



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI**

**DENEYSEL TESTİS TORSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA ERKEN
TANIDA PENTRAKSİN-3 VE SCUBE-1 GİBİ
BİYOMARKERLARIN İNCELENMESİ**

ARŞ.GÖR.DR.MEHMET ÖZAVCI

ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE – 2021



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI**

**DENEYSEL TESTİS TORSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA ERKEN
TANIDA PENTRAKSİN-3 VE SCUBE-1 GİBİ
BİYOMARKERLARIN İNCELENMESİ**

ARŞ.GÖR.DR.MEHMET ÖZAVCI

ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

**DOÇ.DR. DEVRİM TUĞLU
TEZ DANIŞMANI**

KIRIKKALE – 2021

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bölümü Üroloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Özavcı'nın ‘‘ Deneysel Testis Torsiyonu Oluşturulan Ratlarda Erken Tanıda Pentraksin-3 ve Scube-1 gibi Biomarkerların İncelenmesi’’ konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası ‘‘Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir.’’ hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Özavcı uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 27.01.2021

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Devrim TUĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selahattin BEDİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği

TEŞEKKÜR

Üroloji Kliniğinde yapmış olduğum asistanlık eğitimim boyunca kendisinden gerek mesleki gerek insani boyutta çok şey öğrendiğim, her zaman örnek alacağım kıymetli hocam Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bana engin mesleksel bilgi ve becerisiyle yol gösteren, cerrahi ve bilimsel araştırma konusundaki azmini, tecrübesini, mesleki vizyonunu örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Devrim TUĞLU'ya ,

Eđitimimde büyük katkıları olan, asistanların eğitimini için sürekli çaba gösteren ve her konuda her zaman yanımda desteğini hiç esirgemeyen sayın abim, hocam Doç. Dr. Ercan YUVANÇ'a,şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım eğitimini tamamlamış ve halen eğitimlerine devam eden üroloji hekimi arkadaşlarım Dr. İsmail BEŐER'e , Dr. Burak YILMAZ'a, Dr. İbrahim ŐENOCAK'a , Dr. Miraç ATAMAN'a ve beni yetiőtiren ve bu güne gelmemde büyük emekleri olan aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Amaç: Testis torsiyonu(TT) spermatik kord ve eklerinin kendi aksı etrafında rotasyon yapması sonucu oluşan nadir, akut ve acil müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Testis torsiyone olduğunda arteriyal akım durur, iskemi oluşur.Arteriyal akımın 4-6 saat süreyle kesilmesi sonrası nekroz meydana gelir.Tanıdaki gecikme testisin kaybına yol açar. Erken tanıda iskemiyle ilişkili Pentraksin-3 (PTX-3) ve Signal peptide, complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1 (CUB),Epidermal Growth Factor-Like Domain-Containing Protein-1 İnflamatuar (SCUBE-1) gibi markerların kullanılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Deneyimizde Sprague-Dawley cinsi erkek 240-300 gr ağırlığında 21 rat 3 gruba ayrıldı, İlk grup Kontrol-Sham(S) grubu olacak şekilde Grupta 7 denek yer aldı. İkinci grup Torsiyon 2. saat grubu olacak şekilde, 7 denekten oluştu.Bu grupta ratlarda spermatik kord bulunarak ekleriyle birlikte 720 derece torsiyone edilip 2 saat boyunca klempenip arterial akım kesilip iskemi oluşturuldu.Üçüncü grup Torsiyon 4. saat grubu olacak şekilde, 7 denekten oluştu.Bu grupta ratlarda spermatik kord bulunarak ekleriyle birlikte 720 derece torsiyone edilip 4 saat boyunca klempenip arterial akım kesilip iskemi oluşturuldu. Bütün gruplarda operasyon öncesi, 2. saat ve 4. saat kan örnekleri alınıp,biyokimya tüpleri ile -80 derecede kanları saklanıp serum PTX-3 ve SCUBE-1 seviyelerine bakılarak raporlandı.

Bulgular: Sham(Kontrol) grubu işlem öncesi PTX-3 seviyesi ortalama $10,29 \pm 2,47$ iken Sham (Kontrol) grubu işlem sonrası için ise $11,73 \pm 2,5$ olarak ölçülmüştür.Bu fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,01$).2 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi PTX-3 seviyesi $10,58 \pm 1,96$ iken işlem sonrası $13,96 \pm 1,3$ olarak ölçülmüştür.Bu fark istatikselsel olarak anlamlıdır($p=0,005$).4 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi PTX-3 seviyesi $12,36 \pm 3,12$ iken işlem sonrası $16 \pm 1,6$ olarak ölçülmüştür.Bu fark istatikselsel olarak anlamlıdır($p=0,001$) Sham(Kontrol) grubu işlem öncesi SCUBE-1 seviyesi ortalama $3,87 \pm 0,4$ iken Sham (Kontrol) grubu işlem sonrası için ise $5,73 \pm 0,41$ olarak ölçülmüştür.Bu fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,01$).2 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi SCUBE-1 seviyesi $3,03 \pm 1,96$ iken işlem sonrası $4,68 \pm 1,84$ olarak ölçülmüştür.Bu fark istatikselsel olarak anlamlıdır($p=0,011$).4 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi SCUBE-1 seviyesi $3,37 \pm 0,7$ iken işlem sonrası $5,4 \pm 0,84$ olarak ölçülmüştür.Bu fark istatikselsel olarak anlamlıdır($p=0,001$) 2. Saat ve 4. Saat işlem sonrası testis torsiyonu grupları arasında serum PTX-3 değerlerinin artışı istatikselsel olarak anlamlıdır.($p=0,027$) 2. Saat ve 4. Saat işlem sonrası testis torsiyonu grupları arasında serum SCUBE-1 değerlerinin artışı istatikselsel olarak anlamlı değildir.($p=0,317$)

Sonuç: Bu deneysel çalışmanın bulgularına göre, TT'lu sıçanlarda 2. saat ve 4. saat serum PTX-3 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.Benzer şekilde serum SCUBE-1 seviyeleri 2. Saat ve 4. Saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselmiştir.Artan serum PTX-3 ve SCUBE-1 seviyelerinin, testis torsiyonunun erken teşhisinde bir biyomarker olarak potansiyel bir role sahip olabileceği görülmüştür. Testis torsiyonu'nun erken teşhisi için bu biyomarkerlarla ilgili klinik araştırmalar gelecekteki klinik çalışmaların odağı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pentraksin-3, SCUBE-1, Testis Torsiyonu, İskemi

ABSTRACT

Aim: Testicular torsion is a rare, acute and urgent condition that occurs as a result of rotation of the spermatic cord and its attachments around its own axis. When the testis is torsioned, arterial flow stops, ischemia occurs. Necrosis occurs after the arterial flow is interrupted for 4-6 hours. Delay in diagnosis leads to the loss of the testicle. It is aimed to use markers associated with ischemia such as Pentraxin-3 (PTX-3) and Signal peptide, complement C1r / C1s, Uegf, and Bmp1 (CUB), Epidermal Growth Factor-Like Domain-Containing Protein-1 Inflammatory (SCUBE-1) in early diagnosis.

Materials and Methods: In our experiment, 21 Sprague-Dawley male rats weighing 240-300 g were divided into 3 groups. 7 subjects were included in the group, the first group being the Control-Sham (S) group. The second group consisted of 7 subjects, the torsion being the second hour group. In this group, the spermatic cord was found in rats, torsioned at 720 degrees with their attachments, clamped for 2 hours and arterial flow was cut and ischemia was created. In this group, the spermatic cord was found in rats, torsioned at 720 degrees with its attachments, clamped for 4 hours, and arterial flow was cut and ischemia was created. In all groups, blood samples were taken before the operation, at the 2nd hour and at the 4th hour, and their blood was kept at -80 degrees with biochemistry tubes, and serum PTX-3 and SCUBE-1 levels were measured.

Results: While the average PTX-3 level in the sham (control) group was 10.29 ± 2.47 before the procedure, it was 11.73 ± 2.5 for the sham (control) group after the procedure. This difference was statistically significant ($p = 0.01$). While the PTX-3 level was 10.58 ± 1.96 before the procedure in the .2 hour torsion group, it was 13.96 ± 1.3 after the procedure. This difference was statistically significant ($p = 0.005$). While the level of 3 was 12.36 ± 3.12 , it was measured as 16 ± 1.6 after the procedure. This difference is statistically significant ($p = 0.001$) The average SCUBE-1 level was 3.87 ± 0.4 in the sham (control) group before the procedure, while it was 5.73 ± 0.41 in the sham (control) group after the procedure. This difference was statistically significant ($p = 0, 01$) .2-hour torsion group SCUBE-1 level before the procedure was 3.03 ± 1.96 , after the procedure it was 4.68 ± 1.84 . This difference was statistically significant ($p = 0.011$). While the SCUBE-1 level was 3.37 ± 0.7 , it was measured as 5.4 ± 0.84 after the procedure. This difference is statistically significant ($p = 0.001$) The increase in serum PTX-3 values between the testicular torsion groups at the 2nd hour and the 4th hour after the procedure was statistically significant. ($P = 0.027$) The increase in serum SCUBE-1 values between the testicular torsion groups at the 2nd hour and the 4th hour after the procedure was statistically significant. is not. ($p = 0.317$)

Conclusion: According to the findings of this experimental study, serum PTX-3 levels at 2 hours and 4 hours were significantly higher in rats with testicular torsion compared to the control group. It appears that increased serum PTX-3 and SCUBE-1 levels may have a potential role as a biomarker in the early diagnosis of testicular torsion. For the early diagnosis of testicular torsion, clinical research on these biomarkers should be the focus of future clinical studies.

Keywords: Pentraxin-3, SCUBE-1, Testicular Torsion, Ischemia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	9
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	9
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Testis	11
2.1.1. Embriyoloji	12
2.1.2. Anatomi ve Fizyoloji	15
2.2. Akut Skrotum.....	17
2.2.1. Testis Torsiyonu.....	18
2.2.2. Epididimit ve Epididimo-Orşit.....	23
2.2.3. Apendiks testis Torsiyonu.....	24
2.2.4. İdiopatik skrotal ödem	26
2.2.5 Skrotal Travma/Hematom.....	26
2.2.6 İnguinal herni boğulması.....	27
2.2.7 Sistemik hastalıklar (Henoch-Schönlein Purpurası).....	27
2.2.8 Skrotal yağ nekrozu (Obezite+Soğuk hava).....	28
2.2.9 Fournier Gangreni.....	28
2.2.10 Varikosel (akut gelişen, tromboze olan).....	28
2.3.Pentraksinler.....	29
2.3.1. Pentraksin-3'ün (PTX-3) Yapısı ve Özellikleri	31
2.3.2. Fizyolojik Pentraksin-3 düzeyleri.....	33
2.4. SCUBE-1	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35

3.1. Gereçler ve Yöntemler	35
3.2. Anestezi	36
3.3.Deney Modeli	37
3.4. Etik ve İstatistiksel değerlendirme.....	37
3.5. Biyokimyasal Değerlendirme.....	38
3.6.1. PTX-3 için ELISA Kitinin Test Prensibi ve Ölçümü.....	38
3.6.2. SCUBE-1 için ELISA Kitinin Test Prensibi ve Ölçümü.....	38
4. BULGULAR	39
4.1.Serum PTX-3 (Pentraksin-3) seviyeleri.....	39
4.2.Serum SCUBE-1 seviyeleri.....	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	46
7. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

PTX-3: Pentraksin 3
CRP: C-reaktif protein
TNF: Tümör nekroz faktörü
USG: Ultrasonografi
SAP: Serum amiloid Protein
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü
gr: gram
mg: miligram
ng: nanogram
ml: mililitre
dl: desilitre
HE: Hematoksilen-Eozin
IL: İnterlökin
INSL-3: İnsülin Benzeri Hormon
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu
Kg: Kilogram
LH: Luteinizan Hormon
LHRH: Luteinleştirici Hormonu Salgılatan Hormon
MIF: Müllerian İnhibitör Faktör
Ml: Mililitre
µl: Mikrolitre
Mm: Milimetre
PAS: Periyodik asit – Schiff Reaksiyonu
PDGF: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

SRY: SexDeterminingRegion
TDF: Testis Belirleyici Faktör
TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
TT: Testis Torsiyonu
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
AMH:Anti-müllerien hormon
İp:intraperitoneal
OD:Optik Density
PLR:Platelet Lenfosit Rate
MPV:Mean Pletelet Volüme

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Gruplar arasındaki PTX-3 seviyeleri minimum ,maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri, P değerleri.

Tablo 2: Gruplar arasındaki PTX-3 seviyelerinin paired simple t test sonuçları grafiği (p<0.05)

Tablo 3: Gruplar arasındaki SCUBE-1 seviyeleri minimum ,maksimum, ortalama , standart sapma değerleri ve p değerleri

Tablo 4: Gruplar arasındaki SCUBE-1 seviyelerinin paired simple t test sonuçları grafiği (p<0.05)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Primitif gonadın, Y kromozomu varlığında gelişimi.

Şekil 1.2 Testisin sagittal kesiti

Şekil 2.1 Testis Torsiyonu tipleri sınıflaması

Şekil 2.2 İnvaginal Testis Torsiyonu

Şekil 2.3 Apendiks testis torsiyonu

Şekil 2.4 Uzun ve kısa pentraksinler

Şekil 2.5 Pentraksin-3 yapısı

Şekil 2.6 SCUBE-1 glikoproteininin

moleküler yapısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut skrotum İnguino-skrotal bölgede ani başlayan kızarıklık, şişlik ve ağrı ile kendini belli eden, yenidoğan ve adölesan dönemi başta olmak üzere her yaşta görülebilen ürolojik en önemli acil durumlardan biridir. Akut skrotum, çok çeşitli benzersiz hastalık süreçlerini içeren genel bir terimdir. Akut skrotumun en önemli sebebi testis torsiyonudur. Akut skrotum tablosu ile başvuran hastaların yaklaşık %30'unda testis torsiyonu görülmektedir. Testis torsiyonu, testisin, spermatik kord ve elemanları etrafında dönüş yapması sonucu dolaşımının bozulmasıdır. Hem çocuk, hem de erişkin yaş grubunda testiste fonksiyon ve dolayısıyla fertilitate kaybına yol açabilir. Çocuk yaş grubunda, yıllık insidansı 3,8/100.000'dir(1), en sık ergenlik yaşlarında görülür, en önemli sebebi ise testis hacmindeki ani artıştır. 25 yaşından genç erkeklerdeki insidansı 1/4000'dir. Başarılı bir cerrahi girişime karşın bu hastaların % 40-60'ında testiküler atrofi ve ilerleyen yıllarda infertilite gelişebilmektedir.

Günümüzde, testis torsiyonunun preoperatif tanısı için spesifik bir serum belirteci bulunmamaktadır. Testis torsiyonu gibi bazı morbid ancak geri dönüşlü koşulların zamana bağlı olması nedeniyle hızlı değerlendirme ve teşhis gereklidir. PTX-3, bir akut faz proteini olarak düşünülebilir. Normal koşullarda, serum seviyeleri düşüktür (farede yaklaşık 25 ng / ml, insanlarda <2 ng / ml), ancak iltihaplanma sırasında hızla yükselir (insanlarda ve farelerde 200-800 ng / ml)(2). PTX-3, yapı ve fonksiyon olarak C Reaktif Protein(CRP)'e benzeyen akut faz reaktanıdır. Ancak PTX-3 gen organizasyonu ve kromozomal yerleşim olarak; hücre kaynağı, indükleyici uyarıcı ve ligand bağlama özellikleri açısından CRP ve Serum

Amiloid Protein (SAP)'den farklıdır. (3) Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, PTX-3 seviyesinin ,vasküler hastalıkları olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkisi gözlenmiştir.(4)

SCUBE-1 yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir (5). İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelial matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE-1 birikimi saptanmıştır. SCUBE-1 ' in yeni platelet endotelial adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. Platelet aktivasyonu ve agregasyonu akut iskemik komplikasyonlardan sorumludur.

Biz de ratlarda oluşturduğumuz testis torsiyon modelinde , 2. saat ve 4. saat torsiyon gruplarının, serum PTX-3 ve SCUBE-1 seviyelerinin değişimini gözlemleyerek, torsiyon hastalarında tanı ve takipte bir biyomarker olarak kullanılabilirliğini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Erkek iç genital organlarını, testis, epididim, vas (duktus) deferens, ejakülatör kanal, seminal vezikül, prostat, bulboüretal bezler ve penil üretra oluşturur. Dış genital yapılar ise penis ve skrotumdan meydana gelir.

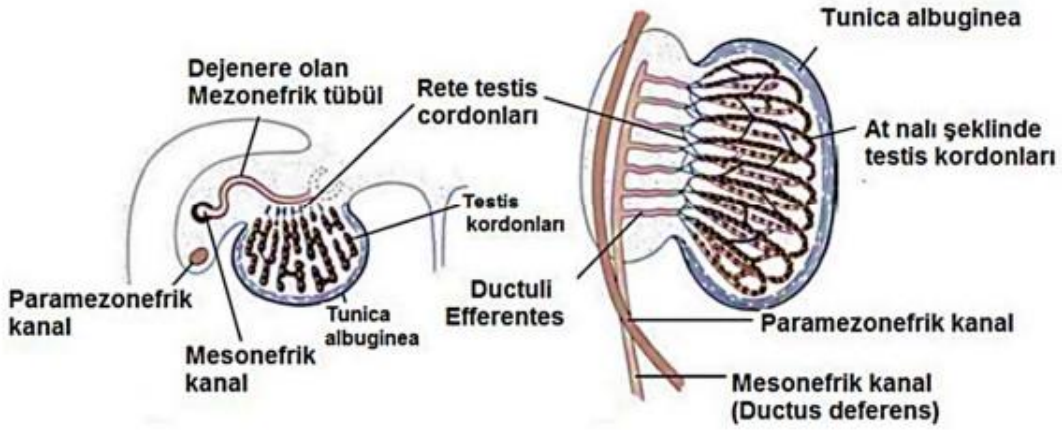
2.1.1. Embriyoloji

Genetik cinsiyet, X kromozomu taşıyan ovumun, X veya Y kromozomu taşıyan sperm ile döllenesine bağlıdır. Primitif gonadlar, gestasyonun beşinci haftasında mezonefrozun ventromedialinde gonadal kabarıntı şeklinde belirir. XX veya XY kompleksine sahip olan gonadlar, yedinci haftadan önce farklılaşma göstermezler (6,7). Seks kromozomunda Y kromozomu bulunan embriyolarda, Y kromozomunun kısa kolundaki Sex Determining Region (SRY) geni, farklılaşmamış gonadın testis olarak gelişiminde anahtar rol oynar. SRY ekspresyonu, 41. gestasyonel günde başlar.

Taşıdığı Testis Belirleyici Faktör (TDF) uyarımı ile yedinci haftada primer seks kordonları, seminifer tübüllere farklılaşır ve gonad medullasında birbirleriyle anastomoz yaparak rete testisi oluştururlar.

Fibröz kapsül olan tunika albugenia gelişimi, testiküler gelişim için karakteristiktir ve tunika albugenia gelişimi ile seminifer kordonların yüzey epiteliyle bağlantıları kaybolur. Genişleyen testis, mezonefrozdan ayrılır ve mesorchium adı verilen kendi mezenterine asılı hale gelir (6,8). Seminifer kordonlar, seminifer tübüllere farklılaşır. Seminifer tübüller, interstisyel Leydig hücrelerini oluşturan mezenşimden ayrılır. Leydig hücreleri, testosteron ve androstenedion gibi androjenik hormonları, sekizinci haftadan itibaren salgılamaya başlar.

Testosteron üretimini, gestasyonun 8-12. haftalarında pik yapan insan koryonik gonadotropin hormonu stimüle eder (6). Bu sayede mezonefrik duktuslar ve dış genitalya, erkek yönünde farklılaşır. Testosteron sekresyonu ile Wolf kanalı farklılaşarak duktuli eferentes, epididim, vas deferens ve seminal veziküller oluşur (6,8)



Şekil 1.1 Primitif gonadın, Y kromozomu varlığında gelişimi. Wolf kanalından duktuli efferentes, epididim, vas deferens ve seminifer veziküller gelişir. Müllerian kanal ise basklanır (Sadler, 2005)

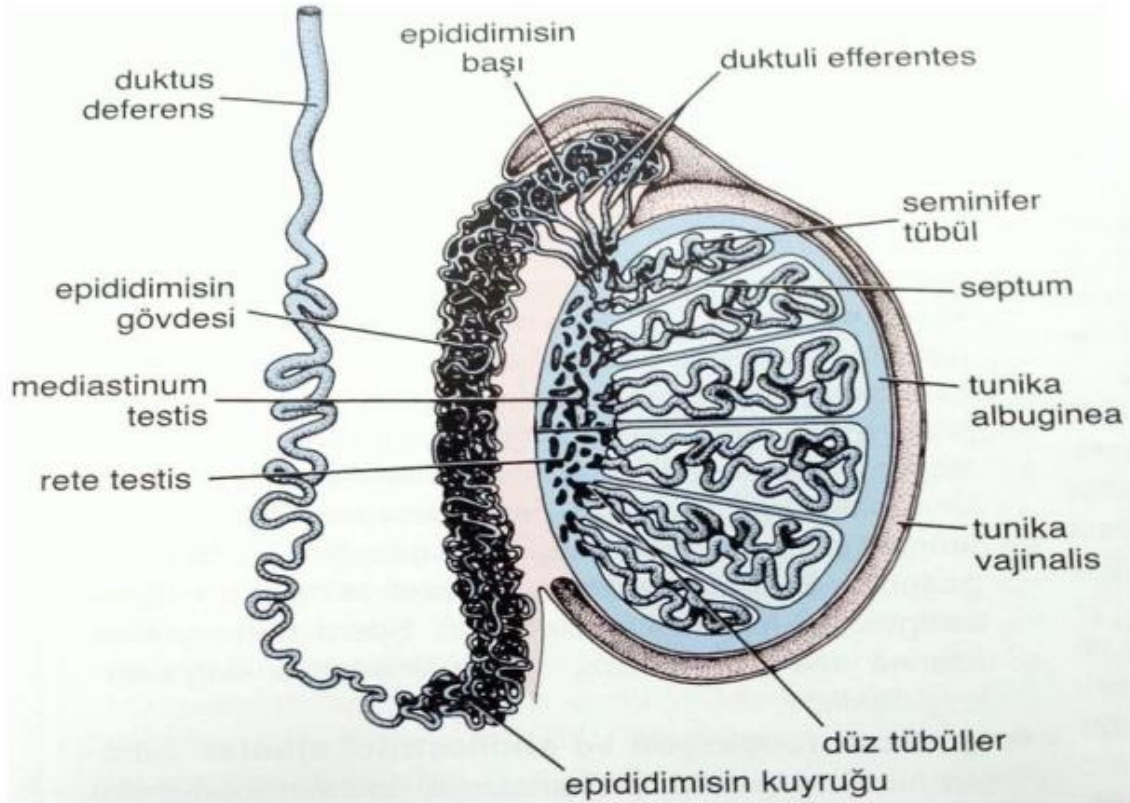
Testisin yüzey epitelinden gelişen, destek hücreleri olan Sertoli hücreleri tarafından salgılanan antimüllerian hormon (AMH) veya müllerian inhibitör faktör (MIF), dişi genital yapı öncülü olan paramezonefrik (müllerian) duktusların gelişimini baskılar ve dış genital yapıların erkek yönünde gelişmesini sağlar. Puberteye dek salınımı devam eder, postpubertal dönemde ise seviyesi azalır (6). Rete testis, mezonefrik tübüller ile devam eder ve efferent duktulileri oluşturur. Efferent duktuliler, mezonefrik duktus ile bağlandığında duktus epididimis oluşur (9).

İntrauterin üçüncü ayda, fetüsün hızla uzamasına eşlik edemeyen, testisi karın duvarına sabitleyen gubernakulum nedeniyle testisler inguinal bölgeye inerler. Bu inişte, AMH, androjenler, epidermal büyüme faktörü (EGF), östradiol, kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP), insülin benzeri hormon (INSL-3) gibi endokrin faktörlerin gubernakulum üzerindeki etkilerinin de rolü vardır. Testis abdomen alt zarına ulaşınca, testiküler hormonlar ve faktörlerin, gubernakulumun büyümesini ve proliferasyonunu indüklemesiyle, periton boşluğu, internal halkadan skrotuma uzanan, processus vaginalisi oluşturur ve inguinal kanal

dilate olur. Gubernakulum, oluşan inguinal kanal ve processus vaginalis içinden testisin, yeni oluşan skrotuma göçünü sağlar .(10)

Gubernakulum, processus vaginalisin ön ve lateralinde seyrederek. Gonadın varış noktası olan skrotuma inişi genellikle 26. haftada başlar ve yaklaşık 32. haftada tamamlanır. Testisin inişi tamamlandıktan sonra processus vaginalis oblitere olur ve sadece testisi saran tunika vaginalis kalıntısı kalır.(6,11)

Erkeklerde Müllerian kanal artıkları; kanalın kranial ucunda apendiks testis, kaudal ucunda prostatik utriküldür (12) Testisin sagittal kesitinde testis, epididim ve duktus deferens görülmektedir. (Şekil 1.2)



Şekil 1.2 Testisinin sagittal kesiti (Ross & Pawlina,2013)

2.1.2. Anatomi ve Fizyoloji

Skrotum içinde yer alan bir çift organdır. Orta hattan geçen ve bağ dokusundan oluşmuş bir septum skrotumu iki keseye ayırır ve bu keseler içinde testisler bulunur. Testisler de tunika albuginea adı verilen bir fasya ile örtülüdür. Tunika albuginea testisin posterior yüzünden içeri doğru bir girinti oluşturur (rete testis) ve testis içine doğru fibroz septumlar oluşturarak testisi yaklaşık 250 lobüle ayırır. Bu lobüller içerisinde seminifer tübüller bulunur. Seminifer tübül içerisinde de germ hücreleri ve sertoli hücreleri bulunur. Asıl görevi germ hücrelerine destek olmak olan Sertoli hücrelerinden androjen bağlayıcı protein, AMH, Luteinleştirici hormonu salgılatan hormona benzeyen peptit – LHRH like peptit ve inhibin salgılanır.

Germinal hücreler, spermatogonyumlardan spermatozoalar oluşana dek görülen hücrelerdir. Sertoli hücreleri, germ hücrelerinin etrafını kuşatarak izole ortam oluştururlar ve birbirleriyle özel bağlantı kompleksleri oluşturup beslenme, hormonal etkileşim fonksiyonlarını gerçekleştirirler.

Sertoli hücrelerinin birbirleri ile birleşmesi sonucu kan-testis bariyeri meydana gelir .(13) Seminifer tübüllerde damar bulunmaz ve içerisindeki germinal epitel, perfüzyon yoluyla beslenir. Tübüllerin arasındaki interstisyumda Leydig hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar, fibroblastik destek hücreleri ile kan ve lenfatik damarlar bulunur.(13)

Hipofizden salınan luteinizan hormon (LH), Leydig hücrelerinden testosteron salınımını, bu da sekonder seks karakterlerinin oluşumunu uyarır .(6) Kıvrımlı seminifer tübüller, mediastinumdan sonra düz tübüller olan tübüli rektiye oluşturur. Bu yapılarda spermatozoalar üretilmez. Tübüli rekti, spermatozoaların rete testise iletiminde rol oynar.

Spermatozoalar buradan, ductuli efferenteslerle epididime gelir. Epididim, testisin posterolateralinde uzanan ve baş, gövde, kuyruk olmak üzere üç kısımdan oluşan yapıdır.

Sperm maturasyonu ve depolanmasından gövde kısmı sorumludur. Kuyruk kısmı ise vas deferens oluşturur. Vas deferens epididimden çıkarak skrotumdan inguinal kanala geçer. Buradan yukarı doğru çıkarak ureter alt bölümünü çarpazlar ve mesanenin arkasına geçerek vezikula seminalis kanalıyla birleşir ve ejakülatör kanal oluşur. Ejakülatör kanal 2 cm uzunluğundadır ve utrikulus prostatikusun iki yanına açılır. Duktus deferens spontan motiliteye sahiptir ve koit dışında da kasılmalarla sürekli sperm taşır. Cinsel uyarı ile motilite artar.(15)

Arteryel ve Venöz Dolaşım

Testis ve epididimin arter beslenmesi 3 kaynaktan gelir: internal spermatic arter, deferensiyel arter, ve eksternal spermatic (kremasterik) arter. Testiküler arter aorttan direk çıkar, inguinal kanaldan geçtikten sonra internal spermatic arter adını alır. Testisler ayrıca hipogastrik arterin dalı olan kremasterik arter ve deferansiyel arterden de dallarla beslenir.

İnternal spermatic arter renal arterlerin hemen altında abdominal aorta'dan çıkar. Spermatic korddan geçerek testise ulaşır. Abdominal aorttan çıkan testiküler (internal spermatic) arter, spermatic kordun içine tek bir damar olarak girer ve testise doğru seyri boyunca değişken dallanma gösterir. Genellikle inferior veziküler arterden bir dal olan vasal (deferansiyel) arter, vas deferens'e komşu olarak hareket eder ve vaz, epididim ve testisi kanlandırır. Son olarak, alt epigastrik damarlardan kaynaklanan kremasterik (external spermatic) arter, spermatic kordun dış spermatic fasyası içinde hareket eder ve spermatic kord, tunika vaginalis ve testisin yüzeyi üzerinde yoğun bir şekilde dallanır.

Venöz sistem ise testiküler arterin çevresinde pampiniform pleksusu oluşturduktan sonra inguinal kanal seviyesinde 2-3 vena spermatica internaya dönüşür ve takibinde tek dal halinde sağda VCI'ya, solda ise sol renal vene dökülür. Testiküler venler eksternal pudental, kremasterik ve vazal venlerle de anastomoz yaparlar.

Testis içerisinde venler karşılık gelen arterlerine eşlik etmezler. Parankimi drene eden venler ya yüzeyel venlere ya da mediastinum yakınındaki ven gruplarından birine boşalır. Bu iki grup ven deferensial ven ile birleşerek pleksus pampiniformisi oluşturur. Buradan çıkan internal spermatic venler sağda vena kava'ya sol tarafta ise renal vene açılırlar.

Innervasyon

Testisin innervasyonu renal pleksus ve intermezenterik otonom sinir sisteminden olur. Somatik innervasyonu yoktur. Sinirleri arterlerini takip ederek testise ulaşır. Adrenerjik sinir lifleri, Leydig hücrelerini besleyen kapillerleri innerve eder.

2.2. Akut Skrotum

İnguino-skrotal bölgede ani başlayan kızarıklık, şişlik ağrı ile kendini belli eden, yenidoğan ve adölesan dönemi başta olmak üzere her yaşta görülebilen ürolojik en önemli acil durumlardan biridir.

Akut Skrotum Nedenleri;

- Testis torsiyonu
- Epididimit veya epididimo-orşit
- Apendiks testis/epididim torsiyonu
- İdiopatik skrotal ödem
- Skrotal Travma/Hematom
- İnguinal herni boğulması
- Sistemik hastalıklar (Henoch-Schönlein Purpurası)
- Skrotal yağ nekrozu (Obezite+Soğuk hava)
- Fournier Gangreni
- Varikozel (akut gelişen, tromboze olan)

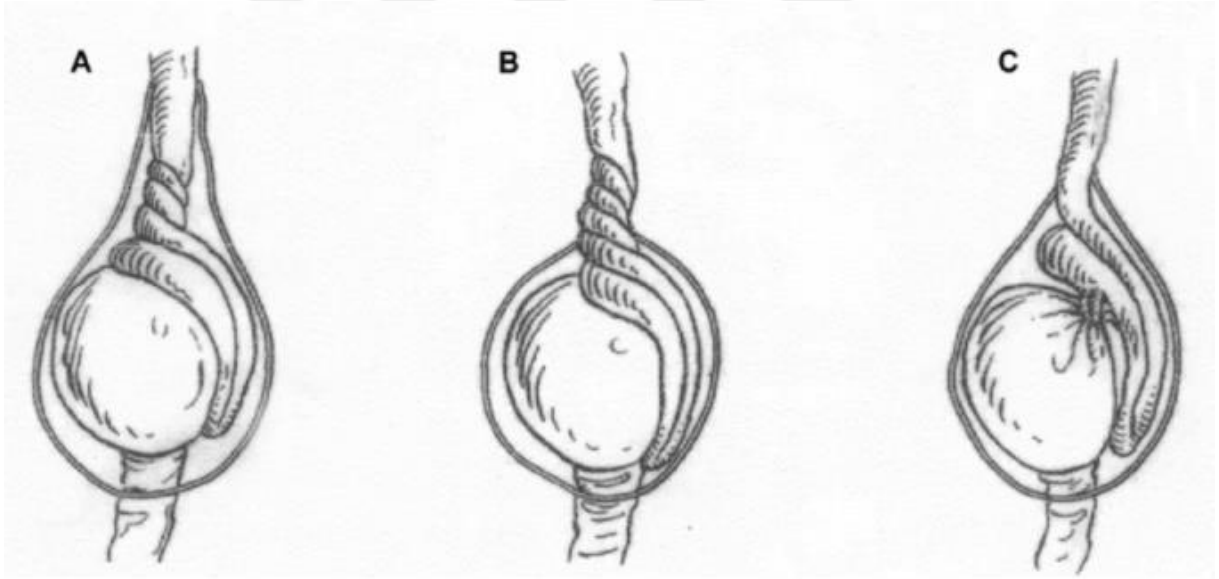
2.2.1. Testis Torsiyonu

Testis torsiyonunda testis, spermatik kord etrafında dönmektedir .Spermatik kord torsiyone olduğunda, spermatik damarlar obstrükte olmakta ve torsiyon uygun bir zaman diliminde detorsiyone edilmezse testis nekroza uğramaktadır. Testis torsiyonunda gonadın canlılığı iki parametreyle yakından ilgilidir; testis torsiyonun derecesi ve torsiyon süresi. Testis torsiyonu sol tarafta sağa göre iki misli daha fazla görülür. Sıklıkla ani gelişen testise ve/ veya aynı taraf iliak fossaya lokalize ağrı, bulantı ve kusma bulunmaktadır. Bazen de yavaş gelişen orta şiddetli bir ağrı vardır ve bu durum tanısal gecikmelere neden olabilir. Öyküde, daha önce aynı bölgede hissedilen kısa süreli ağrılar inkomplet ya da spontan rezolüsyon gösteren torsiyonları işaret edebilir.

Fizik muayenede, ayakta duran hastada, testisin vertikal yerine horizontal durması torsiyon olasılığını kuvvetlendirir. Normalde skrotumda aşağıda yer alan testisin, dönme sonucunda skrotum üst kısmına çıkması ve yukarı kaldırmakla testisteki ağrının artması (Prehn belirtisi) torsiyonu destekler. Kinik olarak testis torsiyonu olgularında ısı artışı yoktur. Laboratuar bulgularında lökositoz genellikle saptanmaz. Renkli doppler Ultrasonografi (USG) çalışmalarının tanı konulmasında payı yüksektir. Testis kan akımı azalmış veya yoktur.

Tunika vaginalis içerisinde reaktif hidrosel ve skrotumda ödem sıklıkla eşlik eder. Ayırıcı tanı için yapılacak tetkikler, zaman kaybedilmesi ve testisin kaybedilmesine neden olacağından dolayı tanı aşamasında çok hızlı davranılmalıdır.

İki türlü testis torsiyonu görülmektedir. Çoğunlukla 'Bell clapper' (çan dili) deformitesine bağlı olarak gelişen intravajinal testis torsiyonu ve daha çok yenidoğanlarda görülen ve intravajinale göre daha seyrek olan ekstravajinal testis torsiyonudur.



Şekil 2.1 Testis Torsiyonu tipleri sınıflaması A) Intravajinal torsiyon B) Extravajinal torsiyon C) Uzun mezoorşiuma bağlı torsiyon (30)

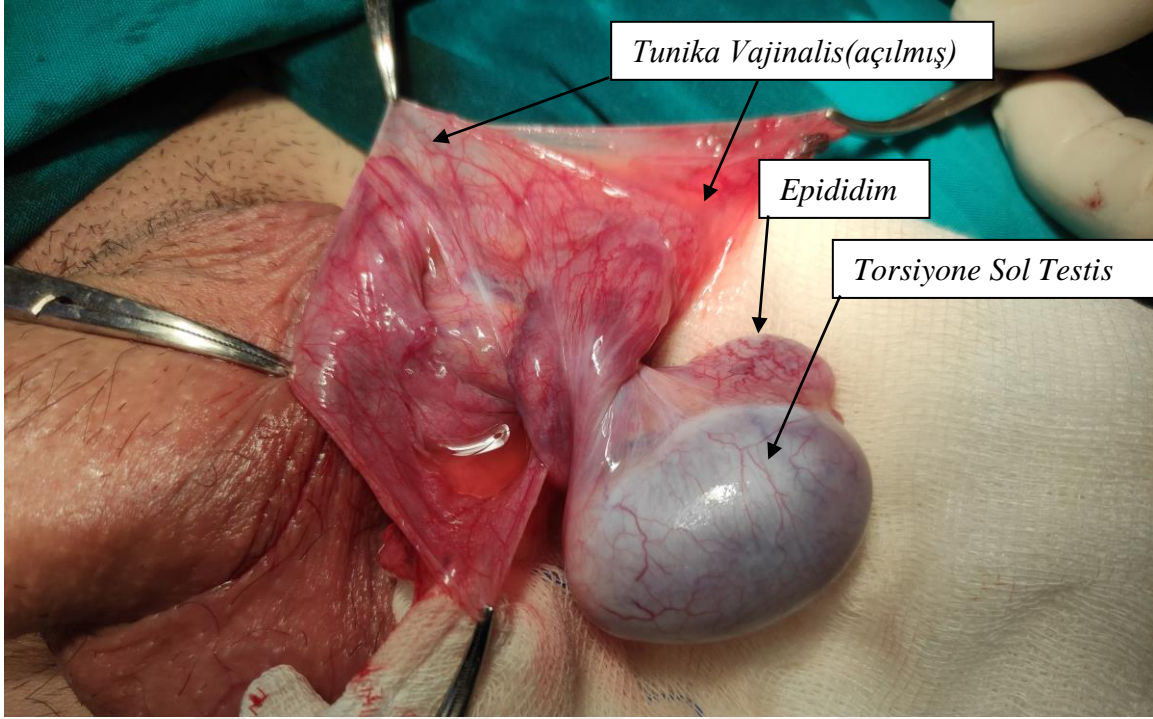
Ekstravajinal torsiyon;

Testis, spermatik kord ve tunika vaginalis hep birlikte döner. Henüz skrotum içine tutunmasını tam olarak gerçekleştiremeyen testiste görülür. Ortak kılıf içinde olmaları nedeniyle tüm yapılar birlikte torsiyone olur (Şekil 2.1) Bu durum, testis torsiyonlu hastaların %5-10'u oranında görülür. İnmemiş veya inmekte olan testis, fazlaca hareketlidir ve spermatik kord torsiyonu için risk oluşturur. İntrauterin dönemde gerçekleşen testis göçü sırasında, henüz yapıların tutunamamış olması nedeniyle, intrauterin dönemde (yenidoğan döneminde tanı alan TT''luların %70'i) veya doğumdan sonra (yenidoğan döneminde tanı alan TT''luların %30'u) meydana gelir. Etiyolojide multiparite, uterusun aşırı baskısı ve güçlü kremaster kasılmaları rapor edilmiştir. Bu hastalar, genellikle kasık veya skrotumda ağrısız, sert kitle ile başvururlar. Bazen skrotum cildi ekimotik ve ödemli olabilir.

İntravajinal torsiyon;

Tunika vaginalisin içinde, spermatik kord yapılarının torsiyonudur (Şekil 2.2). Testis ve epididimin anatomik lokalizasyonuna fikse olamamasına bağlı, testisin tunika vaginalis içerisinde serbestçe asılı durmasına "bell-clapper (çan dili) deformitesi" denir ve testisin skrotumda horizontal durmasına yol açar (12,16).

Ergenlik yaş grubunda sık görülen tiptir (12,16). Ergenlikte testiküler kitlenin hızlı artışı, testisin dönme riskini arttırır (12,16). İntravajinal torsiyon, testis ile epididim arasında, sadece epididimde de oluşabilir (17) (Şekil 2.3).



Şekil 2.2 *Intravajinal testis torsiyonu (Kırıkkale Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ABD Arşiv)*

Testis torsiyonunda, başvuruda en sık şikayet ani başlayan skrotal ağrıdır (12,16). Ağrı bazen yavaş başlayıp giderek şiddetlenebilir ve bu durum tanıyı geciktirebilir. Öyküde, daha önce de ani başlayıp kısa sürede kendilinden geçen skrotal ağrı tarifliyorsa, kendiliğinden detorsiyone olan inkomplet TT atağı açısından şüphe uyandırmalıdır (18). Bazen de, aynı taraf batın alt kadranda, kasık veya uyluk ağrısıyla başvurabilir. Bulantı ve kusma, hastaların 1/3'ünde eşlik ederken, dizüri gibi üriner semptomlar çok nadirdir (12)

Fizik muayenede, şişlik ve aşırı hassasiyet, epididim ve testisin anormal pozisyonu, kremaster refleksinin kaybı; zamanla skrotumda eritem, ödem, deri değişiklikleri; testisin elevasyonu ile ağrının azalmaması (phrehn bulgusu) gibi bulgular vardır. Skrotum palpasyonla ödemli, sert, çok hassas, hiperemik, gecikmiş olgularda ekimotiktir. Testis, skrotumda yüksekte, anormal transvers yerleşimde ve sert kıvamda palpe edilir. Kremasterik reflekslerin yokluğu, ayırıcı tanıda çok önemlidir. Bu reflekse önce normal taraftan bakılmalı, sonra patoloji olan tarafa geçilmelidir. Kremaster refleksi varsa TT aleyhinedir. Akut hidrosel gelişebilir. Ateş genellikle olmaz (12,16).

Akut skrotumla başvuran bütün hastalara, laboratuvar tetkiki olarak ilk etapta tam kan sayımı ve idrar tahlili istenmelidir. Pyüri varlığı, idrar yolu enfeksiyonu ve epididimiti işaret etse de, TT“unda da nadiren benzer bulgular saptanabilir. Tam kan sayımında, lökositöz çok beklenen bir bulgu olmamakla beraber, beyaz küre düzeyinin normal veya yüksek olmasının önemi yoktur. Tam kan sayımında asıl amaç, cerrahi hazırlık sürecinde hemoglobin ve platelet düzeylerinin tespitidir (12,16).

Testis torsiyonu şüphesinde en hızlı ve en non-invaziv tetkik; skrotal renkli Doppler USG'dir. Bilateral testisler değerlendirildiğinde, TT varlığında tek taraflı intratestiküler arteriyel kan akımı azalmış veya tamamen kaybolmuştur. Konvansiyonel skrotal USG'de kullanılabilir ancak Doppler USG kadar yardımcı değildir ve kan akımını göstermez (12,16). Tanı yöntemlerinin uygulanamadığı durumlarda ve ciddi TT şüphesi olan olgularda, zaman kaybını ortadan kaldırmak ve organ kaybını önlemek için acil cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır.(19)

Testis torsiyonu tanısı konulduktan sonra tek tedavi seçeneği acil cerrahidir. Cerrahinin temel amacı; torsiyone testisi detorsiyone edip orşiopeksi yapmaktır. Sadece skrotal kesi (özellikle intravaginal torsiyonlarda) veya inguinal ve skrotal kesi beraber kullanılabilir. Torsiyone testise ulaşıldıktan sonra detorsiyon işlemi yapılır. Testis, sıcak kompresle sarılıp 15-20 dakika kadar dolaşımının geri dönmesi beklenir.

Gereklilik halinde tunika albugeniaya ufak bir kesi yapılarak, testisteki kompresyon azaltılmaya çalışılır. İlk 4-6 saatte müdahale kritiktir ve atrofi nadir görülürken, özellikle 8 saati geçen torsiyon öykülerinde atrofi sıklığı artar (12,20). Önceki yıllarda, 24 saatten uzun torsiyon öyküsüne sahip, tamamen nekrotik görünümde olan, gözlem süresi sonunda kanlanması geri dönmeyen testislere orşiektomi uygulanırken (12,16,20), son yıllarda atrofik testislerin dahi hormonal fonksiyonlarını devam ettirebileceği görüşü ağırlık kazanmış ve orşiektomi uygulaması azalmaya başlamıştır (21,22,23,24). Orşiektomi uygulanmayan testisler, nüks riskini azaltmak amacıyla detorsiyon işlemi sonrası tespit edilmelidir. Orşiopeksi için günümüzde, testisin tunika vaginalise birkaç adet tek tek dikişlerle

tutturulması yöntemi kullanılmaktadır. Ancak ikinci bir yöntem de, tunika vaginalis eversiyonu veya tunika vaginalise bir pencere açılıp testisin, skrotum duvarına geniş bir yüzeyde temas alanı oluşturulup fibrozisle yapışmasını sağlamaktır .(12,16) Bazı cerrahlar, aynı seansta karşı taraf testise de olası torsiyon riski nedeniyle orşiopeksi yapılmasını önerse de (12,25), bazı cerrahlar da karşı tarafa müdahalede bulunmamayı önermektedirler. (22) European Association of Urology (EAU) kılavuzlarında bu konuda herhangi bir fikir birliği belirtilmemiştir. Halihazırda yayınlanan serilerin çoğunda, kontrolateral testis aynı anda sabitlenmiştir.(26,27,28,29)

Akut dönemde cerrahi müdahale gecikecekse, skrotum dışından manüel detorsiyon uygulaması öneren yazarlar, torsiyonun genellikle içe doğru olmasından yola çıkarak, torsiyone sol testisi saat yönünde, torsiyone sağ testisi ise saatin tersi yönünde (her iki tarafta da içten dışa doğru) çevirerek detorsiyon işlemini tariflemişlerdir. (25,36) Ancak torsiyonun her zaman aynı yöne olmaması ve torsiyon derecesinin bilinmemesi sebebiyle tam detorsiyone edilip edilemediğinden emin olunamaz, dolayısıyla açık cerrahi kadar güvenilir bir yöntem değildir.

EAU kılavuzlarına göre; testis torsiyonu ürolojik bir acil durumdur ve acil tedavi gerektirir. Klinik karar, fiziksel muayeneye göre verilmelidir. Doppler ultrasonun kullanımı akut skrotumu değerlendirmek için faydalıdır, ancak bu müdahaleyi geciktirmemelidir. Apendiks testis torsiyonunu konservatif olarak yönetilir. Şüpheli vakalar , ,kalıcı ağrısı olan hastalarda ve 24 saat içinde tüm testis torsiyonu vakalarında acil cerrahi eksplorasyon gerçekleştirilmesi önerilir.

Doğumda skrotal kitle mevcutsa hemen tüm olgularda testis canlılığını kaybetmiş durumdadır. Eksplorasyonda, tümör ekartasyonu ve bilateral anorşiyi önlemek için karşı testisin değerlendirilmesi esastır. Torsiyone testis detorsiyone edilir, dokunun canlılığına göre orşiopeksi veya orşiektomi yapılır. Orşiektomi materyali, düşük risk de olsa, malignansi açısından mutlaka patolojik incelemeye gönderilmelidir .(12,16)

2.2.2. Epididimit ve Epididimo-Orşit

Testiste yer alan epididim bölgesinin iltihabıdır. Epididim, testislerin üzerinde tüp şeklinde uzantıdır ve sperm hücrelerinin saklanması ve transportunu sağlayan kısımdır. Akut epididimit ani gelişen ağrılı iltihap halidir. Üç aydan uzun sürerse kronik epididimit denir. Testis torsiyonu ile en sık karışan hastalıktır. Genellikle postpubertal dönemde çocuklarda görülen epididim inflamasyonudur ve sıklıkla tek taraflıdır. Prepubertal epididimitlere genellikle altta yatan üriner sistem anomalileri ve buna ikincil idrar yolu enfeksiyonları (İYE) eşlik eder. İdrar tahlili istenmelidir. Epididimitle birlikte İYE varlığında, üriner sistem görüntülemesi yapılmalıdır. Bunun haricinde izole üriner enfeksiyonlar, skrotal travma, üretral kateterizasyona bağlı da gelişebilmektedir. (32)

Orşit, testisin inflamasyonudur. Sıklıkla epididimitin lokalize kalmayıp testise yayılması sonucu gelişir ve epididimo-orşit adını alır. İzole orşit çok nadir görülür ve kabakulak, skrotal travma, sistemik enfeksiyonlar nedeni ile olur (16). Ağrı ve inflamasyon sebebiyle dizüri, pollaküri gibi üriner semptomlar da görülebilir. Skrotal ödem, ısı artışı, ağrı ve hiperemi bulguları, TT ile benzerdir. Skrotumun elevasyonu ile ağrının azalmasına Prehn işareti denir, ancak epididimit için spesifik değildir (16). Epididimitle birlikte İYE varlığında, idrar kültüründen en çok izole edilen mikroorganizmalar; stafilokoklar, Escherichia coli (E.coli), aerobakter aerogenez ve streptokoktur.

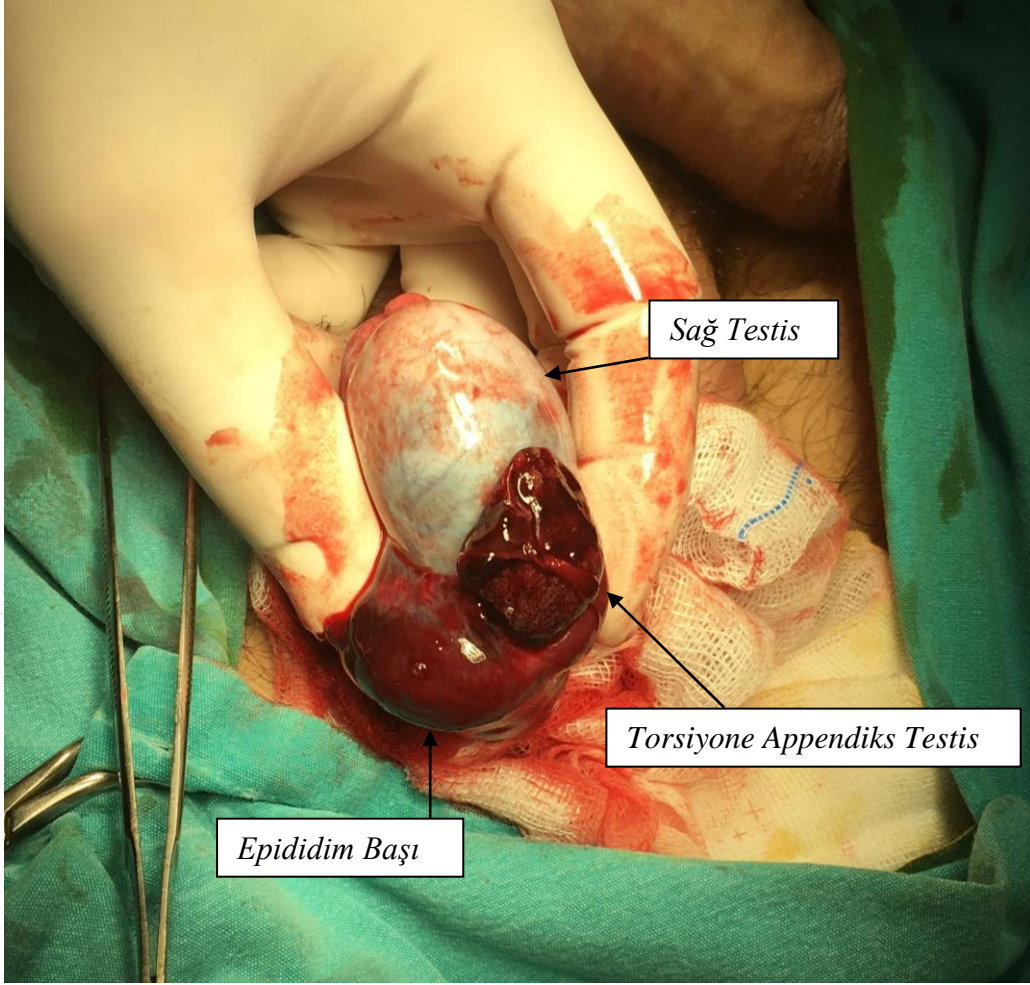
Ayrıca gonokok, tüberküloz ve sfiliz epididimitleri de görülebilir.(16) Tedavisinde yatak istirahati, skrotal elevasyon, antibiyotik, antiinflamatuvar ve analjezik ilaçlar yer alır. Yaklaşık bir hafta sonunda iyileşme beklenir .(16)

2.2.3. Apendiks Testis Torsiyonu

Apendiks testis erkek fetüste paramezonefrik (müller) kanalların, apendiks epididimis ise mezonefrik kanalların embriyolojik gelişim sırasında gerilemelerinin ardından testisin ve epididimin üst kutbunda kalan artık dokulara verilen isimlerdir(33). Her yaşta görülebilmemesine karşın, en sık 6-12 yaş arasında görülür. Testis üzerinde, apendiks testis, apendiks epididimis, Waldeyer paradidimi ve vas apendiks olmak üzere dört adet apendiküler yapı bulunur. Apendiks testis, erkeklerin %90'ında bulunan, testisin üzerindeki, birkaç milimetre uzunluğundaki Müllerian kanal artığıdır. Apendiks epididimis ise epididim başında bulunan bir Wolfian kanal artığıdır. Apendiks torsiyonlarının %92'sini apendiks testis, %7'sini apendiks epididimis torsiyonu oluşturur. (34)

Ödem, hiperemi ve ağrı, TT'deki kadar şiddetli değildir. Erken dönemde, "blue dot" adında renk değişikliği görülürken ,geç dönemde artan ödemle birlikte renk değişikliği görünmez olur ve muayene bulguları daha çok TT ile karıştırılır.

Renkli Doppler ultrasonografi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Apendiks genellikle USG ile görüntülenemese de, testis kan akımının görülmesi, TT ekartasyonu için önemlidir. Apendiks testis torsiyonunda, inflamasyon nedeniyle artmış kan akımı görülmesi, çoğunlukla epididimit lehine yorumlansa da, prepubertal artmış kan akımı genellikle apendiks testis torsiyonu nedeniyle olur .(16)Tedavide, epididimitte olduğu gibi yatak istirahati, skrotal elevasyon, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar uygulanır. Medikal tedaviye yanıtız olgularda cerrahi yöntemle nekrotik doku eksize edilebilir (Şekil 2.4). Testis torsiyonu şüphesi kesin olarak ekarte edilemediyse, cerrahi ilk seçenek olarak uygulanır.



Şekil 2.3 Apendiks testis torsiyonu(Kırıkkale Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ABD Arşivi)

2.2.4. İdiopatik skrotal ödem

Quist ve ark. Akut idiyopatik skrotal ödemi (AISE) ilk kez 1956'da tanımlamış, o zamandan beri hastalığın etiyolojisi, gelişimi ve ilerleyişi ile ilgili literatürde yayınlanmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Literatüre göre AISE insidansı yaklaşık% 20'dir. Akut skrotum için önemli bir ayırıcı tanı olmasına rağmen hala tam olarak bilinmemektedir. Skrotumda ani şişlik ve kızarıklık ön plandadır. Şişlik,

vakaların yaklaşık üçte birinde tek taraflı, üçte ikisinde iki taraflı olarak ortaya çıkmaktadır (31). Akut idiyopatik skrotal ödem (AISE) kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır, bu nedenle başka bir tedaviye gerek yoktur; özellikle cerrahi skrotal maruziyet endike değildir.(32)

2.2.5. Skrotal Travma/ Hematom

Genitoüriner sistem yaralanmaları travma hastalarının% 3 ila 10'unu oluşturur ve skrotal travma özellikle 10 ila 30 yaşındaki erkeklerde yaygındır. İnfertilite, gecikmiş orşiektomi, enfeksiyon ve testis atrofisinin gelecekteki komplikasyonlarını önlemek için hızlı teşhis ve zamanında cerrahi müdahale gereklidir. Klinik muayene değerli bilgiler verirken, yumuşak doku şişmesi nedeniyle kesin sonuç vermeyebilir ve palpasyonla testis ağrısı nedeniyle yapılması zor olabilir. Tersine, testis rüptürü her zaman ağrı veya hassasiyetle ortaya çıkmaz.(35) Tüm penetran skrotal yaralanma vakalarının yaklaşık yarısı testis rüptürü ile kendini gösterir; bu nedenle Amerikan Üroloji Derneği ve Avrupa Üroloji Birliği kılavuzları erken skrotal eksplorasyonu önermektedir. (36)

2.2.6. İnguinal herni boğulması

Kasık ve femoral fitiklar, rutin fizik muayenede (ağrılı veya ağrısız) kasık bölgesinde zararsız bir şişkinlikten yaşamı tehdit eden bağırsak boğulmasına kadar değişen çeşitli klinik özellikler gösterir. İnkansere (boğulmuş) fitiklar genellikle ağrılıdır, kusmaya neden olabilir ve acil müdahale gerektirir. Kesin tedavi cerrahidir ve aciliyet semptomlara ve fitiği azaltma yeteneğine bağlıdır.(37) Hapsedilmiş veya boğulmuş fitiklar, özellikle hasta obezse, kasık fitiğının belirgin semptomları veya belirtileri olmaksızın akut mekanik bağırsak tıkanıklığı olarak ortaya çıkabilir.(38)

2.2.7. Sistemik hastalıklar (Henoch-Schönlein Purpurası)

Henoch-Schönlein purpurası(HSP), olguların% 15'inde genital bölge tutulumu olan sistemik bir vaskülitir ve testis torsiyonundan ayırt edilmelidir. (39) Dış cinsel organın semptomları ağrılı şişlik ve ekimozdur. En sık tutulan bölgeler skrotal duvar, epididim, testis, testis eklentisi ve spermatik korddur.

Genel olarak, HSP'nin skrotal semptomları, testis torsiyonunda görülenlerden daha hafif görünür. Bununla birlikte, skrotal semptomlar bazen testis torsiyonunu çeşitli derecelerde taklit edebilir ve bunu gereksiz operatif endikasyon izleyebilir. HSP'de skrotal tutulumun doğru teşhisi için yüksek çözünürlüklü gri skala ultrasonografi, renkli Doppler görüntüleme ve radyonüklid testiküler tarama yararlı olabilir.(40)

2.2.8 Skrotal Yağ Nekrozu

Skrotal kitle ile birlikte skrotal ağrının nadir sebeplerinden biri de, idiyopatik skrotal yağ nekrozudur. Testis torsiyonu, epididimo-orşit, orşit ve epididimit gibi durumlar genellikle minimal klinik belirtilerle ortaya çıkar ve sıklıkla yanlış tanıya yol açar. Diğer nedenler arasında skrotal duvar hematmaları veya skrotal anjiyomdan kaynaklanan hemoraji gibi hematolojik durumlar yer alır. İdiyopatik skrotal yağ nekrozu, klinisyenlere USG ile doğrulanabilen klinik bir tanı koyma fırsatı veren karakteristik bir görünüme sahiptir. Sonografik bulgular tipiktir ve hastayı gereksiz bir ameliyattan kurtaran konservatif semptomatik yönetimi içeren bir tedavi planına yol açabilir. (41)

2.2.9 Fournier Gangreni

Fournier gangreni sinerjik bir nekrotizan perineal, genital ve perianal bölgenin fasiiti karın duvarına uzanabilir, bu da küçük subkutan damarların trombozuna yol açar ve üstteki deride gangren oluşumuna neden olur .(42) Erken evrelerde cilt muayenesinde görünür lokal bulguların yokluğu ile ortaya çıkabilir ve hastalığın daha ilerlemiş durumlarında muayene ile orantısız skrotal ağrı, ekimoz, krepitus, nekrotik skar mevcut olabilir.(43)

2.2.10. Varikosel (akut gelişen, tromboze olan)

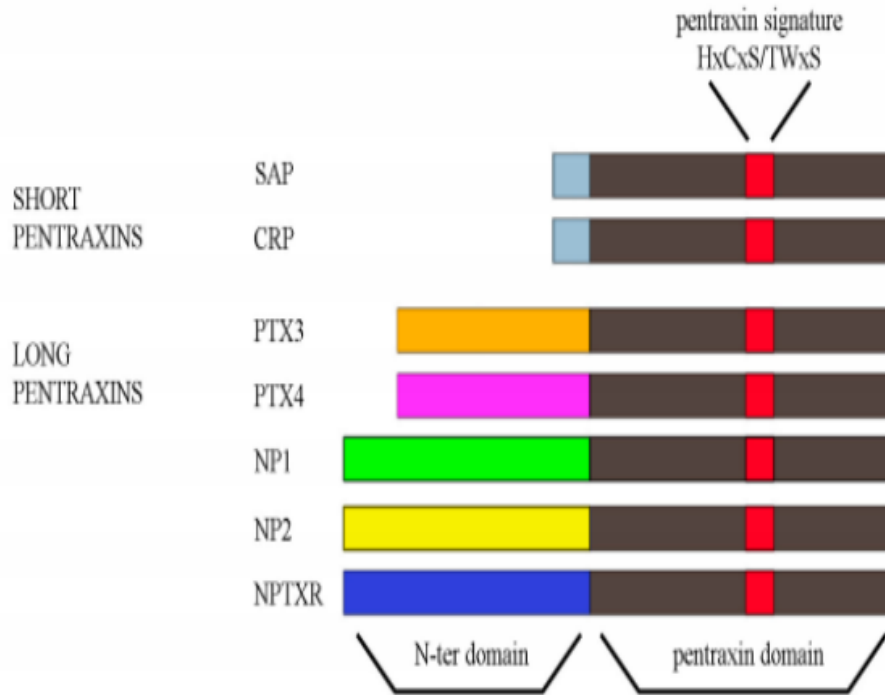
Akut skrotal ağrının nedeni olarak, testis ve uzantıların torsiyonu ve epididimo-orşit yaygın nedenler iken, varikosel trombozları nadir görülen bir nedendir. Varikosel trombozları ameliyat sonrası veya kendiliğinden ortaya çıkabilir.(44) Spontan tromboz, travmaya bağlı olarak veya koagülasyon anormallikleri olan hastalarda ortaya çıkabilir.(45) Kayes ve arkadaşları, şiddetli cinsel veya sportif aktivite, enfeksiyonlar, travma, uzun saatler süren uçuşlar ve ilaçların bu duruma neden olabileceğini bildirmişlerdir. (46)

2.3. Pentraksinler

Pentraksinler evrimsel olarak korunmuş olan bir protein ailesidir. Pentraksinler alt biriminin birincil yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak iki gruba ayrılır. Gen organizasyonunu, kromozom lokalizasyonunu ve ligand-tanıma yeteneğine uzun ve kısa pentraksinler farklılık gösterebilirler. Kısa pentraksinlerden C-reaktif protein ve serum amiloid P bileşeni çoğunlukla interlökin-6 (IL-6)'nın uyarılması ile

karaciğerden sentezlenir. Uzun pentraksinlerin ilk olarak keşfedilen en önemli üyesi olan Pentraksin-3, endotelial hücreler ve fibroblastlarda bir sitokin ile uyarılabilir bir gen olarak sentezlenir.(47)

Pentraksin ailesi, proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır. Pentraksin ailesi, proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır (Şekil 2.5)(32).İnterlökin-6 gibi proinflamatuvar araçların yanıt olarak hepatositlerde ürettiği yaklaşık 25- kDa 'lık C Reaktif Protein ve Serum Amiloid P Bileşeni kısa pentraksinler olarak adlandırılır.(48)Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi enflamatuvar uyarıcıya tepki olarak üretilen Nöronal pentraksin reseptörü (NPTXR), Nöronal pentraksin-1 (NPTX1), Nöronal pentraksin-2 (NPTX2), Pentraksin-4 (PTX 4) ve Pentraksin-3 ise uzun pentraksinler olarak adlandırılır. (49)



Şekil 2.4 Uzun ve kısa pentraksinler(50)

Uzun pentraksinler kısa pentraksinlere göre; gen organizasyonunda, kromozom lokalizasyonunda, ligand-tanımaya yeteneğinde farklılık gösterebilirler. Uzun pentraksinlerin en önemli üyesi PTX-3, ilk olarak endotelial hücreler ve fibroblastlarda bir sitokin ile uyarılabilir bir gen olarak 1990' lı yılların başlarında keşfedilmiştir. Uzun pentraksin ailesinin diğer üyeleri NPTX1, NPTX2, NPTXR ve yeni tanımlanmış olan PTX-4'tür. (51)

2.3.1. Pentraksin-3'ün (PTX-3) Yapısı ve Özellikleri

1990' larda keşfedilmiş olan PTX-3, TNF 14 geni tarafından kodlanan, 17 sinyal peptidi olmak üzere 381 amino asitten oluşan multimerik bir glikoproteindir. İnsan PTX-3 geni, 3.kromozomda q 25 bantına lokalize olmuştur. İki intron ve üç ekson içerir.(52) (Şekil 2.6)

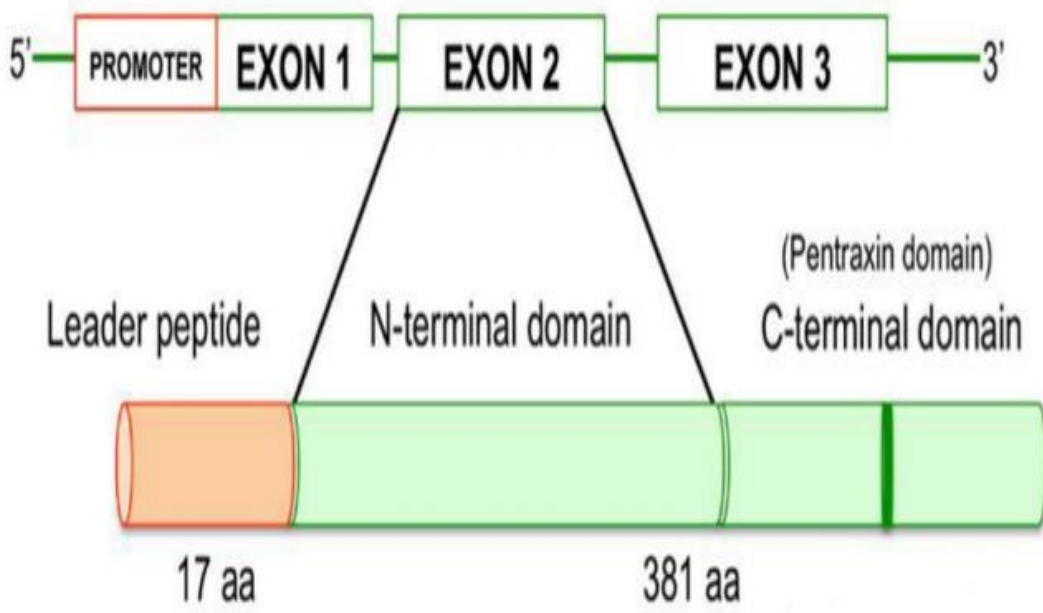
PTX-3, disülfid bağları ile stabilize olan sekiz alt birimden oluşur. Kuarterner yapının belirleyicisi proteinin N-terminal alanına lokalizedir. N-terminal bölgede sistein artıkları bulunur ve bunlar disülfid bağlarıyla bir aradadır. Proteinin kuarterner yapısının stabilizasyonu kovalent (disülfid) ve non-kovalent bağlar ile sağlanır.(53) PTX-3, yapı ve fonksiyon olarak CRP' ye benzeyen akut faz reaktanıdır. Ancak PTX-3 gen organizasyonu ve kromozomal yerleşim olarak; hücre kaynağı, indükleyiciuyaran ve ligand bağlama özellikleri açısından CRP ve SAP'dan farklıdır.(51) PTX-3 kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolunun her üçünüde aktive eder.

PTX-3 ün düzenlenmesi sitokinlerle yapılır. Kısa pentraksinler (CRP, SAP) IL-6 stimülasyonu ile karaciğerde üretilirken, aksine IL-6 PTX-3 yapımı için iyi bir indükleyici değildir. PTX-3 geni ve protein üretimi karaciğer hücreleri, epitelyal hücreler, endotelial hücreler, fibroblastlar ve insan doku hücrelerinde IL-1-beta ve TNF ile indüklenir.

PTX-3'ün diğer doku hücrelerinde de yapıldığı bulunmuştur, örneğın adipositlerde, insan vasküler düz kas hücrelerinde, ve beyin dokusunda çeşitli inflamatuvar uyarılarla yapılırlar (54-55). PTX-3 birçok hücreden yapılır ve salınır. İnsan periferik kan mononükleer hücrelerin de, bakteriyel lipopolisakkaritlere, IL-1 beta ve TNF-ya cevap olarak PTX-3 yapılıırken, IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) veya Interferon-gamma (INF-gamma) uyarısına yanıt vermezler.

PTX-3, stimüle monosit, endotelyal hücreler ve fibroblastlardan, dentritik hücrelerden, farklılaşmış ve farklılaşmamış myoblastlardan, romatoid artritte sinoviadan, glial hücrelerden, Kaposi sarkom hücrelerinden (viral IL-6 ile indüklenen), aterosklerotik plakta makrofaj ve endotelyal hücrelerden nadiren de düz kas hücrelerinden, glomerular, mezengial, ve endotelyal hücrelerden, preadipositlerden, insan ve fare kumulus ooforus hücrelerinden eksprese edilirler. INF-gamma bu proteinin monositlerden ekspresyonunu inhibe eder. (56-57) PTX-3 mRNA'sı ayrıca monosit artığı makrofajlar, myelomonositik hücrelerce de indüklenebilir. Bunun tersine T ve B hücrelerinde PTX-3 tespit edilemez (56). PTX-3'ün hücrel artıkları konakçı savunmasında bölgesel etki gösterir ve inflamasyonun düzenlenmesinde etkili olur.

PTX-3, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde IL-1 beta ile indüklenerek yapılır. PTX-3 uzun pentraksinler olarak da bilinen bir aileye bağlıdır. PTX-3 birçok hücre tipinden yapılır ve salgılanır. Stimüle monosit, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve dentritik hücrelerden salgılanır. PTX-3 insan antijen sunan hücreleri (monosit, makrofaj ve dentritik hücreleri) tarafından yapılır ve çeşitli mikrobiyal ürünler de yapımını indükler.



Şekil 2.5 Pentraksin-3 yapısı (52)

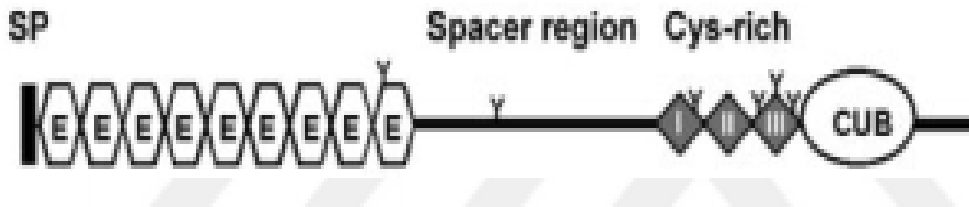
2.3.2. Fizyolojik Pentraksin-3 düzeyleri

Sağlıklı bireylerde PTX-3 düzeyleri cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), lipid profili ve kan şekeri ile ilişkilidir. Normal durumda PTX-3 plazma düzeyleri ≤ 2 ng/mL'dır. Birçok patolojik durumda plazma düzeyi hızla yükselme gösterdiği için tanısal ve prognostik role sahip olabilir. Plazma PTX-3 düzeyleri erkeklerde kadınlara göre düşüktür. Plazma PTX-3 seviyeleri erkeklerde yaşla birlikte yükselmektedir. Kadınlarda ise yaşla birlikte değişmemektedir.

2.4 SCUBE-1 (signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1)

SCUBE-1 yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir (5). Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. Bu moleküller inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözümlü parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. Platelet aktivasyonu sonrası, SCUBE-1 ekspresyonu artar ve SCUBE-1 hücre yüzeyine doğru yer değiştirir, ayrılır ve dolaşıma küçük çözümlü parçacıklar olarak salınır. Dolaşımdaki bu parçacıklar, trombotik durumlarda platelet-platelet adezyonunu ve aglütinasyonunu artırır .(59)

Ayrıca oluşan endotel hasarında SCUBE-1 değerlerinin yükselmesinden dolayı akut iskemi ile ilişkisi olduğu ve hipertansiyonda arttığı gösterilmiştir.(60) İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelial matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE-1 birikimi saptanmıştır SCUBE-1'in yeni platelet endotelial adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. Platelet aktivasyonu ve agregasyonu akut iskemik komplikasyonlardan sorumludur.



Şekil 2.6. SCUBE-1 glikoproteininin moleküler yapısı(71)

Bu güne kadar 3 farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE1, SCUBE2 ve SCUBE3 olarak isimlendirilmiştir.(60-61) SCUBE genleri, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında ekstremite tomurcukları dahil gelişmekte olan çeşitli dokulardan ağırlıklı olarak ekspresyonu gösterilmiştir ve bu proteinin gelişim sürecinde önemli roller oynayabileceğini anlamına gelebilir. Emrionik ekspresyona ek olarak, SCUBE1'in endotelyum ve plateletlerde eksprese olduğu bulunmuştur .(59)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler ve Yöntem

Çalışmamız, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: 2020/047) ve Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu'na desteklenmiştir.

Yöntem Sprague-Dawley cinsi erkek 240-300 gr ağırlığında 21 rat 3 gruba ayrıldı, Denekler 22 ± 1 °C ısıda, 12 saat karartılıp 12 saat aydınlatılan ve %50-60 oranında nemlendirilen bir ortamda tutuldu. Deney gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ile şehir içme suyu kullanıldı.

İlk grup Kontrol (Sham(S)) grubu , grupta 7 denek yer aldı. Deneklere Cerrahi girişim öncesi 5-10 mg/kg dozunda xylazin (Rompun, Bayer-İstanbul) ve 50-70 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak genel anestezi sağlandı. Abdomen duvarı orta hatta ve genital bölge %10'luk povidon iyot çözeltisi ile temizlik

yapıldı. Deneklere skrotumdan , iki cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi uygulandı.3.0 vicryl ile cilt kapatıldı.

İkinci grup Torsiyon 2. saat grubu, 7 denekten oluşturuldu. Deneklere Cerrahi girişim öncesi deneklere 5-10 mg/kg dozunda xylazin (Rompun, Bayer-İstanbul) ve 50-70 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak genel anestezi sağlandı. Abdomen duvarı orta hatta ve genital bölge %10'luk povidon iyot çözeltisi ile temizlik yapıldı. Deneklere skrotumdan , iki cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi uygulandı.Spermatik kord bulunarak ekleriyle birlikte 720 derece torsiyone edilip 2 saat boyunca klempenip , 3.0 vicryl ile cilt kapatıldı.

Üçüncü grup Torsiyon 4. saat grubu, 7 denekten oluşturuldu. Deneklere Cerrahi girişim öncesi deneklere 5-10 mg/kg dozunda xylazin (Rompun, Bayer-İstanbul) ve 50-70 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak genel anestezi sağlandı. Abdomen duvarı orta hatta ve genital bölge %10'luk povidon iyot çözeltisi ile temizlik yapıldı. Deneklere skrotumdan , iki cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi uygulandı.Spermatik kord bulunarak ekleriyle birlikte 720 derece torsiyone edilip 4 saat boyunca klempenip , 3.0 vicryl ile cilt kapatıldı.

3.2. Anestezi

Deney boyunca, her türlü cerrahi işlem anestezi altında uygulandı. Deney hayvanlarının cerrahi anestezi derinliğine ulaşması amacıyla dissosiyatif anestezik 34 bir ilaç olan Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Pfizer-İstanbul, Türkiye) 60 mg/kg dozunda ve intraperitoneal (i.p.) yoldan, düz kas gevşetici ve sedatif olarak Xylazin Hidroklorid (Rompun, Bayer-İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg dozunda ve i.p. yoldan uygulanmıştır

3.3. Deney Modeli

Deney hazırlık sürecinde tüm sıçanlara aynı işlemler uygulandı. Anestezi verildikten sonra skrotal bölge tüyleri tıraş edildi .Sıçanlar, supin pozisyonda dört ekstremiteden tespit edildikten sonra, tıraş edilen bölge %10'lık Polivinilpirolidon iyot (Isosol, Merkez Laboratuvarı İlaç Sanayi, Türkiye) ile dezenfeksiyon yapıldı. Sol skrotal vertikal 1 cm'lik insizyon ile skrotuma girildi. Sol testis, epididim, spermatik kord ve elemanları dışarı alındı. Testis posteriorunda bulunan ve testisi sabitleyen yapışıklıklar ayrılarak testis serbestleştirildikten sonra saat yönünde 720° döndürülerek torsiyon oluşturuldu.

Testis, skrotum duvarına non-travmatik 3/0 Vicryl dikiş ile tespit edilip insizyon kapatılarak belirlenen sürelerde torsiyone halde bekletildi.Süreler dolduktan sonra eski insizyondan girildi, tespit dikişi alınarak detorsiyon işlemi uygulandı. Belirlenen prosedürler uygulandıktan sonra, testisler anatomik pozisyona yerleştirilip skrotum cildi 3/0 vicryl sütür ile devamlı kapatıldı.

Alınan kan örnekleri 3500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek , sediment kısmından ayırt edilip, serum kısmı alınmıştır.Alınan serum örnekleri -80 derece dolaplarda muhafaza edilip, biyokimya labaratuvarında çalışılmıştır.

3.4. Etik ve İstatistiksel değerlendirme

Deneyler Helsinki bildirgesine uygun olarak ve Kırıkkale Tıp Fakültesi Hastanesi Yerel Etik Kurul onayıyla (19.12.2019/67) yapılmıştır.

Elde edilen verilerin SPSS 20.0 ile istatistik incelemesi yapılmıştır. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değeri olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası fark paired sample t testi ile analiz edilmiştir ve 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Biyokimyasal Değerlendirme

3.5.1. PTX-3 için ELISA Kitinin Test Prensipleri ve Ölçümü:

MYBIOSOURCE Mouse PTX-3 ELISA kit 96 Test ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini kullanıldı. Bu kitede sağlanan mikro ELISA plakası önceden kaplanmıştır. Rat PTX-3 / TSG-14'e özgü bir antikor mikro ELISA plaka kuyularına standartlar veya numuneler eklendi. Daha sonra, sıçan PTX-3 / TSG-14 ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikorunu, her bir mikro plakaya arka arkaya ilave edildi ardından inkübe edilerek bileşenler yıkandı. Substrat solüsyonu her kuyuya eklendi. Sadece Rat PTX-3 / TSG-14 içeren kuyular, biyotinlenmiş tespit antikorunu ve Avidin-HRP konjugatı mavi renkte görüldü.

Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD) 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. OD değeri, Rat PTX-3 / TSG-14 konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini karşılaştırarak numunelerdeki Rat PTX-3 / TSG-14 konsantrasyonunu hesaplandı.

3.5.2. SCUBE-1 için ELISA Kitinin Test Prensipli ve Ölçümü:

MYBIOSOURCE Mouse PTX-3 SCUBE-1 kit 96 Test ELISA kiti kantitatif sandviç enzim immünolojik test tekniği kullanıldı. SCUBE1'e özgü antikor, bir mikropalakaya önceden kaplanmıştır. Standartlar ve numuneler kuyucuklara pipetlendi. Bağlanmayan maddeleri çıkardıktan sonra, SCUBE1'e özgü biotin-konjuge antikor kuyulara eklendi. Sonra yıkama, oyuklara avidin konjuge Peroksidazı (HRP) eklendi. Bağlanmamış herhangi bir avidin-enzim reaktifini çıkarmak için bir yıkamanın ardından, bir substrat kuyulara çözelti eklendi ve miktarı ile orantılı olarak renk oluşturuldu. SCUBE1 ilk adımda bağlanır. Renk oluşumu durdurulup ,rengin yoğunluğu ölçüldü.

4.BULGULAR

4.1.Serum PTX-3 (Pentraksin-3) seviyeleri

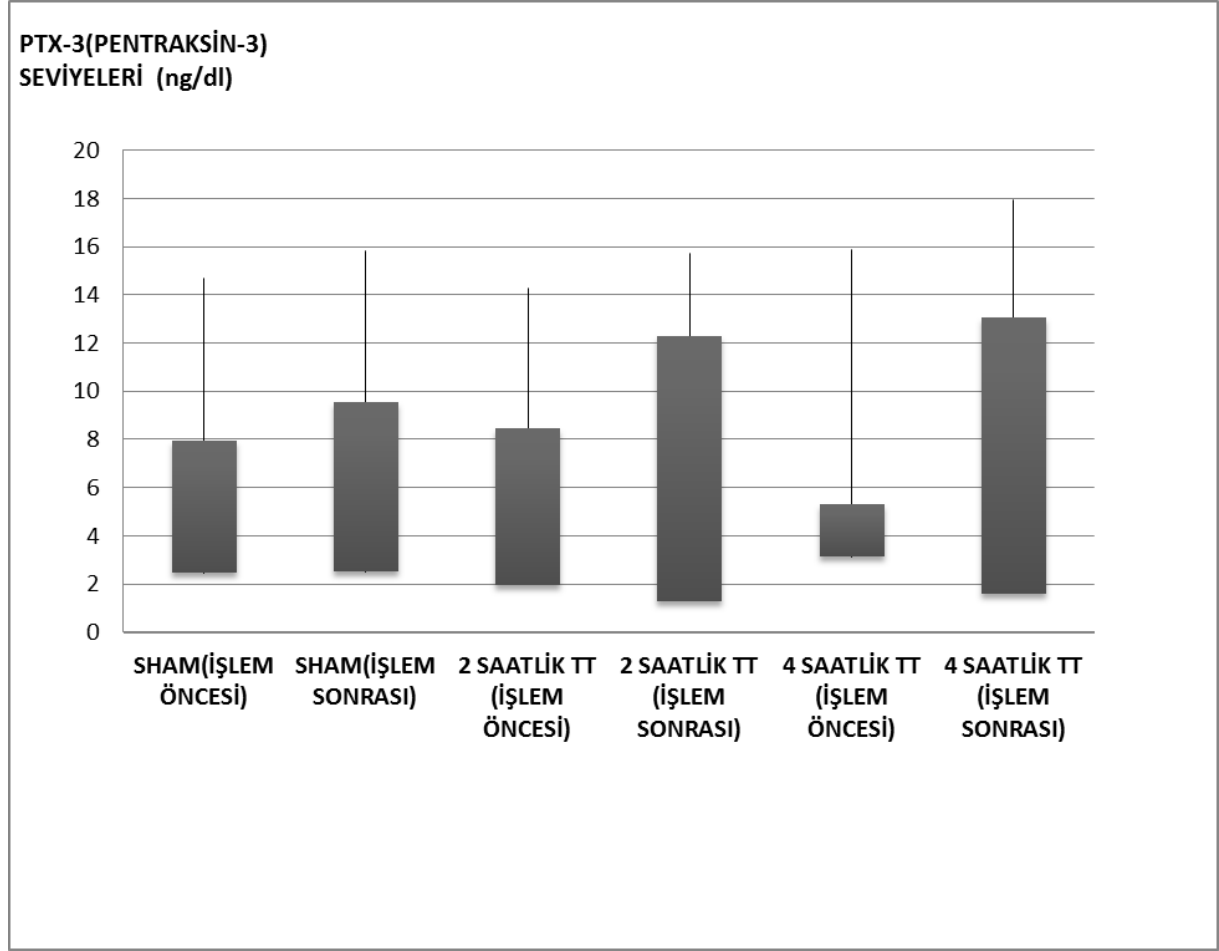
Gruplar arasındaki PTX-3 seviyeleri minimum ,maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2' de tanımlanmıştır. Sham(Kontrol) grubu işlem öncesi PTX-3 seviyesi ortalama $10,29 \pm 2,47$ iken Sham (Kontrol) grubu işlem sonrası için ise $11,73 \pm 2,5$ olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$).

	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA ±STANDART SAPMA	P DEĞERİ
SHAM(İŞLEM ÖNCESİ)	7,96	14,67	10,29 ± 2,47	p=0,01
SHAM(İŞLEM SONRASI)	9,55	15,84	11,73 ± 2,5	
2 SAATLİK TT (İŞLEM ÖNCESİ)	8,45	14,26	10,58 ± 1,96	p=0,005
2 SAATLİK TT (İŞLEM SONRASI)	12,3	15,71	13,96 ± 1,3	
4 SAATLİK TT (İŞLEM ÖNCESİ)	5,31	15,87	12,36 ± 3,12	p=0,001
4 SAATLİK TT (İŞLEM SONRASI)	13,05	17,94	16 ± 1,6	

Tablo 1: Gruplar arasındaki PTX-3 seviyeleri minimum ,maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri, P değerleri.

2 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi PTX-3 seviyesi $10,58 \pm 1,96$ iken işlem sonrası $13,96 \pm 1,3$ olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$). 4 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi PTX-3 seviyesi $12,36 \pm 3,12$ iken işlem sonrası $16 \pm 1,6$ olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

2. Saat ve 4. Saat işlem sonrası testis torsiyonu grupları arasında serum PTX-3 değerlerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,027$)



Tablo 2: Gruplar arasındaki PTX-3 seviyelerinin paired simple t test sonuçları grafiği ($p < 0.05$)

4.2. Serum SCUBE-1 seviyeleri

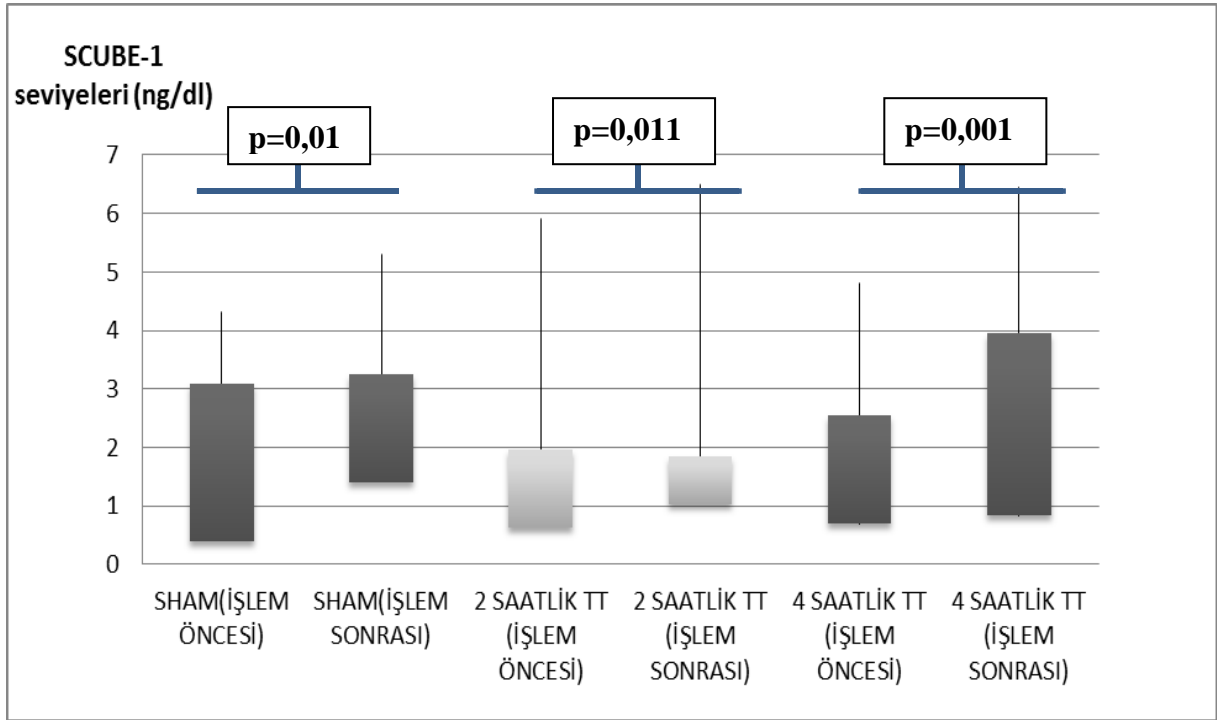
Gruplar arasındaki serum SCUBE-1 seviyeleri minimum ,maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.3 ve Tablo 4.4' de tanımlanmıştır. Sham(Kontrol) grubu işlem öncesi SCUBE-1 seviyesi ortalama $3,87 \pm 0,4$ iken Sham (Kontrol) grubu işlem sonrası için ise $5,73 \pm 0,41$ olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$).

2 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi SCUBE-1 seviyesi $3,03 \pm 1,96$ iken işlem sonrası $4,68 \pm 1,84$ olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,011$). 4 saatlik torsiyon grubunda işlem öncesi SCUBE-1 seviyesi $3,37 \pm 0,7$ iken işlem sonrası $5,4 \pm 0,84$ olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

2. Saat ve 4. Saat işlem sonrası testis torsiyonu grupları arasında serum SCUBE-1 değerlerinin artışı istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,317$)

	MINİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA	P DEĞERİ
SHAM (İŞLEM ÖNCESİ)	3,1	4,31	$3,87 \pm 0,4$	p=0,01
SHAM (İŞLEM SONRASI)	3,26	5,31	$4,73 \pm 1,41$	
2 SAATLİK TT (İŞLEM ÖNCESİ)	0,64	5,9	$3,03 \pm 1,96$	p=0,011
2 SAATLİK TT (İŞLEM SONRASI)	1,03	6,5	$4,68 \pm 1,84$	
4 SAATLİK TT (İŞLEM ÖNCESİ)	2,56	4,82	$3,37 \pm 0,7$	p=0,001
4 SAATLİK TT (İŞLEM SONRASI)	3,96	6,46	$5,45 \pm 0,84$	

Tablo 3: Gruplar arasındaki SCUBE-1 seviyeleri minimum ,maksimum, ortalama , standart sapma değerleri ve p değerleri



Tablo 4: Gruplar arasındaki SCUBE-1 seviyelerinin paired simple t test sonuçları grafiği ($p < 0.05$)

5. TARTIŞMA

Testis torsiyonu, tanı konulduğu anda acil cerrahi müdahale gerektiren ürolojik acillerden biridir. Ancak tanıda gecikme sonrası testiste kalıcı hasarı artırıp testisin nekrozuna ve organ kaybına neden olmaktadır. Torsiyon sırasında oluşan işlemi, akut faz reaktanlarını ve sitokinleri uyarmaktadır. Bizde buradan yola çıkarak iskemiyle ilişkilendirilen PTX-3 ve SCUBE-1'in 2. ve 4. saatlerdeki serumdaki miktarlarını ölçerek testis torsiyonu erken tanısında anlamlılığını tesbit etmeye çalıştık. Testis torsiyonu modelini oluşturmak yönünde farklı yaklaşımlar literatürde tanımlanmıştır. Tek ve kesin bir yöntem olmaması nedeniyle biz de literatürde tanımlanan yöntemlerden uygun olanını seçtik. Torsiyon sık kullanılan şekliyle testis kord etrafında 720 derece rotasyon oluşturularak

yapıldı.(62)Sol testise sol hemiskrotal vertikal kesi uygulandı. Torsiyon oluşturulduktan sonra, bazı çalışmalarda testis skrotum duvarına tek dikişle (63,64) bazı çalışmalarda ise iki ayrı yerden tespit edilmiştir (62). Bizim çalışmamızda ise, testisi mümkün olduğunca az travmatize ederek sabitlemeye yeterli olan tek dikişle tespit yöntemi kullanılmıştır.

Yine yapılan çalışmalarda, 1 saat (62,64), 1,5 saat (49), 3 saat (64,65), 4 saat (63,66), 5 saat (64,67), 9 saat (64,67,68) gibi farklı torsiyon süreleri uygulanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda kritik zaman sınırı olarak kabul edilen 4 saatlik torsiyon süresi hasarın geri dönüşümlü olup olmaması açısından çalışmamızda eşik kabul edilmiştir. Dört saatten uzun süreyle 720 derece torsiyone olan testislerde fokal infarktüsler meydana geldiği bildirilmiştir (65,69). Testis torsiyonunda, testisin canlılığı korunması, torsiyonun derecesine ve süresine bağlıdır. Torsiyonun 6, 12 ve 24. saatlerinde testisin kurtulma şansının sırasıyla% 90,% 50 ve % 10 olduğu belirtildi.(70) Tanıda gecikme, testis'in hemorajik enfarkt'a gitmesine, böylelikle de sıklıkla testis atrofisi ve orşioektomi(testisin alınması) ile organ kaybına yol açan bir durumdur.(71) Tanısal belirsizliğin, özellikle akut epididimit ve testis uzantılarının torsiyonu olasılığını kabul etmek gerekir.(71,72) Biz de çalışmamızda 2. saat ve 4. saat torsiyon gruplarını eşik değer olarak kabul edip, gruplandırdık.

TT'nun erken teşhisine, hızlı ve pratik biyokimyasal markerler, TT yönetiminin teşhisine yardımcı olacak ve verimliliğini artıracakları için önemlidir. İskemi-hipoksinin erken tanısında alternatif biyomarkerlar ile ilgili bazı araştırmalar yapılmış olup, yapılan klinik bir çalışmada , adneksiyal torsiyon nedeniyle takip edilen hastalarda , D-dimerin başlangıçtan dakikalar sonra artmaya başladığını gösterilmiştir.D-dimer, en yüksek değerine 6-12 saatte ulaşmıştır. (73-74) Tüm bu sonuçlar D-dimer'in adneksiyal torsiyon olan hastalarda erken tanıda potansiyel değerli bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir.Güneş ve arkadaşları klinik bir çalışmada bazı hematolojik parametreleri (nötrofil / lenfosit oranı; NLR, trombosit / lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) araştırmışlar ve NLR'nin bir TT'yi takiben testis canlılığı için öngörücü faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. (75)

Literatürde yayınlamış bazı çalışmalarda; Akman ve arkadaşlarının over torsiyonu uygulanarak iskemi oluşturulan deneysel rat modelinde, bir biyomarker olarak ölçüm yaptıkları serum PTX-3 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artış göstermiştir.(76) Zhang ve arkadaşlarının akut minör inmelere serum PTX-3 seviyelerinin, dokulardaki lokal inflamatuvar durumu yansıtabileceği ve bu nedenle potansiyel bir inflamasyon biyomarkerı olarak prospektif olarak 241 hasta incelenmiş olup, serum PTX-3 'ün CRP'ye kıyasla inflamasyonda prognostik bir faktör olduğu belirtilmiştir.(77) Akgül ve arkadaşlarının akut koroner sendromlu hastalarda PTX-3 'ün prognostik değerini araştırmışlardır.Miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda PTX- 3 anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.Bu sonuçlara göre ST elevasyonlu hastalarda PTX-3 seviyesinin ST elevasyonlu hastalarda 2 yıllık mortalite ile ilişkilendirilmiştir.(78)

Rodriguez-Grande ve arkadaşlarının PTX-3'ün inme sonrası nörogenez ve anjiyogenezdeki rolünü araştırmışlar ve PTX-3'ün nörogenez ve anjiyogeneze aracılık ettiğini ve felç sonrası fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunduğunu, PTX-3'ün beyin onarımının bir aracı olarak anahtar rolünü vurguladığını ve PTX-3'ün felç tedavisi için yeni bir hedef olarak kullanılabileceğini öne sürdüğünü göstermektedir.(79)

İnflamasyonun biyomarkerı olarak tanımlanan uzun PTX-3'ü, erken Otozomal Dominant Böbrek Hastalığı (ODPBH) hastalarında endotel disfonksiyonu ile ilişkisini araştıran Koçyiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iyi korunmuş böbrek fonksiyonu olan normotansif ODPBH hastalarında endotel disfonksiyonunu tahmin etmek için PTX-3'ün, CRP'den daha iyi bir inflamasyon biyomarker olabileceğini, bu nedenle PTX-3 ile gösterilen inflamasyon, potansiyel olarak gelecekteki Koroner Vasküler Hastalık(KVH)'ı tahmin etmek için kullanılabileceğini öngörmüşlerdir.(80)

Randomize kontrollü deneysel bir çalışmada, Turedi ve arkadaşları plazma SCUBE-1 (trombosit aktivasyonunun yeni bir markerı olarak) proteini üzerinde çalıştılar ve ölçümünün TT'da tanısıl, terapötik veya prognostik değeri olabileceğini öne sürdüler. (81) Literatürde SCUBE-1'in özellikle de tromboz ile seyreden iskemik olaylarda da arttığı gösterilmiştir.Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mezenter iskemili ve pulmoner embolili hastalarda (82), Dai

ve arkadaşlarının yaptığı akut koroner sendromlu hastalarda ve akut iskemik inmeli hastalarda benzer şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (83). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 15 over torsiyonu olan hastanın over torsiyonu erken tanısında bir biyomarker olarak serum SCUBE-1 seviyelerini ölçmüşler, kontrol grubuna kıyasla serum SCUBE-1 seviyelerinin istatistiksel anlamlı yükseldiğini göstermişlerdir.(84)

Böbrek tümörlerinde tanı ve prognozda ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde Karagüzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SCUBE-1 seviyeleri böbrek tümörü olgularında anlamlı olarak yüksek çıkmış olup ,SCUBE-1 böbrek tümörü olan hastaların tanı ve izlenmesinde umut verici bir biyomarker olarak belirtilmiştir.Kanserli hastalarda SCUBE-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (85).

PTX-3 ve SCUBE-1 biyomarkerları iskemik-hipoksik ve tromboembolik koşullarda yükselmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da, iskeminin 2. Saati ve 4. Saatinde PTX-3 ve SCUBE-1 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği gözlemlendi.Çalışmamızda iskemi ve inflamasyon göstergesi, PTX-3 ve SCUBE-1 seviyelerinin torsiyona maruz kalınan süre ile ilişkilendirebilmek için 2. Saat ve 4. Saat olarak iki gruba ayrılmıştır.Yapılan istatistiksel değerlendirmemize göre, 2. Saat ve 4. Saat testis torsiyonu grupları arasında işlem sonrası serum PTX-3 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yükselmiştir.İskemi süresi arttıkça, serum PTX-3 seviyeleri istatistiksel anlamlı yükselişi, ilerleyen geniş çaplı araştırmalar ile desteklenerek , bir biyomarker olarak cut-off değerlerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.Fakat 2. Saat ve 4. Saat testis torsiyonu grupları arasında işlem sonrası serum SCUBE-1 seviyelerinde anlamlı bir yükseliş gözlenmedi.

Bu çalışma plazma PTX-3 ve SCUBE-1 seviyelerinin artışının, testis torsiyonun erken tanısında marker olarak kullanılabilirliğini sorgulamaktadır. PTX-3'ün 2. saat ve 4. saat torsiyon gruplarındaki istatistiksel anlamlı yükselişinin, SCUBE-1 'in 2. saat ve 4. saat torsiyon gruplarındaki istatistiksel anlamlı bir yükseliş göstermemesine kıyasla ,PTX-3'ün patofizyolojisinde akut faz reaktanı olarak dolaşıma erken katılması , bu nedenle de SCUBE-1

'in iskemik olaylarda trombosit agregasyonun gerçekleşmesi için geçen süreler düşünöldüğünde, akut tanı ve tedavide PTX-3 ün daha iyi bir biyomarker olabileceğini düşünmekteyiz.

5.2. SONUÇLAR

Bu deneysel çalışmanın bulgularına göre, TT' lu sıçanlarda serum Pentraksin-3 ve SCUBE-1 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Sonuç olarak, artan serum Pentraksin-3 ve SCUBE-1 seviyelerinin, TT'nun erken teşhisinde akut iskemik bir marker olarak potansiyel bir role sahip olduğu görölmektedir. Serum PTX-3 seviyesi için iskemi sürelerinin artmasının(2.saat-4.saat torsiyon grupları) TT'nu için prognostik olabileceği düşünölmektedir. TT'nun erken teşhisi için biyomarkerlar hakkında gelecekteki araştırmalar, ileri klinik çalışmaların odağı olmalıdır.

6. KAYNAKLAR:

1. 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. *J Urol* 2011; 186-13.
2. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev.* 2009; 227–18.
3. Inforzato A, Reading PC, Barbati E, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. The “Sweet” Side of a Long Pentraxin: How Glycosylation Affects Ptx3 Functions in Innate Immunity and Inflammation. *Immunol* 2012; 3-07.
4. R. Latini, A.P. Maggioni, G. Peri, Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction *Circulation*, 2004 ; 2349-54.
5. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, Yang RB. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem.* 2008 ; 12478-88.
6. Moore KL, Persaud TVN. Ürogenital sistem. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi (Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H ed). 1“inci baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 303-47.
7. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. baskı Ankara, Feryal Matbaası, 1998.
8. Sadler TW. Langman“s Medical Embriology (Başaklar AC, ed) 7. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 1996.

9. Başaklar AC. İnmemiş testis. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara, Palme Yayıncılık. Cilt II. 2006; 1717-52.
10. Kurt Ö. Sıçanlarda testis torsiyonu sonrası süreye bağlı olarak LH, Total testosteron, serbest testosteron seviyelerindeki değişikliklerin incelenmesi. Erişim: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
11. Başaklar AC. İnguinal herni, hidrosel ve kordon kisti. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara, Palme Yayıncılık. Cilt II. 2006;1795-16.
12. Docimo SG, Canning DA, Khoury AE. Testisin temel bilimi. Kelalis-KingBelman Pediatrik Üroloji (Kilciler M ed). İstanbul, Habitat Yayıncılık. 2013;1053- 62.
13. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. Malatya, Medipres Yayıncılık, 2009;253-26.
14. Erişim: <https://www.anatomy-medicine.com/themale-reproductive-system/172-the-ductus-deferens.html>.
15. Chatterjee S, Laloraya M, Kumar GP. Regional variations in thiol distribution pattern and superoxide dismutase activity of the male reproductive tract of the rat modulate the transport of spermatozoa through the epididymis and vas deferens. Urol Int. 2001; 100-4.
16. Başaklar AC. Akut skrotum. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara, Palme Yayıncılık. Cilt II. 2006;1753-64.
17. Murphy JP. The acute scrotum. In Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (eds). Operative Pediatric Surgery 2003;563-67.
18. Ransler CW, Allen TD. Torsion of the testis. Urol Clin North Am 1982; 245- 50.
19. Nason GJ, Tareen F, McLoughlin D, McDowell D, Cianci F, Mortell A. Scrotal exploration for acute scrotal pain: a 10- year experience in two tertiary referral paediatric units. Scand J Urol 2013; 418-22.

20. Bartsch G, Frank S, Marbeger H Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. *J Urol* 1980; 375-78.
21. Puri P, Barton D, O'Donnell B. Prepubertal testicular torsion: subsequent fertility. *J Pediatr Surg* 1985; 598-01.
22. Kurt G, Celayir AC, Şahin C Testis torsiyonlu olgularda 4.5 yıllık deneyimlerimiz. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2017; 94-98.
23. Baker LA, Turner TT. Leydig cell function after experimental testicular torsion despite loss of spermatogenesis. *J Androl.* 1995; 12–17.
24. Turner TT, Bang HJ, Lysiak JJ. Experimental testicular torsion: reperfusion blood flow and subsequent testicular venous plasma testosterone concentrations. *Urology.* 2005; 390–94.
25. Leape LL. Testicular torsion. In Ashcraft KW: *Pediatric Urology.* Philadelphia, WB Saunders Company 1990; 429-36.
26. J.-H. Geng, C.-N. Huang Torsion of undescended testis: clinical, imaging, and surgical findings *Urol Sci* 2014;31-34.
27. A.K. Singal, V. Jain, M. Dubey. Undescended testis and torsion: is the risk understated? *Arch Dis Child* 2013; 77-79.
28. S. Naouar, S. Braiek, R. El Kamel Testicular torsion in undescended testis: a persistent challenge *Asian J Urol* 2017; 111-15.
29. T. Ito, F. Matsui, K. Fujimoto Acquired undescended testis and possibly associated testicular torsion in children with cerebral palsy or neuromuscular disease *J Pediatr Urol* 2018;402-06.

30. Favorito LA, Cavalcante AG, Costa WS. Anatomic aspects of epididymis and tunica vaginalis in patients with testicular torsion. *Int Braz J Urol.* 2004 Sep-Oct;30:420-4.
31. Santi M, Lava SAG, Simonetti GD, Bianchetti MG Acute idiopathic scrotal edema: systematic literature review. *Eur J Pediatr Surg* 2018;222–26.
32. Vauth F, Vogel S, Hofmann A, Rösch WH. Das idiopathische Skrotalödem – eine unterschätzte Differentialdiagnose des akuten Skrotums [Acute idiopathic scrotal edema-an underestimated differential diagnosis of acute scrotum]. *Urologe A.* 2020 Mar;59:266-70.
33. Larsen W. *Human embryology.* New York: Churchill Livingstone; 1993.
34. Curtis A. Sheldon, Undescended Testis and Testicular Torsion, *Surgical Clinics of North America* (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610916437412>) 1985; 1303-29.
35. Wang A, Stormont I, Siddiqui MM. A Review of Imaging Modalities Used in the Diagnosis and Management of Scrotal Trauma. *Curr Urol Rep.* 2017 Oct 28;18-98.
36. Morey AF, Brandes S, Dugi DD III., American Urological Association. Urotrauma AUA guideline. *J Urol.* 2014;192:327–35.
37. Simpson M, Sundaram V. Urologic Conditions in Infants and Children: Inguinal Hernia, Hydrocele, and Cryptorchidism. *FP Essent.* 2020 Jan 488; 16-20.
38. Noguchi T, Takao T. An Incarcerated Colon Inguinal Hernia That Perforated into the Scrotum and Exhibited an Air-Fluid Level *Case Rep Med* 2015; 105-83.

39. Gómez Parada J, Puyol Pallás M, Vila Cots J, Comesías González MJ, Gallastegui Dañobeitia JC. Escroto agudo y púrpura de Schönlein-Henoch: presentación de dos nuevos casos [Acute scrotum and Schönlein-Henoch purpura: report of 2 new cases]. Arch Esp Urol. 2001 Mar;54 ;168-70.

40. Sudakoff GS, Burke M, Rifkin MD. Ultrasonographic and color Doppler imaging of hemorrhagic epididymitis in Henoch-Schönlein purpura. J. Ultrasound Med. 1992; 619 -2.

41. Davies SJ, Copping R, Kumar R. Idiopathic scrotal fat necrosis: an unusual cause of scrotal pain. BMJ Case Rep. 2018 Apr ;224-87.

42. Jeong HJ, Park SC Ill, Seo Y, et al: Prognosis factors in Fournier gangrene. Int J Urol 2005;1041-44.

43. Singh S, Lynfield YL, Gruber H. Fournier's gangrene of the scrotum. Int J Dermatol. 1975 Sep 14; 508-90.

44. Kleinclaus F, Della Negra E, Martin M, et al. Spontaneous thrombosis of left varicocele. Prog Urol. 2001; 95-96.

45. Bolat D, Bulent Gunlusoy MD, Serkan Yarimoglu MD, et al. Isolated thrombosis of right spermatic vein with underlying factor V Leiden mutation. Can Urol Assoc J. 2016; 324-27.

46. Kayes O, Patrick N, Sengupta AA. Peculiar case of bilateral, spontaneous thrombosis of the pampiniformplexi. Ann R Coll Surg Engl. 2010; 22-23.

47. Günaştı N. , Balcı Ş. , Tamer L. (2017), Pentraksinler , Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Cilt 10, Sayı 1, 2017;65 – 71.
48. Pepys MB, Hirschfield G. C-Reactive Protein: A Critical Update. *Journal of Clinical Investigation* 2003; 1805–12.
49. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural Recognition And Functional Activation of Fc γ R By Innate Pentraxins. *Nature* 2008; 989– 92.
50. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, and Mantovani A. Pentraxins At The Crossroads Between Innate Immunity, Inflammation, Matrix Deposition, And Female Fertility. *Annual Review of Immunology* 2005; 337– 66.
51. Inforzato A, Reading PC, Barbati E, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. The “Sweet” Side of a Long Pentraxin: How Glycosylation Affects Ptx3 Functions in Innate Immunity and Inflammation. *Immunol* 2012;3-07.
52. Balhara J, Koussih L , Zhang J, Gounni S.A. Pentraxin 3: An Immuno -Regulator in the Lungs. *Front Immunol* 2013;4-27.
53. Inforzato A, Riviuccio V, Morreale AP, Bastone A, Salustri A, Scarchilli L, Verdoliva A, Vincenti S, Gallo G, Chiapparino C, Pacello L, Nucera E, Serlupi -Crescenzi O, Day AJ, Bottazzi B, Mantovani A, De Santis R, Salvatori G. Structural Characterization Of PTX3 Disulfide Bond Network And Its Multimeric Status In Cumulus Matrix Organization. *J Biol Chem.* 2008;10147 -61.
54. Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasquallini F, Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ.Characterization of the long pentraksin PTX3 as a TNF induced secreted protein of adipose cells. *J Lipid Res* 2003; 994-10.
55. Smidt MP, van Schaick HS, Lanctot C, Tremblay JJ, Cox JJ, van der Kleij AA, Wolterink G, Drouin J, Burbach JP. Homeodomain gene ptx3 has highly restricted brain expression in mesencephalic dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 13305-10.

56. Alles VV, Botazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3 a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 3483- 93.
57. Introna M, Alles VV, Castellano M, Picardi G, Gioia L, Bottazzai B, Peri G, Breviario F, Salmona M, DeGregorio L, Dragani TA, Srinivasan N, Blundell TL, Hamilton TA, Mantovani A. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996;1862-72.
58. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, Yang RB. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem*. 2008;12478-88.
59. Tu C, Su Y, Huang Y, Tsai M, LL-C, undefined. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *academic.oup.com*
<https://academic.oup.com/cardiovascres/articleabstract> 2006; 48-01.
60. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1—a new scoop in vascular biology? 2006
<https://academic.oup.com/cardiovascres/article-abstract> 2006; 414-55.
61. Grimmond S, Larder R Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics*. 2000;70: 74-81.
62. Kostakis ID, Zavras N, Damaskos C Erythropoetin and sildenafil protect against ischemia reperfusion injury following testicular torsion in adult rats. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017; 3341-47.
63. Aydiner CY, Pul M, Inan M Deneysel testiküler torsiyon modelinde Nasetilsistein doku hasarını önlemede rol oynayabilir mi? *Cumhuriyet Med J*, 2012; 462-71.

64. Baloglu H, Baykal K, Demirel D Testis torsiyonunda iskemi/reperfüzyon hasarının biyokimyasal ve morfolojik boyutları ve bu hasarın önlenmesinde E vitamininin rolü. Türk Patoloji Dergisi 1996; 68-73.

65. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R Histological changes occurring in the contralateral testes of prepubertal rats subjected to various durations of unilateral spermatic cord torsion. J Urol 1985; 906-11.

66. Yapanoglu T, Ozkaya F, Yilmaz AH Effect of etoricoxib on experimental oxidative testicular ischemia-reperfusion damage in rats induced with torsion/detorsion. Korean J Physiol Pharmacol 2017; 457-64.

67. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Histopathology of prepubertal rat testes subjected to various durations of spermatic cord torsion. J Androl 1986; 23-31.

68. Pakyz RE, Heindel RM, Kallis M Spermatic cord torsion: effects of cyclosporine and prednisone on fertility and the contralateral testis in the rat. J Androl 1990; 401-08.

69. Hoşcan MB, Özorak A, Tuncer H. Ratlarda deneysel testis torsiyonu ve iskemi-reperfüzyon modeli. Erişim: <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-720.pdf>.

70. Rashed FK, Ghasemi B, Deldade Mogaddam H, Mesgari M. The Effect of Erythropoietin on Ischemia/Reperfusion Injury after Testicular Torsion/Detorsion: A Randomized Experimental Study. ISRN Urol 2013;3513-09.

71. Baruga E, Guyton Munabi I. Case series on testicular torsion: an educational emergency for sub-Saharan Africa. Pan Afr Med J. 2013;14-18.

72. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. *Eur J Pediatr Surg.* 2004; 333-8.

73. Incebiyik A, Camuzcuoglu A, Hilali NG, Vural M, Camuzcuoglu H. Plasma D-dimer level in the diagnosis of adnexal torsion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 1073-60.

74. Kart C, Aran T, Guven S, Karahan SC, YulugE. Acute increase in plasma D-dimer level in ovarian torsion: an experimental study. *Hum Reprod* 2011; 564-80.

75. Günes M, Umul M, Altok M, Akyuz M, Isoglu CS, Uruc F, Predictive role of hematologic parameters in testicular torsion. *Korean J Urol* 2015; 324-90.

76. Akman L, Erbas O, Terek MC, Aktug H, Taskiran D, Askar N. The long pentraxin-3 is a useful marker for diagnosis of ovarian torsion: An experimental rat model. *J Obstet Gynaecol.* 2016 Oct 36;399-02.

77. Zhang, Y., Hu, H., Liu, C., Wu, J., Zhou, S., & Zhao, T. Serum pentraxin 3 as a biomarker for prognosis of acute minor stroke due to large artery atherosclerosis. *Brain and behavior*, 2021 Jan ;019-56.

78. Akgul O, Baycan OF, Bulut U, Somuncu MU, Pusuroglu H, Ozyilmaz S, Gul M, Demir AR, Yılmaz E, Yazan S, Kokturk U, Cetin I, Uyarel H. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2015 Nov 26 ; 592-70.

79. Rodriguez-Grande, B., Varghese, L., Molina-Holgado, F. Pentraxin 3 mediates neurogenesis and angiogenesis after cerebral ischaemia. *J Neuroinflammation* 2015 ; 12-15.

80. Kocyigit I, Eroglu E, Orselik O, Unal A, Gungor O, Ozturk F, Karakukcu C, Imamoglu H, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O. Pentraxin 3 as a novel bio-marker of inflammation

and endothelial dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Nephrol.* 2014 Apr 27 ;181-60.

81. Turedi S, Tatli O, Alver A, Karaguzel E, Karaca Y, Turkmen S, The Diagnostic Value of Plasma SCUBE 1, a Novel Biomarker of Platelet Activation, in testicular Torsion: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Urology* 2015; 516-20.

82. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med* 2013; 257-64.

83. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, Plasma Concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, Is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. 2008; 2173-80.

84. Uyanikoglu H, Hilali NG, Yardimci M, Koyuncu I. A new biomarker for the early diagnosis of ovarian torsion: SCUBE-1. *Clin Exp Reprod Med.* 2018 ; 94-90.



