası yapılacak eksplorasyonda ilk 4-8 saat içinde yapılan müdahale başarı şansını artırır (orşiopeksi). Cerrahi girişimde gecikme söz konusu olduğunda kısırlık olabilir veya testis torsiyonu sebebiyle orşiektomi yapılması gerekebilir (Sharp ve ark. 2013). Özellikle atrofiye uğramış testis vakalarında orşiektomi (testisin cerrahi olarak çıkarılması) son çare olarak uygulanan bir işlemdir ve testis torsiyonu olgularının %32–42'sinde gerekli olmaktadır (Minas ve ark. 2023).

2.9. TAS-TOS (Total Antioksidan Seviye/Total Oksidan Seviye)

Oksidatif stres, organizmada oksidan ve antioksidan maddeler arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması durumudur ve canlı için patolojik bir süreç olarak kabul edilir. Bu dengesizlik sonucunda oluşan oksidatif stresin toplamı, total oksidatif stres (TOS) veya total oksidan seviye olarak ifade edilir. Oksidatif stres, aşırı miktarda reaktif oksijen türleri (ROS) veya reaktif nitrojen türleri (RNS) üretimi ile ya da antioksidan tampon sistemlerinin yetersiz çalışması sonucu ortaya çıkar. Öte yandan, total antioksidan kapasite (TAS), vücutta bulunan antioksidan maddelerin hücre membranlarına zarar veren oksidanlara karşı koruyucu etkisini ve oksidan oluşumunu engellemedeki toplam etkinliğini ifade eder. Serum ve plazmadaki toplam oksidan ve antioksidan seviyesini ölçmek için pratik yöntemler geliştirilmiştir. "Total Oksidan Seviye (TOS)" ve "Total Antioksidan Seviye (TAS)" ölçümü, kolay gerçekleştirilebilir ve maliyet açısından uygun yöntemlerdir (Tarpey ve ark. 2004; Yuvanc ve ark. 2018).

2.10. PRM-2 (Protamin -2)

Protamin 1 (P1) ve protamin 2 (P2) olmak üzere iki tip protamin vardır ve bunlar insan sperminde geçiş proteinlerinin ekspresyonunu sağlar. İnsan sperminde P1 ve P2 miktarı yaklaşık olarak eşittir (Nanassy ve ark. 2011). P1'in P2'den köken aldığı düşünülmektedir ancak P1 ve P2 protaminler arasında aminoasit dizilimi yönünden farklılıklar gözlenmiştir (Ammer ve ark. 1986; Nanassy ve ark. 2011). P1 ve P2, insan erkek genomunu paketleyen sperm çekirdeğindeki en bol nükleer proteinlerdir. P1 olgun

bir protein olarak sentezlenirken, P2 öncül (ön-P2) olarak sentezlenir. İnfertil hastalarda yapılan farklı çalışmalarda P2 protamin içeriğinde azalma bildirilmiştir. Bazı infertil hastalarda artmış P1/P2 oranı ile birlikte artmış pre-P2 seviyelerine dair kanıtlar da bildirilmiştir (Torregrosa ve ark. 2006). Olgunlaşma sürecinde görev yapan çeşitli protein tipleri vardır, histonların protaminlerle yer değiştirmesi, geçiş proteinleri olarak adlandırılan proteinler tarafından gerçekleştirilir. Gerçekleşen reaksiyonlar arasında en önemli olanlar asetilasyon ve fosforilasyondur. En sık bulunan protamine; protamin 1'dir ve Protamin 1, arjinin ve sistein açısından zengindir. Bunlar, DNA'ya bağlanır, onu yoğunlaştırır ve döllenme sırasında tekrar serbest bırakır. Boğalarda ve diğer memeli türlerinin çoğunda, yalnızca protamin 1 bulunur ve kromatin, yüksek sayıda disülfür bağı nedeniyle özellikle kararlıdır. Bazı türlerde (kemirgenler, atlar, primatlar), protamin 2 adı verilen ikinci bir protamin de bulunmuştur. Bu protein yüksek miktarda arginin içerir, ancak lizin veya sistein içermez. Bu nedenle serbest tiyol grubu içermez ve disülfür bağları oluşmadığı için daha az kararlıdır (Löhmer, 2023).

2.11. ABP (Androjen Bağlayıcı Protein)

Androjen bağlayıcı protein (ABP), sıçan testisinde sertoli hücreleri ve epididimis tarafından üretilir, daha sonra efferent kanallar yoluyla epididimise taşınır ve dolaşıma katılır (Tindal ve ark. 1975; Çil ve Akçay, 2017). Androjen bağlayıcı bu glikoprotein 70-90 kDa molekül ağırlığına sahip olup, dihidrotestesteron ve 17-beta-östradiola bağlanmaktadır (Çil ve Akçay, 2017). ABP, sertoli hücrelerinin sekretuar fonksiyon belirtecidir, ayrıca testiküler yetmezlikte azaldığı belirtilmiştir, sertoli hücrelerinin fonksiyonları değerlendirilirken de androjen bağlayıcı proteinler incelenir (Kızılay ve ark. 2018). Sertoli hücreleri tarafından üretilen bu protein folikül stimülan hormon kontrolü altındadır, FSH'nın sertoli hücrelerine olan etkisi altında regüle olan bu protein üretimi, insülin, retinol ve testesteron sentezine bağlı olarak artmakta ve epididimiste spermatozoa maturasyonu için uygun bir ortam hazırlamaktadır (Çil ve Akçay, 2017). ABP, ilk olarak normal sıçanların epididimisinde yaklaşık 18 günlükken ortaya çıkmaktadır. 16-19 günlükken Sertoli hücreleri arasında bağlantı kompleksleri gelişir. Bu şekilde kan-testis bariyeri oluşturulur (Tindall ve ark. 1975). ABP spesifik olarak testosteron veya dihidrotestosterona bağlanarak onları daha az lipofilik ve seminifer tübüllerde daha

konsantre hale getirir. ABP, seminifer tübüllerde spermatogenezi ve epididimide sperm olgunlaşması için gereklidir. ABP, olgunlaşmamış sperm ile birlikte caput epididimise göç ettiğinde, testosteronun olgunlaşmamış sperme erişimini sağlar ve sperm olgunlaşmasını destekler. ABP, ayrıca hedef organlarda rol oynamaya devam eden testosteron, dihidrotestosteron ve östrojenlerin vücutta taşınmasına da yardımcı olur (Ma ve ark. 2015). Kan ve lenf yoluyla tubulusların lumenine gelen testosteron ve dihidrotestosteron gibi androjenler, FSH'nın etkisiyle Sertoli hücrelerinden salgılanan Androjen Binding Protein (ABP) ile birleşir ve bu sayede spermatogenezis başlar (Coşkun ve ark. 2024).

2.12. N-Asetil Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT; kimyasal adıyla 3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol), merkezi sinir sisteminde görev yapan bir nörotransmitterdir. “Mutluluk hormonu” olarak da bilinen serotonin, çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar ve başta 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇ olmak üzere farklı alt reseptör tiplerine bağlanarak etkilerini gösterir. (Naughton ve ark., 2000; Kurtulmuş ve Taş, 2015). Serotonin merkezi sinir sisteminde rol alan bir hormondur. Bir çok durumda serotoninin etkisi karşımıza çıkmaktadır bunlar; depresyon hali, kardiyolojik problemler, büyüme, gelişme, cinsel aktivasyon, kemik gelişimi, obezite ve metabolik olaylar olarak sıralanabilir. Rejenerasyon kabiliyeti çok yüksek olan karaciğerde de serotonin seviyesi iyileşme ve yenilenme sürecine olumlu katkı sağlamaktadır (Ozanne ve Hales, 2004; Matondo ve ark. 2009; Kurtulmuş ve Taş, 2015). Serotonin sentezi, serotonerjik nöronlara alınan triptofan aminoasidi ile başlar. Sitoplazmada bulunan sınırlayıcı enzim triptofan hidroksilaz 2, moleküler oksijen ve tetrahidrobiopterin kofaktörü varlığında triptofanın hidroksilasyonunu katalize ederek 5-hidroksitriptofan (5-HTP) oluşumunu sağlar. Ardından, 5-HTP, piridoksal-5'-fosfat kofaktörü ve aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla hızla serotonine (5-HT) dönüştürülür. Triptofan, triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofana çevrilir; 5-hidroksitriptofan ise aminoasit dekarboksilaz etkisiyle serotonine dönüşür. Son aşamada serotonin, arilalkilamin N-asetiltransferaz (NAT) enzimi aracılığıyla N-asetil-serotonin formuna çevrilir. (Brzezinski, 2016; Atasoy, 2019; Ruddick ve ark. 2006; Kurtulmuş ve Taş,

2015). Serotonin kan-beyin bariyerini geçemediği için N-asetil transferaz enzimi sayesinde asetillenerek N-asetilserotonine (NAS) dönüşür. N-asetil serotonin pineal bezde ve retinada eksprese edilir (Sarı ve ark. 2020). Yapılan araştırmalar sonucunda NAS'ın melatoninin biyosentezinde ön madde olduğu ve güçlü antioksidan etki göstermesi, bunun yanı sıra hafızayı tazeleme, termoregülasyon, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde ağrının azaltılması ve Tropomyosin receptor kinase B (TrkB) reseptörünün aktivasyonunda işlev göstermesi gibi bir çok işlevi bildirilmiştir. NAS reseptörü, TrkB aktivasyonunda melatonin ve serotonininden daha seçici bir reseptördür ancak kararsız yapıda olduğu bildirilmiştir (Shen ve ark. 2012). Ayrıca uzun süren uykusuzluk gibi durumlarda hipokampüste TrkB reseptörü ile nörojenezi uyarmaktadır ve bu etkinin de özellikle dentat girusta gerçekleştiği bildirilmiştir (Psarakis ve ark., 1988; Yan, 1988; Jang ve ark., 2010; Sompol ve ark. 2011). Çalışmamızda da N-Asetil Serotonin'in güçlü antioksidan özelliğinden faydalanılarak testiküler iskemi hasarlarında olan etkinliği ortaya kondu. Şekil 3'te N-Acetylserotonin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 3. N-Acetylserotonin'in kimyasal yapısı (National Center for Biotechnology Information (2025))

3. MATERİYAL METOD

Bu çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'ndan 28/03/2024 tarih ve 2024/03-03 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışma, HMKÜ Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada, 200-250 g ağırlığında 32 adet yetişkin erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar, yiyecek ve suya serbest olarak erişebildi ve 12 saatlik bir aydınlık/karanlık döngüsüyle 20-22 °C sıcaklık ve nem kontrollü bir ortamda temiz plastik kafeslerde barındırıldı.

Çalışmada ratlar rastgele 4 gruba bölündü (n=8). Grup 1: kontrol grubu idi, bu gruba deney sonunda sol orşiektomi yapıldı ve ardından sakrifiye edildi. Grup 2 ve Grup 4'teki ratlara testis torsiyonu oluşturuldu. Daha sonra testisler normal pozisyonlarına getirilerek iskemi-reperfüzyon hasarı değerlendirildi. Grup 2 (Sham grubu): iskemi-reperfüzyon (I/R) grubu idi, bu gruptaki ratlara testis torsiyon-detorsiyon yaptırıldı ancak herhangi bir tedavi uygulanmadı. 24 saat sonra sakrifiye edildi. Grup 3 (NAS grubu): Pozitif kontrol grubu idi ve bu gruptaki ratlara sadece NAS (10 mg/kg İP) (Liu ve ark., 2021) uygulandı ve başka işlem uygulanmadı, deney sonunda sol orşiektomi yapıldı ve ardından sakrifiye edildi. Grup 4: iskemi-reperfüzyon + NAS (I/R+NAS) grubu idi, bu gruptaki ratlara cerrahiden 30 dk önce ve sonra NAS (10 mg/kg İP) (Liu ve ark., 2021) intraperitoneal olarak verildi ve testis torsiyon-detorsiyon yapıldı. İşlemden 24 saat sonra sakrifiye edildi.

3.1. Cerrahi İşlem

Cerrahi girişimler steril koşullarda ve ksilazin/ketamin (10/50 mg/kg, i.p.) kombinasyonu ile gerçekleştirildi. Testis dokusunun asepsi-antisepsisi sağlandıktan sonra Grup 2 ve Grup 4'teki ratların testisleri, sol inguinokrotal kesiden çıkarıldı. Daha sonra sol testis saat yönünde 720 derece döndürülerek 5/0 poliglaktin ile skrotuma 2 saat dikilerek sabitlendi. İskemik süreçten sonra testis detorsiyon pozisyonuna getirildi (Şekil 4). Testis detorsiyona alındıktan sonra reperfüzyon hasarını değerlendirmek için 24 saat boyunca normal anatomik pozisyonunda bırakıldı (Bozkurt ve ark., 2020). Daha sonra

testis dokusunun histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler için sol orşiektomi yapıldı ve intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi.



Şekil 4. Testiküler ensizyon ve torsiyon modeli

3.2. Histopatolojik inceleme

Ötenazi sonrası tüm hayvanlara nekropsi yapıldı. Testisler alınıp %10 luk tamponlu formalinde tespit edildi. Sonrasında rutin yöntemlere göre alkol, ksilol serilerinden geçirildikten sonra parafine gömülerek 5 µm kalınlığında alınan kesitler ksilollerde deparafinize edilip; 100, 96, 80 ve 70'lik alkol serilerinden de geçirildikten sonra Hematoksilen Eozin (H&E) (Luna 1968) ile boyandı. Işık mikroskop altında (Olympus CX31) incelendikten sonra mikrofotografları (Olympus DP12) alındı. Hemoraji, ödem ve Okonjesyon gibi testiküler paransim hasarı normal (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak skorlandı (Yıldız ve ark. 2011; Yurtal ve ark. 2023). Seminifer tubul yapısı, spermetogenezis, spem cell maturasyonu ise Johnsen'un skorlaması (MTBS: Mean testicular biopsy score) kullanıldı ve aşağıdaki tabloya göre yapıldı (Tablo 1 ve Tablo 2) (Johnsen, 1970; Akbaş 2016; Yurtal ve ark. 2023). Spermetogenezis, epitel olgunluğuna göre 0-10 arasında skorlandı.

Tablo 1. Testis Biyopsi Skorları (MTBS)

Skor	Açıklama
1	Hücre yok
2	Germ hücresi olmayan Sertoli hücreleri
3	Yalnızca spermatogonyumlar
4	Sadece birkaç spermatosit
5	Çok sayıda spermatosit
6	Sadece birkaç erken spermatid
7	Farklılaşma göstermeyen çok sayıda erken spermatid
8	Az sayıda geç spermatid
9	Çok sayıda geç spermatid
10	Tam spermatogenez

Tablo 2. Johnsen testiküler biyopsi skorlaması

Skor 1	Germ hücresi ve sertoli hücresi hiç yok.
Skor 2	Germ hücresi hiç yok. Yalnızca Sertoli hücresi mevcut.
Skor 3	Sadece spermatogonia şeklinde mevcut.
Skor 4	Çok az sayıda spermatosit mevcut.
Skor 5	Spermatozoa ya da spermatid hiç yok. Ancak çok sayıda spermatosit mevcut.
Skor 6	Sadece birkaç tane spermatid mevcut.
Skor 7	Spermatozoa hiç yok. Fakat çok sayıda spermatid mevcut.
Skor 8	Çok az sayıda spermatozoa mevcut.
Skor 9	Çok sayıda spermatozoa mevcut ve düzensiz spermatogenezis mevcut.
Skor 10	Tamamlanmış spermatogenezis mevcut ve düzgün açık tubül mevcut

3.3. Biyokimyasal Analizler

3.3.1. Homojenat hazırlama

Testis dokuları PBS (0.01 M, pH 7.4) ile yıkandıktan sonra 0,1g lık doku parçalarına ayrıldı. Sonrasında, bir doku öğütücü homojenizatör yardımı ile içerisinde proteaz inhibitörleri bulunan 1ml RIPA tampon çözeltisinde (50 mM Tris-HCl, pH 7.4,

150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 0.5% Sodyum deoksikolat, 0.1 % SDS, PMSF 1mM) homojenize edildi. Homojenize edilen karışım +4°C’de arasıra vortekslenerek 30 dk boyunca bekletildi. Daha sonra +4°C’de 10000xg’de 10 dk santrifüj edilerek süpernatant kısmı alınıp bir sonraki çalışmalar için saklandı.

3.3.2. Total antioksidan seviye tespiti

Alınan örneklerden total antioksidan seviye (TAS) tespiti kolorimetrik olarak bir ticari kit (Elabscience E-BC-K801-M,USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Kısaca, bu metot antioksidanların varlığında yeşil ABTS+ radikalinin renksiz ABTS’ye indirgenmesi esasına dayanır. Numunelerin TAS değerleri 660 nm ‘de absorbans ölçümü yapılarak standart grafiğinden kıyaslanarak hesaplanabilir. Toplam antioksidan seviyelerin tespitinde troloks referans molekül olarak kullanılmıştır.

3.3.3. Total oksidan seviye tespiti

Numunelerin total oksidan seviyelerinin tespiti ise yine ticari kit (Elabscience E-BC-K802-M, USA) vasıtasıyla kolorimetrik olarak gerçekleştirildi. Metodun temel prensibi örneklerde bulunan oksidan ajanların Fe+2 iyonunu Fe+3’e oksitlemesi ve bununla ksilenol turuncusuyla oluşturduğu renkli kompleksin 590 nm’de absorbans ölçümü esasına dayanır. Numunelerin absorbans değerleri içerdikleri oksidan moleküllerle doğru orantılıdır. Standart grafik çizilerek numunelerin absorbans değerlerinden total oksidan seviyeleri hesaplanmıştır.

3.3.4. ELISA analizleri

Elde edilen doku örneklerinden protamin ve seks hormonu bağlayıcı globulin protein seviyeleri satın alınan ticari ELISA kitleri (Abbexa, PRM2, Hollanda ve Abbexa, SHBG, Hollanda) vasıtasıyla gerçekleştirildi.

3.4. İstatistik

Elde edilecek değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce, normallik yönünden Shapiro Wilk testi, varyansların homojenliği yönünden Levene testi ile incelenmiştir. Çalışmada histopatolojik parametrelerin gruplar arasındaki farklılığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Anlamli bulunan histopatolojik parametreler için ileri aşama testi (post hoc) olarak çoklu Dunn testi kullanılmıştır. Biyokimyasal parametreler ve proteinlerin gruplar arasındaki farklılığı tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile belirlenmiştir. Biyokimyasal parametreler ve proteinlerden anlamli bulunan değişkenler için ileri aşama testi (post-hoc) olarak Duncan testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 istatistik paket programı ile gerçekleştirilmiş olup, $p<0.05$ kriteri dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

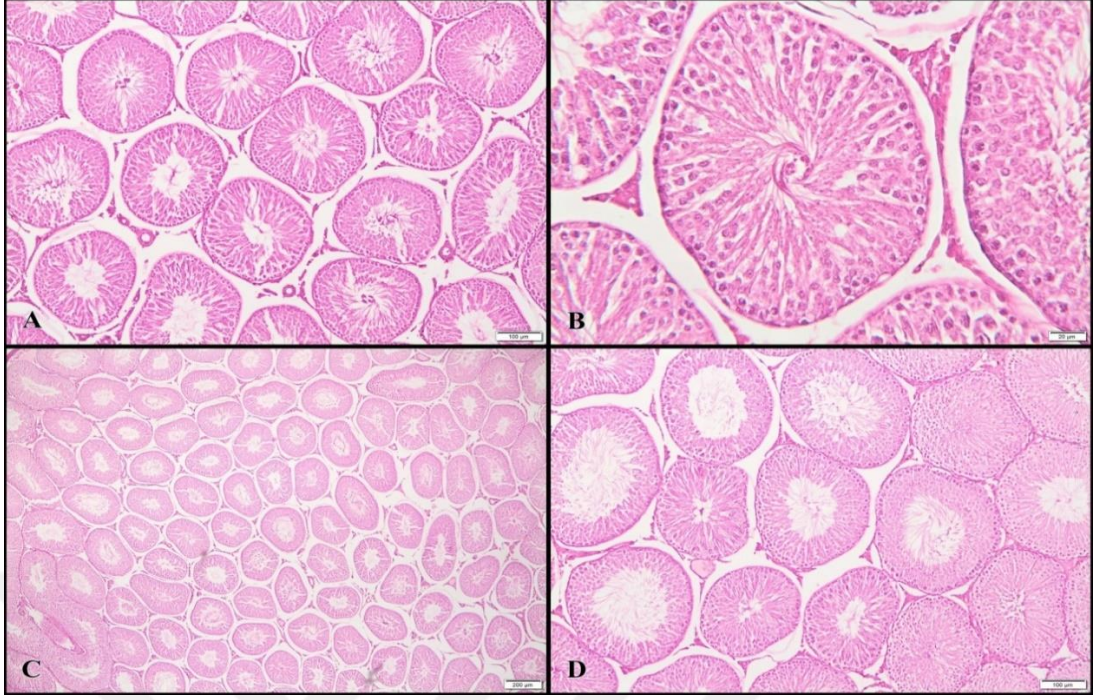
4.1. Histopatolojik Bulgular

NAS'ın testiküler iskemi-reperfüzyon modelinde oluşan değişiklikler üzerindeki etkisi Tablo 3'te sunulmuştur. Kontrol grubunda testisler normal histolojik yapıdaydı (Şekil 5a, 5b). NAS grubunda kontrol grubu ile benzer özellikteydi (Şekil 5c, 5d) Sham (I/R) grubunda ise hafif şiddette konjesyon mevcuttu (6a). Seminifer tubüller arasında hafiften şiddetliye varan ödem ve hemoraji dikkat çekti (6a, 6b). Seminifer tubül konturlarında düzensizlik (ok), spermatogenik seri hücrelerin diziliminde bozulmayı gösteren MTBS skorunda istatistiki olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi (6a, 6b). Tedavi grubunda ise I/R (sham) grubuna göre ödem konjesyon ve hemorajinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (Şekil 6c, şekil 6d). Ayrıca MTBS skorundaki iyileşmeyle Seminifer tubül konturlarında düzensizliklerinde azalma ve spermatogenik seri hücrelerin diziliminde düzelmeler görüldü (Şekil 6c, 6d).

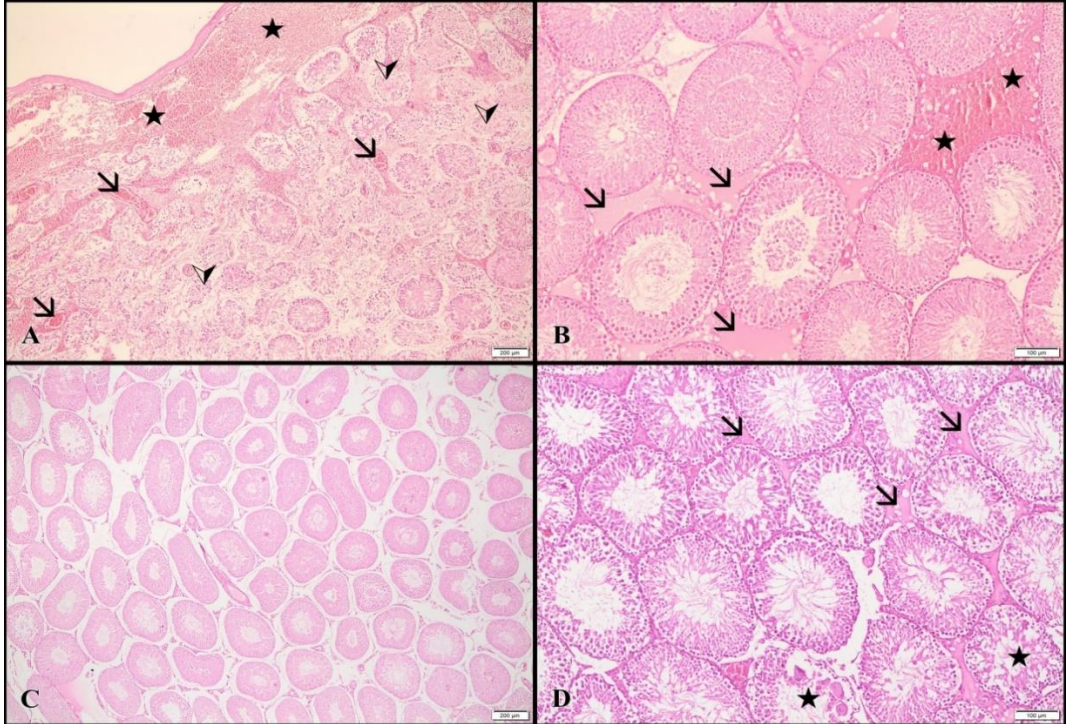
Tablo 3. Konjesyon, hemoraji, ödem ve MTBS skorları

Grup/Parameter	Konjesyon	Hemoraji	Ödem	MTBS
Kontrol	0 (0-0) ^B	0 (0-0) ^B	0 (0-1) ^C	9 (8-10) ^A
NAS	0 (0-1) ^B	0 (0-0) ^B	0 (0-1) ^C	9 (8-10) ^A
NAS Tedavi	0 (0-1) ^B	0 (0-1) ^B	1 (0-2) ^B	7 (6-9) ^B
Sham (IR)	1 (0-2) ^A	2 (1-3) ^A	2 (1-3) ^A	5,5 (2-8) ^B
P değeri	0,013	<0,001	<0,001	<0,001

Tablo 3: Konjesyon ve hemoraji açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,013$ ve $p<0,001$). Her iki histopatolojik incelemede de Sham grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek seviyededir. Ödem açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol ve nas grubu benzer olarak en düşük skora sahipken, nas tedavi grubu bunlara göre istatistiksel olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Sham grubu ise diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak daha yüksek skora sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). MTBS'nin gruplar arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nas tedavi ve Sham grubu MTBS skorları kontrol ve nas gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olarak belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol ve nas grupları arasında bu skor açısından farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 5. Testislerde Kontrol ve NAS gruplarında gözlenen histopatolojik bulgular, HE. a) Seminifer tubül normal histolojik yapısında, Kontrol grubu, b) Seminifer tubül normal histolojik yapısında, Kontrol grubu c) Seminifer tubül normal histolojik yapısında, NAS grubu. d) Seminifer tubul normal histolojik yapısında, NAS grubu.



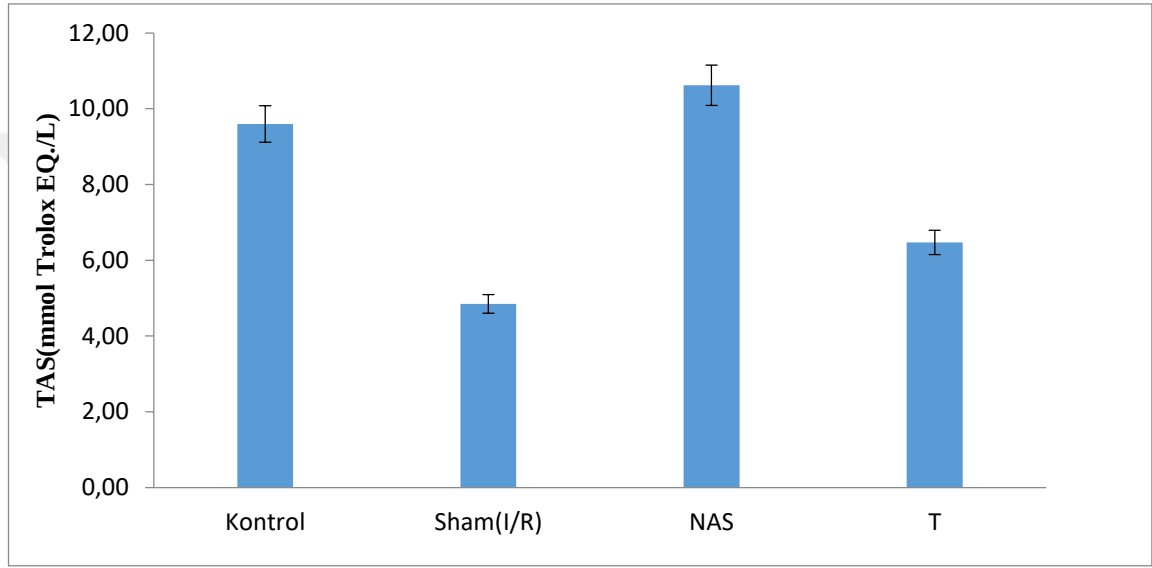
Şekil 6. Testislerde SHAM ve Tedavi gruplarında gözlenen histopatolojik bulgular, HE. a) Damarlarda hafif konjesyon (oklar) tubüller arası bölgede orta şiddette hemoraji (yıldızlar) ve seminifer tubül yapılarında bozulmalar (okbaşı), Sham grubu. b) Seminifer tubüller arasında hemoraji (yıldızlar) ve ödem (oklar). c) Seminifer tubül hemen hemen normal histolojik yapısında, Tedavi grubu, d) Seminifer tubüller arasında hafif şiddette ödem, Tedavi grubu.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

4.2.1. TAS, TOS ve OSİ Değerleri

Deneme süresi sonrası alınan testis homojenatlarından TAS (total antioksidan kapasite) ve TOS (total oksidan kapasite) analizleri temin edilen hazır ticari kitin protokolü takip edilerek gerçekleştirilmiştir. OSİ (oksidatif stres indeksi) değerleri ise TAS ve TOS değerlerinin oranlamasıyla ortaya konulmuştur.

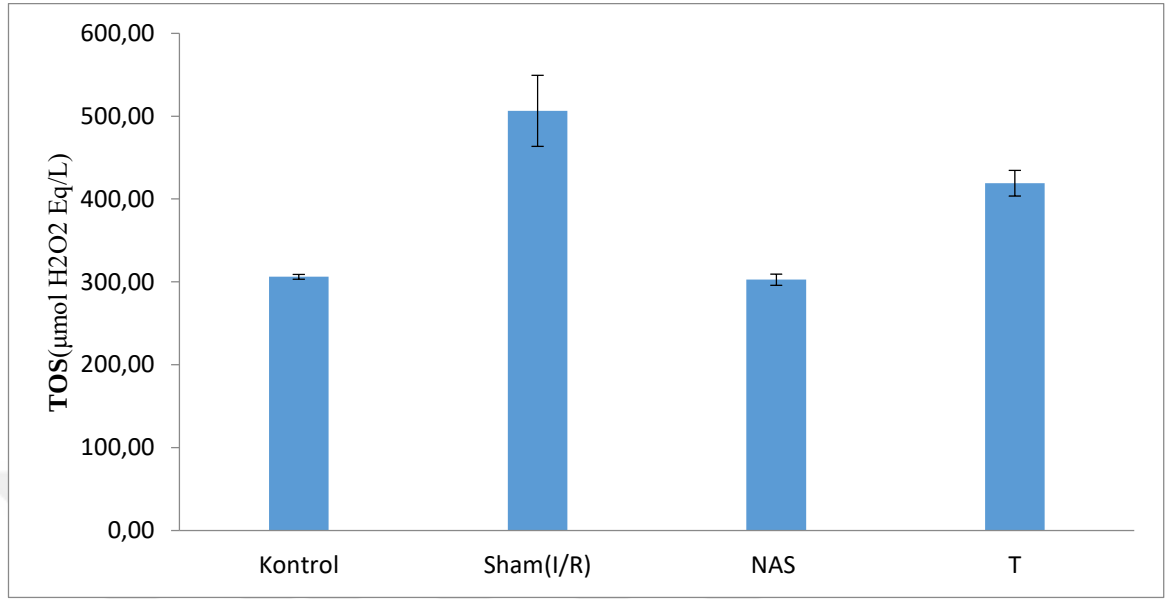
4.2.1.1 Testis TAS düzeyleri



Şekil 7. Testis homojenatlarındaki TAS değerleri

Çalışma süresi sonrasında Sham (I/R) grubu deney hayvanlarında testis homojenatlarındaki TAS değerlerinin ($4,85 \pm 1,22$) kontrol grubuna göre ($9,60 \pm 0,80$) %49 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Yine NAS grubundaki ($10,62 \pm 0,58$) TAS düzeylerinin kontrol grubuna ($9,60 \pm 0,80$) göre yaklaşık %11 düzeyinde arttığı görülmüştür. Bununla birlikte tedavi grubunda ($6,47 \pm 0,77$) ise TAS değerinin sham grubuna göre %33,5 oranında arttığı bulunmuştur ($p \leq 0,05$) (Şekil 7).

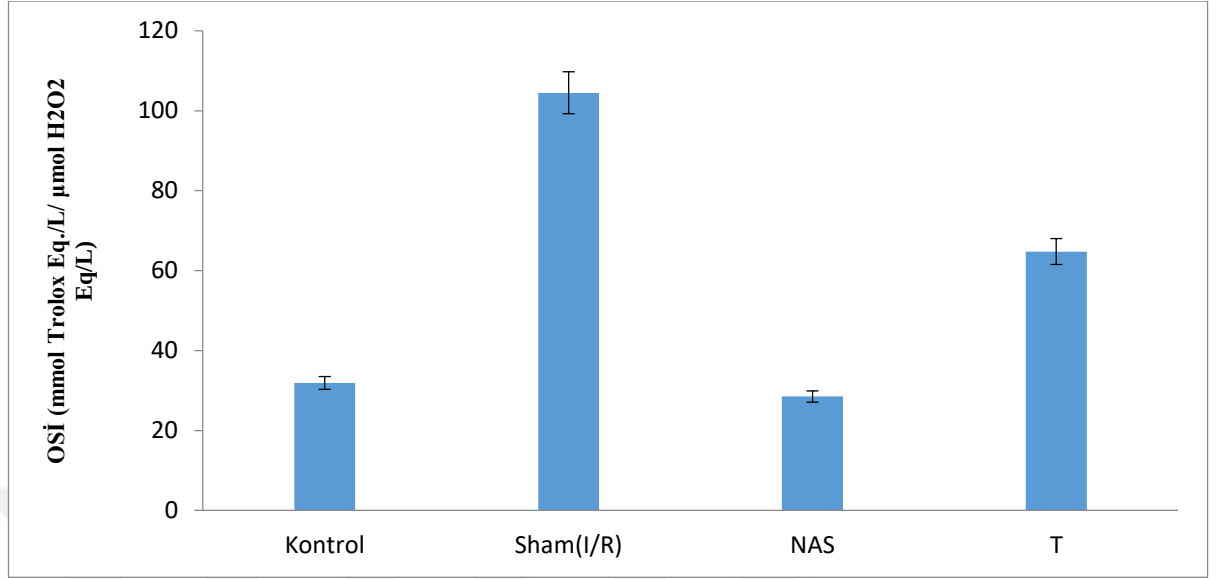
4.2.1.2. Testis TOS düzeyleri



Şekil 8. Testis TOS değerleri

Elde edilen verilere göre Sham (I/R) grubu deney hayvanlarında testis homojenatlarındaki TOS değerlerinin ($506,44 \pm 43,06$) kontrol grubuna göre ($306,15 \pm 2,94$) %65 oranında arttığı tespit edilmiştir. Yine NAS grubundaki ($302,70 \pm 2,94$) TOS düzeylerinin kontrol grubuna ($306,15 \pm 6,66$) göre yaklaşık %1,5 düzeyinde azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte tedavi grubunda ($419,08 \pm 15,35$) ise TAS değerinin sham grubuna göre %17 oranında azaldığı bulunmuştur ($p \leq 0,05$) (Şekil 8).

4.2.1.3. Testis dokusunda OSİ düzeyleri



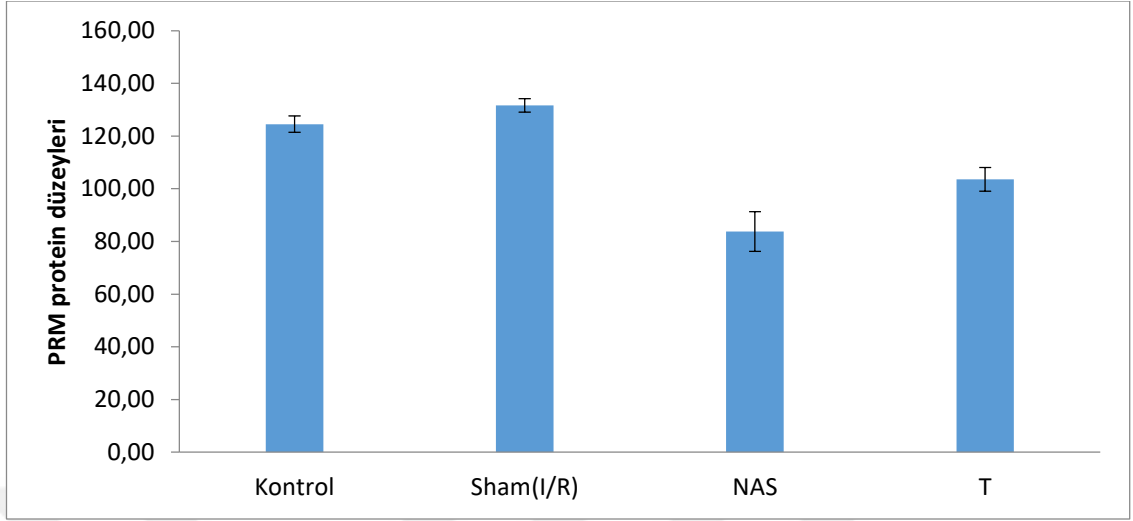
Şekil 9. Testis OSİ değerleri (istatistik verilmemiştir, standart hata yüzde olarak sunulmuştur).

Çalışma süresi sonrası Sham grubu deney hayvanlarında testis homojenatlarındaki OSİ değerlerinin (104,47) kontrol grubuna göre (31,90) %235 oranında arttığı tespit edilmiştir. Yine NAS grubundaki (28,51) OSİ düzeylerinin kontrol grubuna (31,90) göre yaklaşık %11 düzeyinde azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte tedavi grubunda (64,76) ise bu değerin sham grubuna göre %38 oranında azaldığı bulunmuştur (Şekil 9).

4.2.2. Protein Analizleri

Deneme süresi sonrası alınan testis homojenatlarından PRM2 ve ABP (SHBP-Sex hormonu bağlayıcı globülin) proteinlerinin düzey analizleri temin edilen hazır ticari kitlerin protokolleri takip edilerek ELISA metodu ile gerçekleştirilmiştir.

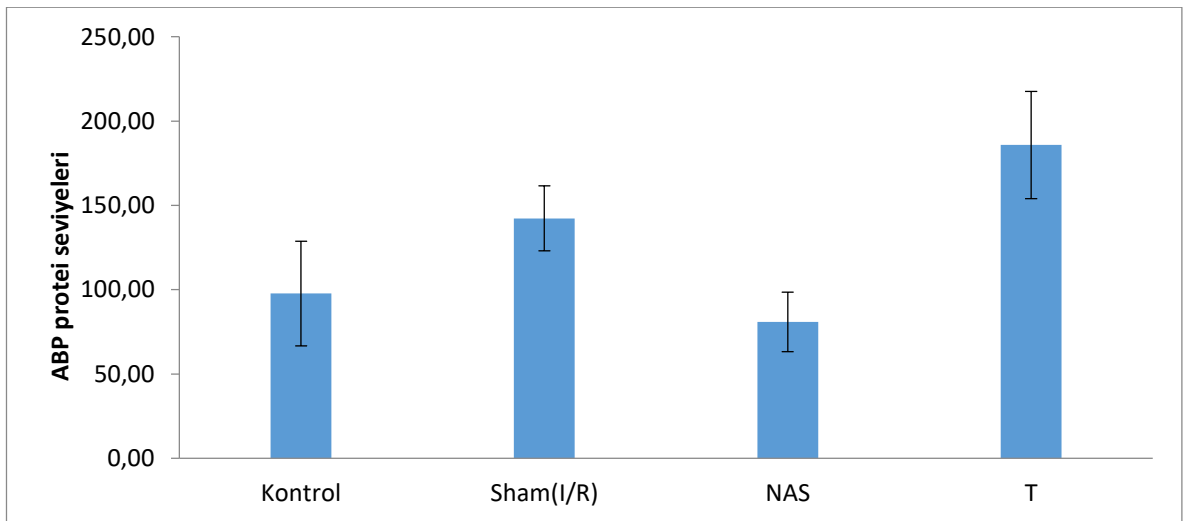
4.2.2.1. Testis dokusunda PRM2 protein düzeyleri



Şekil 10. Testis PRM2 protein düzeyleri

Elde edilen verilere göre Sham (I/R) grubu deney hayvanlarında testis homojenatlarındaki PRM protein düzeylerinin ($131,67 \pm 2,54$) kontrol grubuna göre ($124,51 \pm 3,08$) %6 oranında arttığı tespit edilmiştir. Yine NAS grubundaki ($83,72 \pm 7,53$) PRM2 düzeylerinin kontrol grubuna ($124,51 \pm 3,08$) göre yaklaşık %32 düzeyinde azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte tedavi grubunda ($103,60 \pm 4,46$) ise PRM2 değerinin sham grubuna göre %21 oranında azaldığı bulunmuştur ($p \leq 0,05$) (Şekil 10).

4.2.2.2 Testis dokusunda ABP protein düzeyleri



Şekil 11. Testis ABP protein düzeyleri

Çalışma süresi sonrası Sham grubu deney hayvanlarında testis homojenatlarındaki ABP protein düzeylerinin ($142,23 \pm 19,24$) kontrol grubuna göre ($97,74 \pm 31,06$) %46 oranında arttığı tespit edilmiştir. Yine NAS grubundaki ($80,82 \pm 17,69$) ABP düzeylerinin kontrol grubuna ($97,74 \pm 31,06$) göre yaklaşık %17 düzeyinde azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte tedavi grubunda ($185,82 \pm 31,78$) ise bu değerin sham grubuna göre %30 oranında daha da arttığı tespit edilmiştir ($p \leq 0,05$) (Şekil 11).



5. TARTIŞMA

Testis torsiyonu, genç erişkinlerde sıklıkla görülen ve acil müdahale gerektiren bir durumdur (Wei ve ark. 2007; Ozbal ve ark. 2012; Asghari ve ark. 2016). Genel bir ifade ile testis pedikülünün kendi etrafında dönmesinden kaynaklanır ve sonuç olarak iskemik bir tablo ortaya çıkar (Ozbal ve ark. 2012). Tanı ve tedavinin gecikmesi durumunda ise testislerde fonksiyon kaybı ve hatta kalıcı kısırlık kaçınılmazdır (Ozbal ve ark. 2012; Asghari ve ark. 2016).

Araştırmada testis dokusu homojenatlarında farklı grupların TOS, TAS ve OSI değerlerini araştırdık. Elde edilen verilere göre homojenatlarda İskemi/reperfüzyon (I/R) grubunda (Sham) TOS kontrole göre anlamlı düzeyde arttığı, NAS'ın tedavisinin ise TOS miktarını I/R grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığını tespit ettik. Çalışmada OSI değerleri ise bu bulgulara paralellik gösterdi. Yine TAS değerleri de tam tersi düzeylerde olduğu yani NAS'ın antioksidan kapasiteyi anlamlı derecede arttırdığını ortaya koyduk.

19. yüzyılın başlarında, “iskemi” terimi ilk olarak arteriyel girişin tıkanması nedeniyle dokulara yetersiz kan temini olarak tanımlanmıştır (Kalogeris ve ark., 2012). İskemi, dokulardaki veya organlardaki kan akışı azaldığında veya tamamen durduğunda meydana gelir (Sheridan ve ark. 2001) . Hücre hasarı ve/veya ölümü, hücre tipine ve organa bağlı olarak değişen kritik bir iskemi döneminden sonra meydana gelir. I/R hasarı esas olarak serbest radikallerin artan üretimi ve buna bağlı oksidatif stresle ilişkilidir (Choi ve ark. 2023). I/R hasarı yaygın bir klinik sorundur. I/R hasarının altında yatan patofizyolojik mekanizmalar belirsiz olsa da, oksidatif hasar I/R hasarının başlamasında önemli bir faktör olarak kabul edilir. Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen bulgular, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (RONS) üretiminin baskılanması oksidatif hasarı sınırlandırarak I/R hasarını hafiflettiğini göstermektedir (de Vries ve ark., 2013). Tüm dokular kısa süreli iskemilere dayanabilir. I/R hasarı 2 modda meydana gelir. Hücrenin anaerobik metabolizmayı kullanma adaptif eşiği başlangıç iskemik fazında aşılsa, hücresel işlev bozukluğuna ve geri döndürülemez hasara veya nekroza neden olur. İskemiye takip eden reperfüzyon fazında, iskemik hasar, canlı iskemik dokuyu önlemek için kan akışının yeniden sağlanmasıyla aşılır. Şu haliyle, ROS üretimi yoğun bir bağışıklık tepkisi ve inflamasyon nedeniyle hasarı daha da kötüleştirebilir (Kalogeris ve ark. 2012; Rabbani ve ark. 2019). ROS, canlı hücrelerde süperoksit, hidroksil radikal,

singlet oksijen ve hidrojen peroksit gibi reaktif ve potansiyel olarak tehlikeli oksidan moleküllerdir (Nishikawa ve ark. 2009; Al-Taie ve ark. 2021). Vücutta üretim ve yıkımla ilgili reaksiyonlara katılırlar (Bardaweel ve ark. 2018). ROS, fizyolojik durumlarda hücrel sinyalizasyon ve enerji iletiminin önemli bir düzenleyicisidir (Ray ve ark. 2012; Al-Taie ve ark. 2021) ROS, I/R hasarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. I/R kaynaklı ROS hasarı, oksidatif stres oluşturmak için çeşitli lipidler ve proteinlerle etkileşime girer (Griendling ve ark. 2016). Wei ve ark. (2020) testiküler iskemi reperfüzyon modelinde aşırı ROS üretiminin olduğunu göstermişlerdir. Aşırı ROS ve süperoksit dengeyi bozabilir ve sonunda oksidatif strese neden olabilir. Süperoksit, ROS'un kontrolsüz üretimiyle sonuçlanan bir dizi serbest radikal işlemin başlangıcıdır. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksite ve sonraki oksidatif strese karşı etki eden ilk antioksidan savunmadır (Pomarede ve ark. 2009). Glutasyon (GSH), antioksidan ve diğer metabolik işlevlere sahip endojen bir peptittir (Alanazi ve ark. 2015). Glutasyonun güçlü antioksidan özellikleri, hücreyi, özellikle hücre zarını serbest radikal hasarından korur. Glutasyon bir antioksidandır ancak aynı zamanda bağışıklık tepkisine ve DNA'nın onarılmasına ve korunmasına da katılır (Pomarede ve ark. 2009). Bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak birçok deneysel I/R araştırmalarında GSH değerinde, SOD aktivitesinde ve diğer antioksidan düzeylerinde önemli azalmalar olduğu gösterilmiştir (Ekinci ve ark. 2021; Güzel ve ark. 2022).

Araştırmamızdaki bulgulara benzer olarak Şen ve ark. (2020) deneysel oluşturdukları *in vivo* böbrek I/R modelinde I/R uygulanan ratlarda TOS değerinin kontrole göre anlamlı düzeyde arttığını bununla birlikte TAS'ın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını göstermişlerdir. Yine Güzel ve ark. (2022) deneysel böbrek iskemi reperfüzyon denemesinde I/R'li ratlarda kontrol grubuna göre TAS değerlerini azaltırken, TOS değerlerinin ise anlamlı düzeyde arttığını rapor etmişlerdir.

Triptofan'ın bir metaboliti olarak NAS, güçlü bir antioksidan kapasiteye sahiptir (Wolfler ve ark. 1999). NAS'ın plazma konsantrasyonlarının, melatonininkinden daha büyük olan nanomolar seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Manz ve ark. 1985). Son çalışmalar, NAS'ın nöronlarda, eritrositlerde, retina hücrelerinde, akciğer epitelyal hücrelerinde, lenfositlerde ve enterositlerde oksidatif hasara karşı koruma sağladığını göstermiştir (Zhou ve ark. 2014; Ben Shahr ve ark. 2016). Ayrıca NAS uygulamasının, sıçanların jejunum ve ileumunda I/R kaynaklı mukozal hasarı önlediği ve dokuları

koruduğu gözlemlenmiştir (Ben Shahr ve ark. 2016). Hücre içi hasara yanıt olarak lipid peroksidasyonunun bir metaboliti olan 4-Hidroksi-2-nonenal (4-HNE), çeşitli hücrelerde ve dokularda oksidatif stresle ilişkilidir (Long ve ark. 2010). Liang ve ark. (2020), NAS'ın 4-HNE uyarımlı oksidatif strese karşı, antioksidan stimülasyonu uyaran Nrf2 sinyallemesini düzenleyerek oksidatif hasarı ve bağırsak disfonksiyonunu hafiflettiğini ve mukozal bariyer fonksiyonuna katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada NAS'ın antioksidan sistemin önemli bir elemanı olan glutasyonu doz bağımlı olarak artırdığını da vurgulamışlardır. Yine Yoo ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada oksidatif stres uyarımlı nöronal hasarda, NAS'ın nöroprotektif etkinliğini Akt/NRF2 sinyalini düzenleyerek antioksidan sistemi uyararak gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak, Yu ve ark. (2013) akut hepatik iskemi reperfüzyon modelinde NAS'ın oksidatif belirteçlerden MDA'yı sham grubuna göre anlamlı düzeyde azalttığını ve bununla birlikte SOD antioksidan enzim aktivitesini ise anlamlı düzeyde artırdığını göstermişlerdir. Denememizdeki bulgulara benzer diğer bir literatürde ise Zhang ve ark. (2024) retinal iskemi reperfüzyon modelinde NAS'ın Akt/Nrf-2 sinyali stimülasyonu güçlü antioksidan etkinlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda protamin 2 (PRM2) protein düzeyleri de araştırılmıştır. Bulgularımıza göre testis dokusundaki PRM2 protein düzeylerinin iskemi reperfüzyon uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte NAS grubunda ise PRM2 düzeyinin I/R grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramalarında testis I/R modellemelerinde testis dokusu PRM2 protein seviyeleri ile ilgili çalışmaların çok nadir olduğu ve bununla birlikte NAS'ın PRM2 protein düzeyleriyle ilgili çalışmaların bulunmadığı görülmüştür. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması sonucu gelişen oksidatif stres erkeklerde üreme performansını etkileyen önemli faktörlerden birisidir (Mottola ve ark. 2024). Normalde düşük ROS seviyeleri spermatik fonksiyonlar için gerekli iken, oksidatif stres durumunda aşırı artan ROS, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi olumsuzluklara yol açarak sperm hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara sebep olmakta ve fertilitiyi de önemli düzeyde düşürmektedir (Du Plessis ve ark. 2015; Bisht ve ark. 2017; Mottola ve ark. 2022). Protaminler, arginin ve sistein rezidüleri bakımından zengin proteinlerdir.

Pozitif yüklü arjinin aminoasiti protaminlerin negatif yüklü DNA'ya kolaylıkla bağlanmalarını sağlar. Sistein rezidüleri ise oluşturdukları disülfid bağlarına binaen bu bağlanmanın stabilizasyonunda etkinlik gösterir. Erkek bireylerin sperm genomunun korunmasında protaminlerin önemli koruyucu etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle spermiyogenez esnasında histonlarla yer değiştirerek DNA hiperkondensasyonunu ve genom korunmasını sağlarlar. Bu nedenle, protaminasyon sürecindeki eksiklik veya bozulmalar fertilitiyi olumsuz etkilemektedir (Schneider ve ark. 2020). Çalışılan memeli türlerinin çoğu sadece protamin 1', yani P1'e sahiptir. İnsan, fare ve at bu kuralın istisnalarıdır; bu türlerde sperm çekirdekleri ikinci bir protamin ailesi olan P2 protaminleri içerir (Viguie et al. 1990).

İnsanlarda ve kemirgenlerin birçoğunda protaminlerin iki önemli üyesinin, protamin 1 (PRM1) ve protamin 2 (PRM2), türlere özgü oranlarda ekspresyona uğradığı belirtilmektedir (Balhorn ve ark. 2007; Corzett ve ark. 2002). Merges ve ark. (2022) yaptıkları çalışmada farelerde PRM1 proteininin PRM2'nin olgunlaşmasında ve işlev göstermesinde etkili olduğunu ve DNA hiperkondenzasyonunda önemli rol üstlendiğini belirtmişlerdir. Ratlarda oksidatif stresin testis, epididimis ve spermatozoadaki uzun süreli etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, epididimis tedavide testisten daha fazla etkilendiği ve yüksek oksidatif stres belirteçleri görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca önemli antioksidan enzimlerden olan peroksiredoksinlerin (PRDX1 ve PRDX6) ve katalaz enziminin antioksidan bir yanıt olarak upregüle olduğu ancak bu durumun spermatozoada tert butil hidroperoksit (t-BHP) uyarımlı oluşan oksidatif hasarı önlemede yeterli olmadığı rapor edilmiştir (Wu ve ark. 2020). Spermatozoalarda dölleme yeteneğini kazanması ve sinyal iletimi dahil birçok hücresel süreçte düşük miktarlarda ROS kontrollü üretiminin (mild oxidative stress) önemli etkisi olduğu düşünülmektedir (O'Flaherty ve ark. 2006; de Lamirande ve ark. 2008; De Lamirande ve ark. 2012). PRM2'den yoksun farelerde yapılan bir çalışmada ise süperoksit dismutaz (SOD1) ve peroksiredoksin 5 (PRDX5) enzimlerinin gen ekspresyonlarının azaldığı bununla birlikte sperm antioksidan kapasitesinin düştüğü ve epididimal spermde oksidatif stres aracılı DNA hasarı oluşumu gözlemlenmiştir (Schneider ve ark. 2020). Hamidian ve ark. (2020) tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlerin erkek bireylerinde C vitamini uygulaması sonrası PRM1 ve PRM2 gen ekspresyonlarında önemli bir artış görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki PRM2 düzeylerinin gruplara göre farklılıkları çalışmanın

süresiyle ilişkili olarak ve oksidatif stresin şiddetine bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir. Yani deneme periyodunun kısalığına bağlı olarak hali hazırda antioksidan elemanların tolerasyonuna bağlı olarak PRM2 protein düzeyinin değişebileceği kanısına varılmıştır. Araştırmamızda testis ABP değerlerine bakıldığında I/R grubunda kontrol grubuna göre artarken, NAS grubunda ise sham grubuna göre anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik. Yine deneme gruplarındaki serumlarda ise ABP ekspresyonunun olmadığı da bulgularımız arasında yer almaktadır. Yapılan literatür taramalarında ABP düzeyi ile antioksidan sistem elemanları arasında doğru orantılı korelasyon olduğunu gözlemlenmiştir. Bizim bulgularımızda literatürü destekler mahiyettedir. Yani ABP'nin sham grubunda artışı artan ROS'a tepki olarak meydana gelmiş olabilir. Bourebaba ve ark. (2023) SOD2, Cat ve GPx'in seviyelerinin ise EMS koşulları altında ROS aşırı üretimine yanıt olarak önemli ölçüde yukarı düzenlendiğini göstermiştir. Yine serum örneklerinde ABP'nin olmayışı ratların yaşam siklusuna bağlı olarak üretilen doku-organ aksındaki değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. ABP sıçan yavrularında neredeyse tespit edilemez durumdadır ve sütten kesilmeden hemen önce erkek sıçanların kanında düşük seviyelerde tekrar ortaya çıkan immünoreaktif ABP, kan-testis bariyerinin olgunlaşmasından önce Sertoli hücrelerinden kaynaklanır (Gunsalus ve ark. 1978). ABP transkriptlerinin yetişkin sıçanların karaciğerlerinde mevcut olmaması (Joseph ve ark. 1987) ve plazma ABP'nin kanlarında tespit edilemez olması (Gunsalus ve ark. 1978) ilginç bir bulgu sunmaktadır, çünkü bu, ABP'nin doğumdan sonra kemirgenlerde seks steroidlerinin taşınması veya düzenlenmesi için gerekli olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda androjen bağlayıcı protein (Seks hormonu bağlayıcı globülin-SHBG olarak ta adlandırılmaktadır) düzeylerini de araştırdık. Elde edilen bulgulara göre SHBG düzeyinin I/R uygulanan grupta kontrol grubuna göre arttığını tespit ettik. Bununla birlikte NAS grubunda ise I/R grubuna göre daha fazla arttığını da bulduk. Yapılan literatür taramalarında SHBG ve antioksidan kapasite arasında pozitif korelasyon olduğu bulgulara rastladık. Seks steroid bağlayıcı protein (SBP) olarak da bilinir, kromozom 17'nin geni tarafından kodlanan 90-100 KDa'lık bir homodimerik glikoproteindir ve yakın zamanda gösterildiği gibi hepatositler ve yağ hücreleri tarafından üretilir (Qu ve ark. 2020; Bourebaba ve ark. 2022). SHBG, testosteron, dihidrotestosteron ve östradiol dahil olmak üzere dolaşımdaki steroid hormonlarına bağlanan, metabolik

temizlenme oranlarını azaltan ve biyoyararlanımlarını ve hedef dokulara ve hücrelere erişimlerini düzenleyen bir ekstraselüler plazma glikoproteinidir (Chen ve ark. 2010). Bourebaba ve ark. (2023) EMS (equine metabolik sendrom) hücrelerinde nitrik oksit üretiminde sağlıklı kontrol hücrelerine kıyasla önemli bir artış gösterdiğini, ancak 50 ve 100 nM konsantrasyonlarında SHBG ile tedavi sonrasında nitrik oksit seviyelerinin önemli ölçüde aşağı regüle edildiği ortaya koymuşlardır. Dahası, ROS+ hücrelerinin oranının EMS'den etkilenen hücrelerde ROS+ hücrelerinin yüzdesinde, kontrol sağlıklı hücre grubuna kıyasla bir artış olduğunu rapor etmişlerdir. SHBG ile tedavi toplam ROS+ hücre sayısındaki büyük azalmaya neden olurken, antioksidan etkininde atmış olduğunu vurgulamışlardır. Dahası, dört ana endojen antioksidan enzim olan SOD1, SOD2, Cat ve GPx'in gen ekspresyon analizi, SOD1'in mRNA seviyelerinin güçlü bir şekilde azaldığını, SOD2, Cat ve GPx'in seviyelerinin ise EMS koşulları altında ROS aşırı üretimine yanıt olarak önemli ölçüde yukarı düzenlendiğini göstermiştir. Ancak, SHBG'nin uygulanması, SOD1, Cat ve GPx'in ekspresyon modellerini etkili bir şekilde düzenlediğini de ortaya koymuşlardır. Daha önceki çalışmalar, prooksidant ortamda adipoz dokudan türeyen mezenşimal kök hücrelerin metabolik homeostazlarını kaybettiklerini ve apoptoz ve ER stresine daha yatkın hale geldiklerini, bunun da rejeneratif özelliklerini önemli ölçüde değiştirdiğini kanıtlamıştır (Sriram ve ark., 2019). SHBG'nin reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve nitrik oksitin (NO) seviyelerini düşürdüğünü ve aynı zamanda toplam endojen antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırdığı rapor edilmiştir. Bunlar arasında süperoksit dismutaz (SOD1/SOD2), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) bulunur. Transkript seviyeleri EMS koşulları altında düzensizleşmiştir. SHBG'nin antioksidan etkisi daha önce hücresel veya in vivo deneysel modellerde test edilmemiştir (Bourebaba ve ark. 2023). Sun ve ark. (2021), insüline dirençli hastaların SHBG seviyelerinin azalmasıyla karakterize edilen, hem malondialdehit (MDA) hem de oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (oks-LDL) dolaşımdaki seviyelerinin yükselmesiyle kanıtlanan yoğun oksidatif stres sergilediğini ve buna yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) bozulmuş antioksidan özelliklerinin eşlik ettiğini gösterdiğini bulmuşlardır. Enli ve ark. (2013), benzer şekilde SHBG kaybının insülin direnci, hiperglisemi ve dislipidemi koşulları altında daha düşük antioksidan enzim ve glutatyon (GSH) seviyeleriyle birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, SHBG proteini eksik olan insüline dirençli kadınlarda ROS, NO ve nitrotirozin üretiminin ve ksantin oksidaz

aktivitesinin yoğunlaştığı da gözlemlenmiştir. Yapılan literatür taramaları ve elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında NAS'ın antioksidan kapasiteyi artırmasıyla dolaylı olarak SHBG ekspresyonuna neden olabileceği kanısına varılabilir.

Testis torsiyon-detorsiyonunun modelinde daha önce yapılan çalışmalarda testislerde dejenerasyon, deskuamasyon, germinal hücrelerde düzensizlik, interstisyel ödem ve kanama gibi histopatolojik değişiklikler görüldüğü belirtilmektedir (Yıldız ve ark. 2011; Yurtal ve ark. 2023). Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde testis torsiyon-detorsiyonunda seminifer tubüller arasında ödem ve hemoraji gözlenmiştir. Ayrıca seminifer tubül konturlarında da düzensizlik ve spermatogenik seri hücrelerin diziliminde bozulma dikkat çekmiştir.

Birçok çalışma, NAS'ın antioksidan stres, anti-apoptoz, otofaji disfonksiyonu, antiinflamatuvar ve diğer mekanizmalar yoluyla birçok hastalık üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu ve NAS'ın bir antioksidan olarak melatoninden üstün olduğunu bulmuştur (Luo ve ark. 2019; Kang ve ark. 2023). NAS, birçok iskemik hastalıkla ilişkili moleküler değişiklikleri ve organ hasarını önemli ölçüde iyileştiren potansiyel bir terapötik ajan olarak düşünülmektedir (Tosini ve ark. 2012, Luo ve ark. 2019; Kang ve ark. 2023). Yaptığımız bu çalışmada histopatolojik incelemede NAS'ın testislerde iskekiye bağlı oluşan ödem, konjesyon ve hemorajiyi azalttığı saptandı. Ayrıca bu çalışma ile NAS'ın bu modelde seminifer tubül konturların düzensizliklerinde ve spermatogenik seri hücrelerin diziliminde düzelmelere sebep olduğu tespit edildi.

SONUÇ

Araştırmamızda biyokimyasal testlerle elde ettiğimiz sonuçlara göre deneysel testis dokusu iskemi reperfüzyon modelinde uygulama sonrası total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksi anlamlı düzeyde artarken antioksidan kapasitenin ise diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte tedavide uygulanan Nasetil serotoninin oksidatif strese önemli olan bu parametrelerdeki olumsuz tabloyu etkin bir şekilde tersine çevirdiği bulunmuştur. Tüm bu verilere dayanılarak testis dokusunda I/R kaynaklı oksidatif strese karşı N-asetil serotonin'in önemli bir alternatif olabileceği söylenebilir.

Bununla birlikte I/R'nun gamet hücrelerinde DNA paketlenmesinde önemli ABP protein düzeylerinin kontrol grubuna göre arttırdığı tespit edilirken, tedavi grubunda ise bu değerin daha da yüksek olduğu bulunmuştur. Bu verilere dayanılarak I/R uygulanımında bir korunma reaksiyonu olarak tepkisel artışın olabileceği ve bununla birlikte tedavi grubunda daha fazla miktarda artışın olması, N-asetil serotonin'in üreme sisteminde etkin bir etken madde olarak düşünülebileceği kanılarına varıldı. Buna ilaveten I/R'nin gamet hücrelerinde DNA paketlenmesinde PRM2 protein düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdığı tespit edilirken tedavi grubunda bu değerin azaldığı bulunmuştur. Literatür tarandığında etkinlikte tam anlamıyla bahsedilebilmesi için PRM gen lokusundaki PRM1 gibi izogeninlerinde ekspresyon seviyelerinin de araştırılması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bilgilerin ışığında I/R modelinde N-asetil serotoninin biyoetkinliğinin tam anlamıyla bahsedilebilmesi için daha ileri düzey araştırmalara ihtiyaç duyulduğu kanısına varıldı.

KAYNAKÇA

1. **Ackermann K, Stehle JH.** Melatonin Synthesis İn The Human Pineal Gland: Advantages, İmplications, and Difficulties. *Chronobiology İnternational*, **2006**, 23(1-2), 369-379.
2. **Akcora B, Altug ME.** Kontas T And Atik E: The Protective Effect of Darbepoetin Alfa on Experimental Testicular Torsion and Detorsion Injury. *International Journal Urology*, **2007**, 14: 846-850.
3. **Akdere H.** Protective Role of Urtica Dioica on Testicular Torsion/Detorsion-Induced Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, **2017**, 28(1).
4. **Akgür FM, Kilinç K, Aktuğ T.** Reperfusion Injury After Detorsion of Unilateral Testicular Torsion. *Urological Research*, **1993**, 21, 395-399.
5. **Akkoç H.** Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Medical Journal*, **2008**, 35(3), 211-215.
6. **Alanazi AM, Mostafa GAE, Al-Badr AA.** Glutathione. Profiles Drug Subst Excipients Related Methodology, **2015**, 40:43-158.
7. **Almodhen F, He X, Loutochin O, Jednak R, Capolicchio JP. ve ark.** Protective Role of Hypothermia on Ischemia of Prepubertal Rodent Testicle. *Urology*, **2011**, 77: 762.E8-12.
8. **Altaffer III LF.** Testicular Torsion İn Men. *The Journal Of Urology*, **1980**, 123(1), 37-38.
9. **Al-Taie A, Sancar M, İzzettin FV.** 8-Hyd Roxyd Eoxyg Uanos İne: A Valuable Predictor Of Oxidative DNA Damage İn Cancer And Diabetes Mellitus. *Cancer Oxid Stress Diet Antioxid*. **2021**, 179-187.
10. **Arena S, Iacona R, Antonuccio P, Russo T, Salvo V. ve ark.** Medical Perspective in Testicular Ischemia-Reperfusion Injury. *Experimental And Therapeutic Medicine*, **2017**, 13(5), 2115-2122
11. **Asghari A, Akbari G, Meghdadi A, Mortazavi, P.** Protective effect of metformin on testicular ischemia/reperfusion injury in rats. *Acta cirurgica brasileira*, **2016**, 31, 411-416.
12. **Atasoy N.** Melatonin Ve Antioksidan Etkileri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, **2019**, 9(3), 196-201.
13. **Atik E, Görür S, Kiper AN:** The Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) On Histopathological Changes in Testicular Ischemia-Reperfusion Injury. *Pharmacol Res*, **2006**, 54: 293-297
14. **Aydiner Ç, Pul M, İnan M, Bilgi S, Çakır E.** DeneySEL Testiküler Torsiyon Modelinde N-Asetilsistein Doku Hasarını Önlemede Rol Oynayabilir Mi? *Cumhuriyet Medical Journal*, **2012**, 34(4), 462-471.
15. **Baker L. A, Sigman D, Mathews R.I, Benson J, Docimo S.G.** An Analysis of Clinical Outcomes Using Color Doppler Testicular Ultrasound for Testicular Torsion. *Pediatrics*, **2000**, 105(3), 604-607.
16. **Balhorn R.** The Protamine Family Of Sperm Nuclear Proteins. *Genome Biol*. **2007**, 8(9):227.
17. **Bardaweel SK, Gul M, Alzweiri M, Ishaqat A, Alsalamat HA, Bashatwah RM.** Reactive Oxygen Species: The Dual Role İn Physiological And Pathological Conditions Of The Human Body. *Eurasian Journal Medicine*, **2018**;50(3):193-201.
18. **Baud C, Veyrac C, Couture A, Ferran JL.** Spiral Twist Of The Spermatic Cord: A Reliable Sign of Testicular Torsion. *Pediatric Radiology*, **1998**, 28(12), 950-954.
19. **Baykara AS, Bildirici Y.** Çocuk ve Adölesanlarda Görülen Testis Torsiyonu Olgularının Klinik Ve Radyolojik Özellikleri ile Postoperatif Takip Sonuçları. *Eskisehir Medical Journal*, **2023**, 4(Ek Sayı), 159-162.
20. **Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M.** Intraoperative varicocele anatomy: a macroscopic and microscopic study. *Journal Urology*, **1992**, Oct;148(4):1190-4.
21. **Becker EJ Jr, Turner TT.** Endocrine And Exocrine Effects of Testicular Torsion İn the Prepubertal And Adult Rat. *Journal of Andrology*, **1995**, 16(4): 342-51.
22. **Bektaş H, Özzybek D, Günenç F, Akkuş M, Bağrıyanık A, Küme T ve ark.** Sıçanlarda Testiküler İskemi Reperfüzyon Modelinde İki Farklı Dozda Deksmetomidinin Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **2012**, 32(3), 766-774.
23. **Belhan S, Yıldırım S, Karasu A, Kömüroğlu AU, Özdek U.** Investigation of the protective role of chrysin within the framework of oxidative and inflammatory markers in experimental testicular ischaemia/reperfusion injury in rats. *Andrologia*, **2020**, 52(9), e13714.
24. **Ben Shahr Y, Sukhotnik I, Bitterman N, Pollak Y, Bejar J ve ark.** E_Fct Of N-Acetylserotonin On Intestinal Recovery Following Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury İn A Rat. *European Journal of Pediatric Surgery*, **2016**, 26, 47-53.

25. **Bisht S, Dada RJF.** Oxidative Stress: Major Executioner İn Disease Pathology, Role İn Sperm DNA Damage And Preventive Strategies. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* **2017**, 9, 420–447.
26. **Bodiwala D, Summerton DJ, Terry TR.** Testicular Prostheses: Development and Modern Usage. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, **2007**, 89(4), 349-353.
27. **Bolat MS, Aşçı R, Açıkgöz A, Büyükalpelli R.** Testis Protezlerinde Güncel Durum. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, **2011**, 37(2), 128-135.
28. **Bourebaba N, Ngo T, Śmieszek A, Bourebaba L, Marycz K.** Sex Hormone Binding Globulin As A Potential Drug Candidate For Liver-Related Metabolic Disorders Treatment. *Biomed Pharmacother.* **2022**; 153:113261.
29. **Bourebaba N, Sikora M, Qasem B, Bourebaba L, Marycz K.** Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Mitigates ER Stress And İmproves Viability And İnsulin Sensitivity İn Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (ASC) Of Equine Metabolic Syndrome (EMS)-Affected Horses. *Cell Commun Signal.* **2023**, Sep 11;21(1):230.
30. **Bremner WJ, Millar MR, Sharpe RM, Saunders PT.** Immunohistochemical Localization of Androgen Receptors in the Rat Testis: Evidence for Stage-Dependent Expression and Regulation by Androgens. *Endocrinology*, **1994**, 135(3), 1227-1234.
31. **Brzezinski A.** Melatonin ve İnsanlarda Uyku. Serotonin ve Melatonin, **2016**, (S. 403-408). CRC Press.
32. **Cadenas, E.** Mechanisms of Oxygen Activation and Reactive Oxygen Species Detoxification. In *Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology*, **1995**, (Pp. 1-61). Boston, MA: Springer US.
33. **Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G.** Interleukin 10 (IL-10) Inhibits the Release of Proinflammatory Cytokines from Human Polymorphonuclear Leukocytes. Evidence For an Autocrine Role of Tumor Necrosis Factor And IL-1 Beta in Mediating the Production Of IL-8 Triggered By Lipopolysaccharide. *J Exp Med*, **1993**, 178: 2207-2211.
34. **Chen C, Smothers J, Lange A, Nestler JE, Strauss İii JF ve ark.** Sex Hormone-Binding Globulin Genetic Variation: Associations With Type 2 Diabetes Mellitus And Polycystic Ovary Syndrome. *Minerva Endocrinol.* **2010**, 35(4):271–80.
35. **Chiasson RB.** Laboratory Anatomy of The White Rat, wım. C. Brown Company publishers, **1969**.
36. **Choi EK, Lim DG.** Hepatic ischemia-reperfusion injury with respect to oxidative stress and inflammatory response: a narrative review. *Journal of Yeungnam Medical Science*, **2023**, 40(2), 115-122.
37. **Ciftci AO, Şenocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N.** Clinical Predictors For Differential Diagnosis Of Acute Scrotum. *European Journal Of Pediatric Surgery*, **2004**, 14(05), 333-338.
38. **Cooper G, Schiller AL.** Anatomy of the Guinea pig. Harward university press. **1976**.
39. **Corzett M, Mazrimas J, Balhorn R.** Protamine 1: Protamine 2 Stoichiometry İn The Sperm Of Eutherian Mammals. *Mol. Reprod. Dev.* **2002**, 61, 519–527.
40. **Costa C, Horta M.** Ultrasound Evaluation Of Scrotal Pathology. *European Congress Of Radiology-ECR*, **2014**.
41. **Coşkun N, Topaloğlu C, Karaca F.** Erkek Kedilerde Üreme Organları, Spermanın Alınması Ve Spermatolojik Muayeneler, *Veteriner Üreme Bilimleri Yayınları*, **2024**.
42. **Çelik FÇ, Aygün C, Ayçiçek T, Aykanat MA, Ayyıldız S.** Doğum Öncesi Testis Torsiyonlu Bir Yenidoğan, *Pediatric Günleri Dergisi*, **2014**.
43. **Çil B, Akçay E.** Boğalarda Seminal Plazma Proteinlerinin Fertilite ve Kriyoprezervasyon Açısından Önemi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, **2017**, 57(2), 118-126.
44. **Davenport M.** ABC Of General Surgery in Children: Acute Problems of the Scrotum. *BMJ*, **1996**, 312(7028), 435-437.
45. **Davis JE, Silverman M.** Scrotal Emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* **2011**, 29(3):469-484.
46. **De Lamirande E, O'Flaherty C.** Sperm Activation: Role Of Reactive Oxygen Species And Kinases. *Biochim Biophys Acta. Molecular basis of disease*, **2008**, 1784(1):106–15.
47. **De Lamirande, E O'Flaherty C.** Sperm Capacitation As An Oxidative Event. *Studies On Men's Health And Fertility*, **2012**, 57–94.
48. **DeRouchey J, Hoover B, Rau DC.** A comparison of DNA compaction by arginine and lysine peptides: a physical basis for arginine rich protamines. *Biochemistry*, **2013**, 52(17), 3000-3009.
49. **De Vries DK, Kortekaas KA, Tsikas D, Wijermars LG, Van Noorden CJ ve ark.** Oxidative Signal. **2013**, Aug 20;19(6):535-45.

50. **Dhanani, NN, Cornelius D, Gunes A, Ritchey ML.** Aşamalı Fowler-Stephens Orşiopeksi İle Palpe Edilemeyen İntraabdominal Testisin Başarılı Ayaktan Tedavisi. *Üroloji Dergisi*, **2004**, 172 (6 Bölüm 1), 2399-2401.
51. **Du Plessis SS, Agarwal A, Halabi J, Tvrdá E.** Contemporary Evidence On The Physiological Role Of Reactive Oxygen Species In Human Sperm Function. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2015**, 32, 509–520.
52. **Dusmez D, Cengiz B, Yumrutas O, Demir T, Oztuzcu S ve ark.** Effect Of Verapamil and Lidocaine On TRPM And Nav1.9 Gene Expressions In Renal Ischemia-Reperfusion. *Transplant Proc*, **2014**, 46: 33-39.
53. **Ekinci Akdemir FN, Tanyeli A, Güler MC, Eraslan E, Yılmaz Topdağı EP ve ark.** Brusatol Mitigates Ovarian Tissue Oxidatif İnjury Induced By Ovarian İschemia Reperfusion. *Akd Tıp D.* **2021**, 7(2):206-211.
54. **Enli Y, Fenkci SM, Fenkci V, Oztekin O.** Serum Fetuin-A Levels, İnsulin Resistance And Oxidative Stress İn Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol.* **2013**, 29(12):1036–9.
55. **Favorito LA, Cavalcante AG, Costa WS.** Anatomic Aspects of Epididymis and Tunica Vaginalis in Patients with Testicular Torsion. *International Braz J Urol*, **2004**, 30, 420-424.
56. **Gordon M, Cervellione RM, Morabito A, Bianchi A.** 20 Years of Transcrotal Orchidopexy for Undescended Testis: Results and Outcomes. *Journal Of Pediatric Urology*, **2010**, 6(5), 506-512.
57. **Griendling KK, Touyz RM, Zweier JL, Et Al.** Measurement Of Reactive Oxygen Species, Reactive Nitrogen Species, And Redox-Dependent Signaling İn The Cardiovascular System: A Scientific Statement From The American Heart Association. *Circ Res.* **2016**, 119(5):E39-E75.
58. **Griswold MD.** The Central Role Of Sertoli Cells In Spermatogenesis. In *Seminars In Cell & Developmental Biology* (Vol. 9, No. 4, Pp. 411-416). Academic Press. **1998**.
59. **Guimarães SB, Kimura OS, Vasconcelos PR.** Dimethylsulfoxide Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury In Rat Testis. *Acta Cir Bras*, **2010**, 25: 357-361.
60. **Gunsalus GL, Musto NA, Bardin W.** Immunoassay Of Androgen Binding Protein İn Blood: A New Approach For Study Of The Seminiferous Tubule. *Science* **1978**, 200: 65 66.
61. **Gurney JK, Mcglynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V ve ark.** Risk Factors for Cryptorchidism. *Nature Reviews Urology*, **2017**, 14(9), 534-548
62. **Güzel A, Özorak A, Oksay T, Öztürk SA, Bozkurt KK ve ark.** The Efficiency Of Oxerutin On Apoptosis And Kidney Function İn Rats With Renal İschemia Reperfusion İnjury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* **2022**, Mar;28(3):344-351. 1.
63. **Güzel Erdoğan D, Tanyeli A, Güler MC, Eraslan E, Çomaklı S ve ark.** Beneficial Effects Of Urapidil Against Renal Ischemia Reperfusion- Related Renal İnjury. **2022**, 33(2):198-202.
64. **Hack WW, Sijtermans K, Van Dijk J, Van Der Voort-Doedens LM, De Kok ME ve ark.** 6 yaşındaki, 9 yaşındaki ve 13 yaşındaki Hollandalı okul çocuklarında edinilmiş inmemiş testis prevalansı. *Çocukluk çağındaki hastalıkların arşivleri*, **2007**, 92 (1), 17-20.
65. **Hagenäs L, Ritzén EM, Plöen L, Hansson V, French FS ve ark.** Sertoli cell origin of testicular androgen-binding protein (ABP). *Molecular and Cellular Endocrinology*, **1975**, 2(5), 339–350.
66. **Halis F, Yıldız T.** Çocuklarda İnmemiş Testis. *Sakarya Tıp Dergisi*, **2016**, 6(2).
67. **Hamidian S, Talebi AR, Fesahat F, Bayat M, Mirjalili A ve ark.** The effect of vitamin C on the gene expression profile of sperm protamines in the male partners of couples with recurrent pregnancy loss: A randomized clinical trial. *Clinical and experimental reproductive medicine*, **2020**, 47(1), 68.
68. **Hanci V, Erol B, Bektas S, Mungan G, Yurtlu S, ve ark.** Effect Of Dexmedetomidine on Testicular Torsion/Detorsion Damage In Rats. *Urol Int* **2010**, 84: 105-111.
69. **Ibrahim MZ, Tabari AM, Igashi JB, Lawal S, Ahmed M.** Scrotal Doppler Ultrasound Evaluation İn Zaria, Nigeria. *Niger J Basic Clin Sci.* **2016**, 13:89-93.
70. **İrkılata, H. C., & Alp, B. F.** İnmemiş Testis Etiyolojisi, Epidemiyolojisi ve Sınıflaması. *Türk Urol Sem*, **2012**, 3, 23-30
71. **Jang SW, Liu X, Pradoldej S, Tosini G, Chang Q ve ark.** N-Acetylserotonin Activates Trkb Receptor in a Circadian Rhythm. *Proceedings Of the National Academy of Sciences*, **2010**, 107(8), 3876-3881.
72. **Jiang J, Yu S, Jiang Z, Liang C, Yu W ve ark.** N-acetyl-serotonin protects HepG2 cells from oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, 310504
73. **Johnsen SG.** Testicular Biopsy Score Count—A Method For Registration Of Spermatogenesis İn Human Testes: Normal Values And Results İn 335 Hypogonadal Males. *Hormones*, **1970**, 1, 2–25.

74. **Joseph DR, Hall SH, French FS.** Rat Androgen-Binding Protein: Evidence For İdential Subunits And Amino Acid Sequence Homology With Human Sex Hormone-Binding Globulin. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1987**, 84: 339-343.
75. **Kalkan Y, Kanter M.** Sıçanlarda Testisin Postnatal Gelişimi Üzerine Histolojik Ve Histoşimik Araştırmalar. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **2021**, 7(1-2), 54-63.
76. **Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ.** Cell Biology Of İschemia/Reperfusion İnjury. *Int Rev Cell Mol Biol*. **2012**, 298:229-317.
77. **Kang J, Wang Y, Guo X, He X, Liu W ve ark.** N-acetylserotonin protects PC12 cells from hydrogen peroxide induced damage through ROS mediated PI3K/AKT pathway. *Cell Cycle*, **2022**, 21(21), 2268-2282.
78. **Kang JH, Guo XD, Wang YD, Kang XW.** Neuroprotective effects of N-acetylserotonin and its derivative. *Neuroscience*, **2023**, 517, 18-25.
79. **Kantarıcı F, Mihmanlı İ.** Skrotal Görüntüleme, *Türk Radyoloji Seminerleri, Trd Sem* **2019**, 7: 75-83
80. **Karagüzel E, Kutlu Ö, Yuluğ E, Mungan S, Kazaz İO ve ark,** Comparison Of The Protective Effect Of Dipyrindamole And Acetylsalicylic Acid On Long-Term Histologic Damage In A Rat Model Of Testicular İschemia-Reperfusion İnjury. *J Pediatr Surg*, **2012**, 47: 1716-1723.
81. **Kılıc N, Balkan E.** Çocuklarda Akut Skrotal Patolojileri. *Güncel Pediatri* **2004**, 2:122-5.
82. **Kızılay F, Altay B.** Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörlerinin Semen Parametrelerine Etkisi. *Androloji Bülteni*, **2018**, 20(2), 54-60.
83. **Kızılay F, Altay B.** Spermatogenez, Spermiyogenezis Ve Klinik Yansımaları. *Androloji Bülteni*, **2019**, 21(4), 177-184.
84. **Kocaman OH, Günendi T, Dörterler ME, Koyuncu İ ve ark.** Protective Effect Of Osthole On Testicular İschemia/Reperfusion İnjury İn Rats. *Turkish Journal Of Trauma & Emergency Surgery*, **2022**, 28(5), 563.
85. **Kölükçü E, Firat F, Deresoy FA, Katar M, Atılğan D.** The effects of pirfenidone on ischaemia–reperfusion injury in testicular torsion-induced rat model. *Andrologia*, **2021**, 53(2), e13922.
86. **Kumar K, Kumari M, Kumar V, Suman SK, Suman S.** Evaluation Of Scrotal Pathologies By Ultrasound And Color Doppler. *Cureus*, **2023**, 15(3).
87. **Kurçer Z, Özbakiş-Dengiz G, Fusun B, Banoğlu ZN.** Statinlerin Testiküler İskemi Reperfüzyon İle Oluşturulan Histopatolojik Hasar Üzerine Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2017**, 26, (1), 015-020
88. **Kurtulmuş S, Taş TK.** Gıdalarda Bulunan L-Triptofan, Serotonin, Melatonin Profilleri Ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science And Technology*, **2015**, 3(11), 877-885.
89. **Kuş İ, Zararsız İ, Akpolat N, Ögetürk M, Kuş MA ve ark.** Deneysel Formaldehit Zehirlenmesinde Omega-3 Yağ Asitlerinin Testislerdeki Antiapoptotik Etkileri: İmmunohistokimyasal Bir Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, **2008**, 13(3), 162-166.
90. **Lewis AG, Bukowski TP, Jarvis PD, Wacksman J, Sheldon CA.** Acil Serviste Akut Skrotumun Değerlendirilmesi. *Pediatric Cerrahi Dergisi*, **1995**, 30 (2), 277-282.
91. **Liang H, Liu N, Wang R, Zhang Y, Chen J ve ark.** N-Acetyl Serotonin Alleviates Oxidative Damage By Activating Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Signaling İn Porcine Enterocytes. *Antioxidants (Basel)*. **2020**, Apr 7;9(4):303.
92. **Liu Y, Hyde AS, Simpson MA, Barycki JJ.** Emerging Regulatory Paradigms İn Glutathione Metabolism. *Adv Cancer Res*. **2014**, 122:69-101.
93. **Liu J, Zhang N, Zhang M, Yin H, Zhang X ve ark.** N-acetylserotonin alleviated the expression of interleukin-1 β in retinal ischemia–reperfusion rats via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway. *Experimental Eye Research*, **2021**, 208, 108595.
94. **Long EK, Picklo MJ, Sr.** Trans-4-Hydroxy-2-Hexenal, A Product Of N-3 Fatty Acid Peroxidation: Make Somerom HNE. *Free Radic. Biol. Med*. **2010**, 49, 1–8.
95. **Lopez CP, Hita RE, Asensio EL, Rigabert MM, Prieto GA ve ark.** Local Anesthesia İn Inguinoscro- Tal Pathology. *Actas Urologicas Espanolas*, **1996**, 20:459–64.
96. **Löhmer I.** Stabilität Der Chromatinstruktur Von Bullenspermien İn Beziehung Zu Der Konventionellen Spermatologie, Der Bindungsfähigkeit Im Ovidukt-Explant-Assay Und Der Fruchtbarkeit İn Vitro. Hannover, Tierärztliche Hochschule, Diss. **2003**.
97. **Luna LG.** Manual Of Histologic Staining Methods Of The Armed Forces Institute Of Pathology. McGraw-Hill Book Co, Newyork. **1968**, P. 32.

98. **Luo C, Yang Q, Liu Y, Zhou S, Jiang ve ark.** The multiple protective roles and molecular mechanisms of melatonin and its precursor N-acetylserotonin in targeting brain injury and liver damage and in maintaining bone health. *Free Radical Biology and Medicine*, **2019**, 130, 215-233.
99. **Lysiak JJ, Turner SD, Turner TT.** Molecular pathway of germ cell apoptosis following ischemia/reperfusion of the rat testis. *Biol Reprod.* **2000**, Nov;63:1465-72.
100. **Lysiak JJ, Nguyen QAT, Turner TT.** Peptide And Nonpeptide Reactive Oxygen Scavengers Provide Partial Rescue Of The Testis After Torsion. *Journal Of Andrology*, **2002**, 23(3), 400-409.
101. **Ma Y, Yang HZ, Xu LM, Huang YR, Dai HL ve ark.** Testosterone Regulates the Autophagic Clearance Of Androgen Binding Protein In Rat Sertoli Cells. *Scientific Reports*, **2015**, 5(1), 8894.
102. **Mackinnon, K. L., Molnar, Z., Lowe, D., Watson, I. D., & Shearer, E.** Measures Of Total Free Radical Activity İn Critically İll Patients. *Clinical Biochemistry*, **1999**, 32(4), 263-268.
103. **Maloney SK, Shepherd KL, Bakker AJ.** Contractile Physiology And Response To Temperature Changes Of The Tunica Dartos Muscle Of The Rat. *Pflügers Archiv*, **2005**, 451, 489-497.
104. **Manz B, Kosfeld H, Harbauer G, Grill HJ, Pollow K.** Radioimmunoassay Of Human Serum Serotonin. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1985**, 23, 657-662.
105. **Matondo RB, Punt C, Homberg J, Toussaint MJ, Kisjes R ve ark.** Deletion Of The Serotonin Transporter İn Rats Disturbs Serotonin Homeostasis Without İmpairing Liver Regeneration. *American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology*, **2009**, 296(4), G963-G968.
106. **Mazneikova V, Markov D.** Antenatal Ultrasound Diagnosis Of Perineal Ectopic Testis—A Case Report. *European Journal Of Ultrasound*, **2001**, 13(1), 31-33.
107. **Mclaughlin CA, Chiasson RB.** Laboratory Anatomy Of The Rabbit, **1979**, 2nd Edition, sayfa 68.
108. **Memik Ö.** Testis Torsiyonu: Olgu Sunumu. *Konuralp Medical Journal*, **2012**, 4(1), 35-37.
109. **Merges GE, Meier J, Schneider S, Et Al.** Loss Of Prm1 Leads To Defective Chromatin Protamination, İmpaired PRM2 Processing, Reduced Sperm Motility And Subfertility İn Male Mice. *Development.* **2022**, 149(12): Dev200330.
110. **Meštrović J, Pogorelić Z, Drmić-Hofman I, Vilović K, Todorčić D ve ark.** Protective Effect Of Urapidil On Testicular Torsion–Detorsion Injury İn Rats. *Surgery Today*, **2017**, 47, 393-398.
111. **Miller DC, Peron SE, Keck RW, Kropp KA.** Effects Of Hypothermia On Testicular Ischemia. *J Urol* **1990**, 143:1046-8.
112. **Minas A, Mahmoudabadi S, Gamchi NS, Antoniassi MP, Alizadeh A ve ark.** Testicular Torsion İn Vivo Models: Mechanisms And Treatments. *Andrology*. **2023**; 11: 1267-1285.
113. **Mogilner JG, Elenberg Y, Lurie M, Shiloni E, Coran AG ve ark.** Effect Of Dexamethasone On Germ Cell Apoptosis İn The Contralateral Testis After Testicular İschemia– Reperfusion Injury İn The Rat. *Fertility And Sterility*, **2006**, 85, 1111-1117.
114. **Monga M, Scarpero HM, Ortenberg J.** Metachronous Bilateral Torsion Of The Testicular Appendices. *Int J Urol* **1999**, 6: 589-91.
115. **Mottola F, Palmieri I, Carannante M, Barretta A, Roychoudhury S ve ark.** Oxidative Stress Biomarkers İn Male Infertility: Established Methodologies And Future Perspectives. *Genes (Basel)*. **2024**, 15(5):539.
116. **Mottola F, Iovine C, Carannante M, Santonastaso M, Rocco L.** In Vitro Combination Of Ascorbic And Ellagic Acids İn Sperm Oxidative Damage İnhibition. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 14751.
117. **Mruk DD, Cheng CY.** The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology And Regulation. *Endocrine Reviews*, **2015**, 36(5), 564-591.
118. **Munell F, Suárez-Quian CA, Selva DM, Tirado OM, Reventós J.** Androgen-binding protein and reproduction: Where do we stand? *Journal of andrology*, **2002**, 23(5), 598-609.
119. **Murphy F, Paran TS, Puri P.** Orchiopexy and Its Impact Onfertility. *Pediatr Surg Int.* **2007**, 23(7):625-32.
120. **Nakayama A, Ide H, Osaka A, Inoue Y, Shimomura Y ve ark.** The Diagnostic Accuracy Of Testicular Torsion By Doctors On Duty Using Sonographic Evaluation With Color Doppler. *American Journal Of Men's Health*, **2020**, 14(5), 1557988320953003.
121. **Nanassy L, Liu L, Griffin J, T Carrell D.** The Clinical Utility Of The Protamine 1/Protamine 2 Ratio İn Sperm. *Protein And Peptide Letters*, **2011**, 18(8), 772-777.
122. **Zhang P, Zhang J, Ma C, Ma H, Jing L.** 6-hydroxygennistein attenuates hypoxia-induced injury via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in PC12 cells. *Scientific Reports*, **2025**, 15(1), 875.

123. **Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE.** A Review Of The Role Of Serotonin Receptors In Psychiatric Disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical And Experimental*, **2000**, 15(6), 397-415.
124. **Nguyen L, Lievano G, Ghosh L, Radhakrishnan J, Fornell L ve ark.** Effect Of Unilateral Testicular Torsion On Blood Flow And Histology Of Contralateral Testes. *Journal Of Pediatric Surgery*, **1999**, 34(5), 680-683.
125. **Nishikawa T, F Sato E, Choudhury T, Et Al.** Effect Of Nitric Oxide On The Oxygen Metabolism And Growth Of E. Faecalis. *J Clin Biochem Nutr.* **2009**;44(2):178-184.
126. **Noske HD, Kraus SW, Altinkilic BM, Weidner W.** Historical Milestones Regarding Torsion Of The Scrotal Organs. *The Journal of Urology*, 1998, 159(1), 13-16.
127. **Novaes HFF, Carneiro JA, Macedo Jr A, Barroso U.** Single Scrotal Incision Orchiopexy-A Systematic Review. *International Braz J Urol*, **2013**, 39(3), 305-311.
128. **O'Flaherty C, De Lamirande E, Gagnon C.** Positive Role Of Reactive Oxygen Species İn Mammalian Sperm Capacitation: Triggering And Modulation Of Phosphorylation Events. *Free Radic Biol Med.* **2006**, 41(4):528–40.
129. **Ogbuewu IP, Okoli IC, Iloeje MU.** Semen Quality Characteristics, Reaction Time, Testis Weight And Seminiferous Tubule Diameter Of Buck Rabbits Fed Neem (*Azadirachta Indica* A. Juss) Leaf Meal Based Diets. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* Vol.7. No.1. pp: 23-28, **2009**.
130. **Ong CY, Low HM, Chinchure D:** Scrotal Emergencies: An İmaging Perspective. *Med J Malaysia.* **2018**, 73:445- 51.
131. **Ozanne SE, Hales CN.** Catch-Up Growth And Obesity In Male Mice. *Nature*, **2004**, 427(6973), 411-412.
132. **Ozbal S, Ergur BU, Erbil G, Tekmen I, Bagrıyanık A ve ark.** The Effects Of A-Lipoic Acid Against Testicular Ischemia-Reperfusion Injury In Rats. *Scientific World Journal* **2012**, 489248.
133. **Ozkisacik S, Erdem AO, Durmaz O, Culhaci N, Gursoy H ve ark.** The Long-Term Protective Effects Of Short-Interval Postconditioning In Testicular Ischemia-Reperfusion Injury In Rats. *J Pediatr Surg*, **2012**, 47: 743-746.
134. **Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M.** Melatonin: Genel Özellikleri Ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, **2013**, 5(2), 179-203.
135. **Özsoy AZ, Nursal AF, Arıcı A, Bütün İ, Uysal M, Irmak Sapmaz H, Kuntışgüder Ç, Yılmaz Doğru H And Taş U:** Effects Of Carvedilol On An Ischemia/Reperfusion Model: Biochemical, Histopathological And Immunohistochemical Evaluation. *J Obstet Gynaecol Res*, **2016**, 42: 1132-1140.
136. **Pentyala S, Lee J, Yalamanchili P, Vitkun S, Khan SA.** Testicular Torsion: A Review. *Journal Of Lower Genital Tract Disease*, **2001**, 5(1), 38-47.
137. **Pomaredo N, Chandramouli M.** Enhancing The Skin's Natural Antioxidant Enzyme System By The Supplementation Or Upregulation Of Superoxide Dismutase, Catalase, And Glutathione Peroxidase. *Nutr Cosmet.* **2009**, 245-265.
138. **Prillaman HM, Turner TT.** Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol*, **1997**, 157:340–345.
139. **Psarakis S, Brown GM, Grota LJ.** Analgesia Induced By N-Acetylserotonin In The Central Nervous System. *Life Sciences*, **1998**, 42(10), 1109-1116.
140. **Qu X, Donnelly R.** Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) As An Early Biomarker And Therapeutic Target İn Polycystic Ovary Syndrome. *IJMS.* **2020**, 21(21):8191.
141. **Rabbani N, Thornalley PJ.** Hexokinase-2 Glycolytic Overload İn Diabetes And İschemia–Reperfusion İnjury. *Trends Endocrinol Metab.* **2019**, 30(7):419-431.
142. **Ray PD, Huang BW, Tsuji Y.** Reactive Oxygen Species (ROS) Homeostasis And Redox Regulation İn Cellular Signaling. *Cell Signal.* **2012**, 24(5):981-990.
143. **Retief JD, Winkfein RJ, Dixon GH, Adroer R, Queralt R ve ark.** Evolution Of Protamine P1 Genes İn Primates. *Journal Of Molecular Evolution*, **1993**, 37, 426-434.
144. **Reynolds WF, Wolfe SL.** Protamines İn Plant Sperm. *Experimental Cell Research*, **1984**, 152(2), 443-448.
145. **Ringdahl E, Teague L.** Testicular Torsion. *American Family Physician*, **2006**, 74(10), 1739-1743.
146. **Rose M, Åberg M, Bohn, J.** Testicular Prosthetic Implants İn Boys And Teenagers With Primary Or Secondary Anorchism. *Scandinavian Journal Of Plastic And Reconstructive Surgery And Hand Surgery*, 2008, 42(2), 101-104.

147. **Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GAW ve ark.** Tryptophan Metabolism In The Central Nervous System: Medical Implications. *Expert Rev Mol Med.*, **2006**, 8(20): 1-27.
148. **Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG ve ark.** Origin Of DNA Damage İn Ejaculated Human Spermatozoa. *Reviews Of Reproduction*, **1999**, 4, 31-37.
149. **Saluk J, Bijak M, Nowak P And Wachowicz B:** Evaluating The Antioxidative Activity Of Diselenide Containing Compounds In Human Blood. *Bioorg Chem*, **2013**, 50: 26-33.
150. **Samnakay N, Cohen RJ, Orford J, King PA, Davies RJ.** Androgen And Oestrogen Recept Status Of The Human Appendix Testis. *Pediatr Surg Int* **2003**, 19: 520-4.
151. **Samawi FT, Al-Dujaily SS, AL-Saidi MK, Abdulfattah SY, Saeed ZZ.** Expression of Protamine-1 Gene and Association with Interleukin-12 gene in Infertile Men: A Case-Control Study in Iraqi Patients. *Iraqi Journal of Science*, **2023**, 2798-2808.
152. **Sarı İ, Gümüş E, Özmen E, Gunturk I, Erşan S ve ark.** Farklı Dozlarda Ekzojen Gonadotropin Uygulamasının Serotonin Ve Melatonin Düzeylerine Etkisi. *Journal Of The Institute Of Science And Technology*, **2020**, 10(3), 1566-1575.
153. **Sarıcı D, Akın MA, Kurtoglu S, Yikilmaz A, Ede GD ve ark.** Perinatal Testis Torsiyonu: Vaka Sunumu. *Bozok Tıp Dergisi*, **2015**, 5(2), 90-92.
154. **Schneider S, Shakeri F, Trötschel C, Arévalo L, Kruse A ve ark.** Protamin-2 eksikliği, farelerde epididimal sperm olgunlaşması sırasında reaktif oksijen türleri (ROS) aracılı bir yıkım kaskadı başlatır. *Hücreler*, **2020**, 9 (8).
155. **Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ:** Morphine Mimics The Cardioprotective Effect Of Ischemic Preconditioning Via A Glibenclamide-Sensitive Mechanism In The Rat Heart. *Circ Res*, **1996**, 78: 1100-1104.
156. **Shafik A, Moftah A, Olfat S, Mohi-El-Din M, El-Sayed A.** Testicular Veins: Anatomy And Role İn Varicocele Genesis And Other Pathologic Conditions. *Urology*, **1990**, 35(2), 175-182.
157. **Sharp VJ, Kieran K, Arlen AM.** Testicular Torsion: Diagnosis, Evaluation, And Management. *American Family Physician*, **2013**, 88(12), 835-840.
158. **Sharpe RM, Mckinnell C, Kivlin C, Fisher JS.** Proliferation And Functional Maturation Of Sertoli Cells, And Their Relevance To Disorders Of Testis Function In Adulthood. *Reproduction-Cambridge*, **2003**, 125(6), 769-784.
159. **Shen J, Ghai K, Sompol P, Liu X, Cao X ve ark.** N-Acetyl Serotonin Derivatives As Potent Neuroprotectants For Retinas. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, **2012**, 109(9), 3540-3545.
160. **Sheridan AM, Bonventre JV.** Pathophysiology Of İschemic Acute Renal Failure. *Contrib Nephrol*. **2001**, (132):7-21.
161. **Simeunović B, Štrbenc M, Bavdek SV.** Position And Histological Structure Of The Testes In The Brown Hare (*Lepus Europaeus*) During Seasonal Regression And Recrudescence. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, **2000**, 29(2), 73-82.
162. **Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, Morawiec Z, Reiter R ve ark.** Protective Action Of Melatonin Against Oxidative DNA Damage Chemical Inactivation Versus Base-Excision Repair. *Mutation Research/Genetic Toxicology And Environmental Mutagenesis*, **2007**, 634(1-2), 220-227.
163. **Sompol P, Liu X, Baba K, Paul KN, Tosini G ve ark.** N-Acetylserotonin Promotes Hippocampal Neuroprogenitor Cell Proliferation In Sleep-Deprived Mice. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, **2011**, 108(21), 8844-8849.
164. **Soomro S, Mughal SA.** Perineal Ectopic Testis-A Rare Encounter İn Paediatric Surgical Practice. *J Coll Physicians Surg Pak*, **2008**, 18(6), 386-387.
165. **Sriram S, Yuan C, Chakraborty S, Et Al.** Oxidative Stress Mediates Depotspecific Functional Differences Of Human Adipose-Derived Stem Cells. *Stem Cell Res Ther*. **2019**, 10(1):141.
166. **Stefanska J, Pawliczak R:** Apocynin: Molecular Aptitudes. *Mediators Inflamm* **2008**, 106507.
167. **Sun Y, Li S, Liu H, Bai H, Hu K ve ark.** Oxidative stress promotes hyperandrogenism by reducing sex hormone-binding globulin in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, **2021**, 116(6), 1641-1650.
168. **Şen E, Kaplan DS, Bozdağ Z, Örkmez M, Mızrak A ve ark.** The Effect Of Tramadol On Oxidative Stress Total Antioxidant Levels İn Rats With Renal İschemia-Reperfusion İnjury. *Turk J Urol*. **2020**, Sep;46(5):388-392.
169. **Şener G.** Karanlığın Hormonu: Melatonin. *Marmara Pharmaceutical Journal*, **2010**, 14(3), 112-120.

170. **Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB.** Methods For Detection Of Reactive Metabolites Of Oxygen And Nitrogen: In Vitro And In Vivo Considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2004**, 286: 431-44.
171. **Thom SR.** Hyperbaric Oxygen: Its Mechanisms And Efficacy. *Plast Reconstr Surg* 127 (Suppl 1): **2011**, S131-S141.
172. **Tindall DJ, Vitale R, Means AR.** Androgen Binding Protein As A Biochemical Marker Of Formation Of The Blood-Testis Barrier. *Endocrinology*, **1995**, 97(3), 636-648.
173. **Tirado OM, Martínez ED, Rodríguez OC, Danielsen M, Selva DM ve ark.** Methoxyacetic acid disregulation of androgen receptor and androgen-binding protein expression in adult rat testis. *Biology of reproduction*, **2003**, 68(4), 1437-1446.
174. **Torregrosa N, Domínguez-Fandos D, Camejo MI, Shirley CR, Meistrich ML ve ark.** Protamine 2 Precursors, Protamine 1/Protamine 2 Ratio, DNA Integrity And Other Sperm Parameters In Infertile Patients. *Human Reproduction*, **2006**, 21(8), 2084-2089.
175. **Tosini G, Ye K, Iuvone PM.** N-acetylserotonin: neuroprotection, neurogenesis, and the sleepy brain. *The Neuroscientist*, **2012**, 18(6), 645-653.
176. **Tsunenari I, Kast A.** Developmental and Regressive Changes In The Testes of The Himalayan Rabbit. *Laboratory Animals*, **1992**, 26(3), 167-179.
177. **Turner TT, Tung KS, Tomomasa H.** Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biol Reprod.* **1997**, Dec;57:1267-74.
178. **Türk H, Çelik O, İsoğlu CS, Tarhan H, İlbey YÖ.** Erişkinde Testis Torsiyonu. *Tepecik Eğit. Hast. Derg.* **2014**, 24(1), 73-76.
179. **Türkmenoğlu İ, Abacıoğlu S.** Fonksiyonel Anatomisi Ve Embriyolojisi'nde Deney Hayvanlarında Testisler. *Türk Veteriner Dergisi.* **2021**, 3 (1), 26-33.
180. **Uner AB.** Testicular Torsion: Why Not Cool Ischemic Tis- Sue? *J Emerg Med*, **1996**, 14:635-6.
181. **Urt Filho A, Inouye CM, Pontes JC, Silva AC, Silva GV ve ark.** Propofol Effects On The Morphology Of Rat Testes Subjected To Testicular Ischemia-Reperfusion. *Acta Cir Bras*, **2012**, 27: 172-178.
182. **Uzun H, Kalkan M, Tunç B, Aktaş Ş, Çetinkaya M ve ark.** Hyperbaric Oxygen Therapy İn Testicular Tortion. *Türk. Jürol*, **2004**, 30, 273-278.
183. **Viguie F, Domenjoud L, Rousseau-Merck MF, Dadoune JP, Chevaillier P.** Chromosomal Localization Of The Human Protamine Genes, PRM1 And PRM2, To 16p13.3 By İn Situ Hybridization. *Hum. Genet*, **1990**, 85: 171-174.
184. **Visalli C, Salamone I, Mormina E, Gaeta M.** Intratesticular Vascular Architecture Seen By Ultrasound Microvascular Imaging (Microv). Illustration Of The Testis Vascular Anatomy. *Current Medical Imaging*, **2024**, 20(1), E060923220759.
185. **Wang Y, Chen L, Cui X, Zhou C, Zhou Q ve ark.** Clinical Effect Of Minimally Invasive Surgery For Inguinal Cryptorchidism. *BMC Surgery*, **2021**, 21, 1-5.
186. **Wei SM, Wang RY, Chen YS.** Sesamol Protects Testis From Ischemia-Reperfusion Injury Through Scavenging Reactive Oxygen Species And Upregulating Cremr Expression. *Oxid Med Cell Longev.* **2020**, Jun 17; 2020:9043806.
187. **Wei SM, Yan ZZ, Zhou J.** Beneficial Effect of Taurine on Testicular Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Urology*, **2007**, 70(6), 1237-1242.
188. **Wensing CJG.** Testicular Descent İn The Rat And A Comparison Of This Process İn The Rat With That İn The Pig. *The Anatomical Record*, **1986**, 214(2), 154-160.
189. **Williamson RCN.** The Continuing Conundrum Of Testicular Torsion. *Journal Of British Surgery*, **1985**, 72(7), 509-510.
190. **Wolfler A, Abuja PM, Schauenstein K, Liebmann PM.** N-Acetylserotonin İs A Better Extra- And Intracellular Antioxidant Than Melatonin. *FEBS Lett.* **1999**, 449, 206-210.
191. **Wright S, Hoffmann B.** Emergency Ultrasound Of Acute Scrotal Pain. *European Journal Of Emergency Medicine*, **2015**, 22(1), 2-9.
192. **Wu PY, Scarlata E, O'Flaherty C.** Long-Term Adverse Effects Of Oxidative Stress On Rat Epididymis And Spermatozoa. *Antioxidants (Basel).* **2020**, 9(2):170.
193. **Yan XY.** Freeze Fracture Study Of The Retinal Pigment Epithelium Of The Chick Embryo. [Zhonghua Yan Ke Za Zhi] *Chinese Journal Of Ophthalmology*, **1988**, 24(3), 168-170.
194. **Yıldız H, Durmuş AS, Şimşek H, Yaman M.** Protective Effect Of Sildenafil Citrate On Contralateral Testis İnjury After Unilateral Testicular Torsion/Detorsion. *Clinics*, **2011**, 66, 137.
195. **Yıldızhan E, Şahin F, Ayaz H, Aşır F, Deveci E ve ark.** Ratlarda Testislerdeki İskemi Reperfüzyon Hasarına Karşı Karvedilol'un Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. **2021**.

196. **Yılmaz S, Sofikerim M, Acer N, Nisari M, Dedeoğlu F ve ark.** İntraabdominal İnmemiş Testis Olgusu. Sağlık Bilimleri Dergisi, **2017**, 26(3), 291-293.
197. **Yildiz H, Durmuş AS, Şimşek H, Yaman İ** Effects Of Sildenafil Citrate On Torsion/Detorsion-Induced Changes In Red Blood Cell And Plasma Lipid Peroxidation, Antioxidants, And Blood Hematology Of Male Rats. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biology, **2011**, 159: 359-363.
198. **Yoo JM, Lee BD, Sok DE, Ma JY, Kim MR.** Neuroprotective Action Of N-Acetyl Serotonin İn Oxidative Stress-İnduced Apoptosis Through The Activation Of Both Trkb/CREB/BDNF Pathway And Akt/Nrf2/Antioxidant Enzyme İn Neuronal Cells. Redox Biology, **2017**, Apr; 11:592-599.
199. **Yu S, Zheng J, Jiang Z, Shi C, Li J ve ark.** Protective Effect Of N-Acetylserotonin Against Acute Hepatic İschemia-Reperfusion İnjury İn Mice. Int J Mol Sci. **2013**, Aug 29;14(9):17680-93.
200. **Yuvanc E, Tuglu D, Gur S, Ozan T, Kısa Ü ve ark.** Clinical Use of Specific Markers TAS, TOS, PON And IL-6 By the Evaluation of Kidney Damage in Patients Receiving SWL Treatment. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, **2018**, 9(3), 173-178.
201. **Yurtal Z, Kulualp K, Özkan H, Kutlu T, Alakuş H ve ark.** Protective Effects of Diospyros Kaki Leaves Extract against Oxidative Damage and Inflammation in the Testicular Ischemia-Reperfusion Model in Rats. Indian Journal of Experimental Biology, **2023**, 61(11).
202. **Zehri AA, Ismail A, Adebayo P, Ali A.** Testicular Torsion Induced by Epididymo-Orchitis: A Case Report. International Journal of Surgery Case Reports, **2021**, 83, 106038.
203. **Zhang J, Zhang Z, Jiang L, He S, Long X ve ark.** Combination Therapy With N-Acetylserotonin And Aflibercept Activated The Akt/Nrf2 Pathway To Inhibit Apoptosis And Oxidative Stress İn Rats With Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. Curr Eye Res. **2024**, Mar;49(3):280-287.
204. **Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, Maizels M.** Pediatric Testicular Torsion Epidemiology Using A National Database: Incidence, Risk of Orchiectomy and Possible Measures Toward Improving The Quality of Care. The Journal of Urology, 2011, 186(5), 2009-2013.
205. **Zhou H, Wang J, Jiang J, Stavrovskaya IG, Li M ve ark.** N-Acetyl-Serotonin offers Neuroprotection Through İnhibiting Mitochondrial Death Pathways And Autophagic Activation İn Experimental Models Of İschemic İnjury Journey Neurosci. **2014**, 34, 2967–2978.
206. **Zhou Q, Wang M, Yuan Y, Wang X, Fu R ve ark.** Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived Germ Cells In Vitro. Cell Stem Cell, **2016**, 18(3), 330-340.

ÖZGEÇMİŞ

İlköğretim, ortaöğretim, lise ve üniversite eğitimini Hatay da tamamladı. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2017 girişli ve 2022 yılı mezunudur. 2022 güz döneminde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladı. Şuan aktif olarak Antalya da kendi kliniğinde hizmet vermektedir.

