

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN TEK TARAFLI TESTİS TORSİYONUNDAKİ
İSKEMİ VE REPERFÜZYON ZEDELENMESİNİN ÖNLENMESİNDE
TYRPHOSTİN AG 556'NİN KULLANIMI**

Uzmanlık Tezi

Yavuz GÜLER

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr Abdullah SİVRİKAYA

Trabzon-2005

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TESTİSİN ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Testisin Anatomisi.....	3
2.1.2. Testisin Embriyolojisi.....	4
2.1.3. Testisin Histolojisi.....	5
2.2. TESTİS TORSİYONU.....	6
2.2.1.Genel Bilgiler.....	6
2.2.2. Tanı.....	9
2.2.3. Ayırıcı Tanı.....	10
2.2.4. Tedavi.....	12
2.3. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI.....	13
2.3.1. Antioksidan Savunma.....	19
2.4. TYRPHOSTİN AG 556.....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	26
3.1. DENEY.....	26
3.2. İLACIN HAZIRLANIŞI.....	27
3.3. HİSTOPATOLOJİK ÇALIŞMA.....	30
3.4. TESTİS DOKUSUNDA MDA TAYİNİ.....	31
3.5. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMA.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. LİPİD PEROKSİDASYONU.....	32
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
6. ÖZET.....	46
7. KAYNAKLAR.....	48

GİRİŞ VE AMAÇ

Testis torsiyonu, spermatik kordun değişik derecelerde kendi etrafında dönmesi olup. sonuçta testis ve epididime giden kan akımının kısmen veya tamamen durmasına sebep olan acil skrotal bir hastalıktır. İnsidansı ~ 1/4000'dir. En sık yenidoğan ve adolesan dönemde (12-18 yaş) görülür(13,14,6).

Özellikle puberte öncesi dönemde apendiks testis ve apendiks epididimis torsiyonu ile birlikte testis torsiyonu acil skrotal hastalıklar arasında en sık olarak görülen hastalıktır(13). Testis torsiyonunda en önemli nokta tanının hızlıca koyulup, zaman geçirmeden detorsiyon ile testis kanlanmasının tekrar sağlamaktır. Yapılan çalışmalarda testis torsiyonunun 4-6 saat arasında düzeltilmesiyle kalıcı atrofik değişikliklerin gelişmediği bilinmektedir (14,35,36,37,38,39). Ama son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda torsiyone testislerin düzeltilmesine rağmen uzun süreli takiplerinde aynı tarafta atrofi geliştiği ve bu atrofının 1 saatlik ama 720°'lik (2 tam tur) torsiyonlarda bile görüldüğü bildirilmiştir (126,110). Yani torsiyon ne kadar erken yakalanırsa yakalansın zedelenme-atrofi gelişmektedir. 24 saati geçen torsiyon vakalarında artık tamamen nekroza gidiş gerçekleşmekte ve explorasyon esnasında bu hastaların %100'üne orşiektomi yapılmaktadır (127). Son zamanlarda anlaşılan neden iskemi-reperfüzyon zedelenmesi olmuştur. İskemi-reperfüzyon zedelenmesi özellikle koroner by-pass ve transplantasyon cerrahilerinden sonra karşılaşılmaktadır. Bu konunun önemi de daha çok bu major cerrahilerden sonra anlaşılmıştır.

Testis torsiyonu sonrası uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık %50'sinde atrofi, subfertilite (20 milyon/cc'nin altında-sperm) görülmektedir (103,104,105). Aslında bu hastaların hepsinde karşı testis yerinde ve normal boyutunda durmaktadır. Tam anlaşılmayan mekanizmalarla (refleks vazospazm, immünolojik etki, sertoli only gibi yapısal anomaliler..) karşı testisin torsiyondan etkilendiği ve infertiliteye yol açan esas

mekanizmanın bu olduğu tartışılmaktadır (58,59,60,30). Bu konu üzerinde tam bir mutabakat sağlanamamıştır, bazı çalışmalar karşı testiste zedelenmenin olduğunu bazıları uzun torsiyon sürelerinde bile bunu görmediklerini bildirmiştir. Ama sonuçta bu hastaların yarısına yakınında infertilite görülecektir. Torsiyone testisin uzun takiplerde atrofiye olmasının sebebi son dönemlerde yapılan deneysel çalışmalarda açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır. Testis torsiyonunda cerrahi veya manuel detorsiyon sonrası reperfüzyon-reoksijenasyon zedelenmesi görülmektedir. Yani iskemik dokuya gelen oksijen dokuda geri dönüşümsüz zedelenmeye neden olmaktadır. Bir dönem iskemide kalmış dokuda yeniden kanlanma sağlanınca serbest oksijen radikalleri üretilmekte, dokuya nötrofil akışı artmaktadır. Bunun sonucu olarak özellikle serbest oksijen radikalleri hücrenin memebranından mitokondisine ve DNA'sına kadar tüm komponentleriyle reaksiyona girmekte ve sonunda hücrenin ölümüne neden olmaktadır (67,75,68).

Reperfüzyon zedelenmesinde serbest oksijen radikalleri oluşumunu ve etkilerini azaltmak için çok çeşitli tedavi ajanları ve yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında SOD (süperoksit dismutaz) ve Katalaz en eski bilinenleridir (131). Allopurinol, Melatonin, ATP MgCl₂, N-Asetil-Sistein, Pentoksifilin gibi ajanlarda daha sonradan deneysel çalışmalarda kullanılmış olup çoğu çalışmalarda başarılı bulunmuşlardır (132, 122,63,64,135,122,121). Ama klinikte kullanıma hiçbir madde girmemiştir. Biz çalışmamızda daha önce spinal iskemi-reperfüzyon, koroner iskemi-reperfüzyonda ve hemorajik şokta kullanılıp faydalı bulunmuş olan bir tirozin kinaz inhibitörü, tyrphostin ailesinden tyrphostin AG 556'yı denedik (99,100,101,142). Tyrphostin ailesinin bir başka üyesi olan ve Ag 556 ile aynı kimyasal aile içinde yer alan AG 126'da deneysel renal iskemi-reperfüzyonda kullanılıp başarılı olmuştu (116).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TESTİS ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ, EMBRİYOLOJİSİ

2.1.1.TESTİSİN ANATOMİSİ

Testisler 4 cm uzunluğunda, 3,5 cm genişliğinde ve 3 cm derinliğinde ovoid şeklindeki gonadlardır. Hacimleri yaklaşık olarak 30 ml'dir. Anterolateral 2/3'ü serbest iken, posterolateral kısmı epididim, bağ dokusu ve damarlarla örtülüdür. Mediastinum olarak adlandırılan kranioposterior kısmı seminal taşıyıcıların çıktığı bölümdür.

Testisi tunika albuginea adı verilen sert bağ dokusu çevrelemektedir. Mediastinumda en kalın haliyle birçok septa ve trabeküller oluşturarak testisi yaklaşık 250 lobüle ayırır. Tunika albugineanın hemen altında ise tunika vaskülosa adı verilen damarsal tabaka vardır. Tunika albugineanın hemen üzerinde ise periton uzantısı olan tunika vajinalis yer almaktadır. Anteriorda testise yakın olan ve epididimi çevreleyen kısmı viseral tabaka olarak adlandırılırken bunun dışında paryetal kısmı bulunmaktadır. Bunların dışında internal spermatik fasya, kremasterik kas ve fasya, eksternal spermatik fasya, Dartos fasyası ve cilt bulunmaktadır.

Damarları: Testisin ana damarları aortanın ventral yüzünden, renal arterlerin 2-3 cm kaudalinden çıkan internal spermatik arterlerdir. Bunlar internal inguinal halkaya kadar retroperitoneumda ilerleyip spermatik korda katılırlar. Tek veya dallara ayrılan testiküler arter, testis arka yüzüne ulaşarak oblik olarak tunika albugineayı geçer. Daha sonra ana dallar bölünerek ilerler ve seminifer tübüller arasında yer alan interlobüler arteriollerini oluşturur. İnterstisyel dokular arasında intertübüler kapillerler bulunurken, tunika propria yakınında intertübüler kapillerle birleşen peritübüler kapillerler yer alır.

Ana damar testiküler arter (internal spermatik arter) olmasına karşın kremasterik, vazal, epididimal arterlerle ve testiküler arter arasında birçok anastomoz görülebilmektedir.

Testisin venöz drenajı kapillerle başlar ve testis dışında pampiniform pleksusu oluşturur. Çoğunlukla internal halka seviyesinde bu venler tek bir ven halini alarak internal spermatik veni oluştururlar. Sağ internal spermatik ven sağ renal venin 4-5 cm kadar altından vena kava inferiora açılırken, sol internal spermatik ven sol renal venin kaudal yüzüne drene olur.

Sinirleri: Testis innervasyonu primer olarak sempatik postgangliyonik ve viseral aferent sinirlerle olmaktadır. Sinirler genelde damarları takip ederler ve testise ulaştıklarında tunika albuginea dışında dallara ayrılırlar. İnterstisyuma kan damarlarıyla beraber ulaşırlar.

Lenfatikler: Testis lenfatikleri seminer tübüller etrafında görülmeyen, interlobüler septadan başlayan lenfatik kapillerlerle başlar. Daha sonra spermatik kordu takip ederek paraaortik, interaortakaval, parakaval lenf nodlarına drene olurlar(1,2,3,6)

2.1.2. TESTİS EMBRİYOLOJİSİ

Embriyoda her iki cinsten gonad taslakları aynı yerde, aynı biçimde yerleşmiştir. Gonadların oluşması genetik olarak seks kromozomlarına bağlı olmasına karşın, dış genital organlar ve boşaltım yolları intrauterin hayatın ilk 6. haftasında farklılaşmamış olarak bulunurlar. Testislerin ilk taslakları sölom epitelinin kalınlaşmasıyla beliren stria genitaliste yer alırlar. Bu sırada epitel altındaki mezenkimde de bir değişiklik gözlenip mezankimal blastem gelişir. Daha sonra vitellus kesesinin kaudal duvarında ve allantoise yakın bir bölgede farklılaşan gonositlerin buraya göç etmesiyle farklılaşma başlamış olur.

Genetik olarak cinsiyeti erkek olan embriyoda 6. haftada primitif germ kordonları hızla çoğalmaya devam ederek, gelişmekte olan gonadın medulla bölgesini doldurmaya başlar. 7. haftada mezenkimal blastemin çözülmesi ile taslak üzerindeki fibröz karakterdeki tunika albuginea, tubulus seminiferus kontortusu oluşturacak testis kordonları ve rete testisleri oluşturacak medüller kordonlar oluşur. Kordonlar puberteye kadar kapalı durumdadır. Bu dönemde lümen oluşarak seminifer tübüller ortaya çıkar. Bu tübüller rete testis lümenine bağlanarak daha sonra eferent duktuslar ile devam eder. Bunlar wolf kanalına dökülerek duktus deferensi oluştururlar.

Leydig hücreleri ise 8.-18. haftalar arasında interstisyel dokudaki mezenkimal hücrelerin hızla değişmesi sonucunda ortaya çıkar. Gebeliğin ortasına kadar testisin büyük bir bölümünü (%50) bu hücreler oluştururken doğuma doğru yavaş yavaş azalır.

Başlangıçta lomber bölgede bulunan testisler, 3. fetal aydan itibaren, skrotuma doğru inmeye başlar. Beşinci ayda inguinal halkaya yaklaşırlar. Yedinci aydan sonra inguinal kanalı geçerek gelişimini tamamlamış olan skrotuma yerleşirler. Testislerin bu hareketine desensus adı verilir ve bu hareket doğuma yakın tamamlanmış olur (2,3,6,7).

2.1.3. TESTİS HİSTOLOJİSİ

Tunika albuginea fibroblast ve kollajenlerden oluşmuş yoğun bağ dokusu şeklinde tanımlanmaktadır. Tunika albuginea altında daha gevşek bağ dokusu içeren ve kan damarlarından zengin tunika vasküloza bulunur. Testis dokusu seminifer tübüller ve interstisyel dokudan oluşmaktadır.

Seminifer tübüller: Testisin her bir lobülü birbiri arasında çeşitli ilişkileri olan 1-4 seminifer tübül içerir. Dışta dağılmış myofibroblastlar ve myoid hücrelerin çevrelediği belirgin bazal membranla interstisyumdan ayrılır. Seminifer tübüller Sertoli hücreleri ve germinal hücreleri içerirler. Yetişkin testisindeki Sertoli hücreleri, bölünme yeteneği olmayan seminifer tübülün bazal membranından lümenine doğru uzanan destek hücreleridir. Seminifer tübülün hücresel elemanlarının %10-15'ini oluştururlar. Çekirdekleri düzensiz şekilli ve oldukça küçüktür. Belirgin çekirdekçiği ile germ hücre elemanlarından ayrılır. Sertoli hücreleri arasında puberte esnasında sıkı bağlantı kompleksleri oluşur. Kan testis bariyerini oluşturan bu kompleksler kandan gelen maddelerin lümenal bölüme geçişini önler. Fagositoz kapasiteleri dışında bu hücreler spermatogenezin düzenlenmesinde rol alan, androjen bağlayıcı protein, transferin, büyüme faktörü, serüloplasmin, inhibin gibi birçok protein ve diğer maddelerin sentezini de yaparlar.

Germ hücreleri ise insanda olgunlaşmasını yaklaşık 70 günde tamamlayan, çoğalabilen hücrelerdir. Bazal membrana yakın farklılaşmamış spermatogonyum preleptonen formundaki primer spermatosit dönüşür. Bunlar lümenal bölgeye göç ederek sırasıyla leptoten, zigoten, pakiten, diploten, primer spermatogonositlere dönüşürler. Daha sonra mayoz bölünme ile sekonder spermatositler oluşur. Kısa zaman sonra ise ikinci

mayoz bölünme ile haploid spermatidler oluşur. Bunların olgunlaşması ile spermatozoonlar oluşur.

İnterstisyel Doku: Testiküler dokunun %25-30'unu oluşturur. İntertübüler bölgede Leydig hücreleri, kan damarları, sinirler, lenfatikler, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Leydig hücreleri testosteron üretiminden sorumlu olan hücrelerdir. Tek yuvarlak çekirdekleri, geniş sitoplazmaları olan bu hücreler pubertede ortaya çıkarlar. Postpubertal dönemde, çekirdek içinde Reinke kristaloidleri bulunur (2,3).

2.2.TESTİS TORSİYONU

2.2.1.GENEL BİLGİLER

Testis torsiyonu,değişik derecelerde gonadın kaybına yol açacağı için doğru tanı koyulması ve erken müdahale edilmesi gereken ürolojik bir patolojidir. Torsiyon oluştuğunda venöz kan akımında obstrüksiyon, sekonder ödem ve hemoraji ile birlikte arteriyel obstrüksiyon gelişir.Testis torsiyonu sıklıkla adölesan dönemde (12-18 yaş) görülür. Ancak antenatal, neonatal dönemde ve yetişkinlerde de görülebilmektedir (6,8,9,10,11,12,13,14). 25 yaş altı erkeklerde 1:4000 oranında görülür (6,13,15,16). Nadir olmakla birlikte bilateral olgular da bildirilmiştir (17). Diğer akut skrotal hastalıklarla karışması nedeniyle gerçek insidansı daha fazladır. Testisin saptanamadığı birçok olguda daha önceden spermatik kord torsiyonu geçirilmiş olabileceği öne sürülmüştür (18).

Testis torsiyonu için çeşitli predispozan faktörlerden bahsedilmiştir. Hiper mobil testis, testis ve adneksiyası arasında anormal ve gevşek bağlantı, poliorşidopati, inmemiş testis, testiküler tümör, spermatoselin torsiyonu, spermatik kord tutunmasında anormallik, kısa kord, skrotumun volümünün artması, geniş globus minör(epididim cismi), pampiniform pleksus venlerinde tromboz, vaz deferensin aşırı hareketliliği, hiperaktif kremasterik refleks, gubernakulum testisin kötü oluşumu, vasküler hamartom, önceki skrotal ve inguinal bölge cerrahisi ve orşiopeksi, çan tokmağı deformitesi (Bell-clapper deformitesi), skrotal travma, aşırı hareketlilik, pubertede testiste meydana gelen değişiklikler, persistan müllerian kanal sendromu sayılabilir. Bu predispozan faktörlere ek

olarak yüzme, patinaj, seksüel egzersiz, uyluğun ani fleksiyonu ve ağırlık kaldırmanın da torsiyona neden olduğu bildirilmiştir (4,6,19,20,21,22,23,24). Soğuk havalarda, 15 derecenin altında torsiyonun daha sık olduğu daha sıcak havalarda ve yazın aynı sıklıkla görölmediğı bildirilmiştir (25). Normalde testis skrotumda vertikal olarak bulunmaktadır, horizontal olarak bulunan testislerde torsiyona özellikle de subklinik torsiyona eğilimin fazla olduğu bulunmuştur (26).

Çan tokmağı (Bell-clapper) deformitesinde, peritoneal yapışmanın normalde olması gereken alt polün üzerinde olması, testis torsiyonuna yol açabilecek bir anomali olup bu durumda testis tunika vajinalis içinde rahatça dönebilir (27). Pubertede ise testis volümü 5-6 kat arttığından bu dönemde torsiyona daha fazla eğilim vardır (1). Yine tüm olayın başında testise oblik olarak yapışan kremasterik kasın kasılması rol oynayabilir (27).

Üç tip testis torsiyonu vardır.

1-Ekstravajinal Torsiyon

Tunika vajinalisin spermatik korda bağlantı noktasının proksimalinden gelişir. Doğum öncesi ve doğum sonrası ilk 30 günlük dönemde meydana gelir. Tanı ancak doğum sonrası konabildiğinden intrauterin torsiyonda testisin kurtarılması mümkün olmaz. Tek testisin en önemli nedenlerindendir. Bu duruma vanishing (kaybolmuş) testis denir (4,5). Yenidoğan döneminde testis henüz skrotuma yeni inmiştir ve gubernakulum skrotum duvarıyla bağlantılı hale gelmemiştir. Burada testis, gubernakulum ve tunika vajinalis skrotum içinde serbestçe dönebilir (1).

2-İntravajinal Torsiyon

Spermatik kordun, tunika vajinalise yapıştığı noktanın distalinde torsiyone olmasıdır. İntravajinal torsiyona neden olan faktörler yukarıda anlatıldığı gibi genelde testis ve çevre yapılarının bozukluklarıyla beraberdir. Tunika vajinalis, testisi ve epididimi tümüyle sararsa epididim arkadan testis duvarına tutunacak yer bulamaz. Bu durumda testis tunika vajinalis içinde sadece damarlar ve duktus deferens ucunda sallanır durumda kalır ve kolayca torsiyone olur. Buna intravajinal torsiyon veya bell-clapper deformitesi denir. Yenidoğan dönemi dışındaki torsiyonlar genellikle intravajinal torsiyonlardır. Olgular en

sık adölesan yaş grubunda ortaya çıkar. Bir testiste varsa karşı testiste de olma ihtimali vardır.

3-Testis Eklerinin Torsiyonu

Apendiks testis ve epididimin üst kısmında bulunan embriyolojik kalıntıların torsiyonu ile gelişen patolojilerdir. Genellikle 16 yaş sonrasında meydana gelmektedir (3, 4,12,28).

Testis Torsiyonunun Patolojisi

Spermatik kordun dönmesinden kaynaklanan torsiyon; testis dokusunda şişme, dejenerasyon, nekroz, enfarktüs gibi iskemik değişikliklere neden olur. Dönme genellikle orta hattan uzakta kremasterik adale liflerinin yönünün zıttına doğru olmaktadır. Yani sol testis saat yönünün tersine, sağ testis saat yönünde dönmektedir. Torsiyonun derecesi 180°'den başlayıp 720°'den daha fazla olabilmektedir. Torsiyondaki bu varyasyon akut torsiyonun klinik tablosunu da değiştirmektedir. Şiddetli akut torsiyondan subakut torsiyona ve kronik torsiyona kadar klinik tablo değişmektedir.

Testis torsiyonunun başlangıcında venöz ve lenfatik drenajda tıkanıklık oluşur. Bu durum testiste hemoraji, ödem, ekimoz, selülit ve ağrıya neden olur. Ödem sonuçta testisin kan akım dinamiklerinde ileri bozulmalara yol açar, arteryal akımı tamamen engeller, hipoksi ve testis gangrenini hızlandırır. Tam olmayan vasküler tıkanıklıkta testis atrofisi meydana gelir. Tam olanında ise testis ve epididim nekrozuna gidiş vardır. Testisin tunikası elastik olmadığından, venöz konjesyon arteryel dolaşımı bozar. Bir süre sonra venöz tromboz, daha sonra da arteryal tromboz ve testiküler infarkt gelişir (6,13).

Testis torsiyonu ile geri dönüşü olmayan atrofinin olması için ne kadar zaman geçmesi gerektiğini bir çok araştırmacı araştırmıştır. Geriye dönüşü olmayan anormallikler 1 saatlik torsiyonda görülebilenken, sıçan ve köpek testislerinde germinal ve tübüler epitelin düzelebilmesi için torsiyonun 4 ile 6 saat arasında giderilmesi gerekmektedir (14,29,30,31,32).

Testis torsiyonunun derecesi de dokunun yaşamını etkileyen bir başka özelliktir. Bütün torsiyonlar tam obstrüksiyona yol açmamaktadır. Deneysel olarak testis kan akımının tamamen ortadan kalkması için 720°'lik torsiyon olması gerekmektedir (29,30,33). Yapılan deneysel çalışmalarda, intratestiküler parsiyel oksijen basıncının

torsiyon sonrası 5-7 dakika içinde düşmeye başladığı ve detorsiyon sonrası 15 dakika içerisinde normal düzeylere ulaştığı bulunmuştur (34).

Tek taraflı testis torsiyonunda diğer testisin de bu durumdan etkilenip etkilenmediği konusunda birçok araştırma yapılmış ancak kesin sonuç alınamamıştır. Bazı araştırmacılar diğer testiste de değişikliklerin ortaya çıktığını ileri sürerken, diğerleri bu görüşe katılmamışlardır. Aynı taraf testiste hasara yol açan varikozel ve inmemiş testis gibi patolojiler karşı testise zarar verebildiği için, tek taraflı testis torsiyonundan sonra da karşı testiste harabiyet mümkün olabilir. Çok çeşitli yollar önerilmişse de karşı testis hasar mekanizması halen tartışmalıdır. Tek taraflı testis torsiyonu sonrası karşı testisin hasar görmesiyle ilgili farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Otoimmünite, akrozomal enzimler, sempatik aktiviteye bağlı kan akımında azalma ve yapısal anomaliler (Sertoli cell only sendromu) bunlardan bazılarıdır (30,58,59,60).

2.2.2.TANI

Testis torsiyonunda erken tanı konulması çok önemlidir. Çünkü tanının gecikmesi testisin belki de fertilite potansiyelinin kaybına yol açacaktır. Testis torsiyonunda spermatogenez ve endokrin fonksiyonları korumak için en güncel yaklaşım, erken tanı, detorsiyon ve fiksasyondur. Torsiyon vakalarının %30'u ile %80'inde aynı taraf testiste atrofi, karşı testiste zedelenme ve spermatogenezde bozukluk görülmektedir. Testiküler iskemi çalışmalarında dolaşımın 4-6 saat içinde geri sağlanması halinde spermatogenezin korunabileceği gösterilmiştir (14,35,36,37,38,39).

Ani olarak başlayan skrotal ağrı genellikle ilk bulgu olup (%89) alt karın bölgesine, kasığa ve uyluğa doğru yayılabilir (%34). Etkilenen testiste şişlik, hassasiyet, skrotal ciltte kızarıklık, %39 vakada bulantı ve kusma, %5 vakada idrar sıklığında artma ve dizüri gibi idrar problemleri, %36 vakada daha önceden tek veya iki taraflı skrotal ağrı ve şişlik hikayeleri olabilir. Bu nedenle akut skrotal ağrıyla başvuran hastalarda testis torsiyonu ön tanımlar arasında düşünülmelidir. Bazen ağrının yavaş yavaş başlayıp giderek arttığı da görülür. Bunlar daha çok inkomplet tip torsiyonlarda görülür. %7'de yakın zamanda egzersiz, %4'de travma hikayesi, %3'de bisiklete binme hikayesi vardır (6,13,28,40,41, 42). %11'de de ağrı uykuda başlar (5,42). İlginç olarak soğuk havaların hakim olduğu Aralık ve Ocak aylarında torsiyon daha fazla görülmektedir (42).

Skrotum kapsamı ile birlikte yukarı seviyededir. Hasta ayakta dururken testis horizontal olarak bulunur. Ağrı testisin simfizis pubise doğru kaldırılmasıyla artar (Prehn belirtisi). Bu bulgu çok tipik olup, testis ve epididim enfeksiyonlarından testis torsiyonunun ayırıcı tanısını sağlar. Erken dönemde epididim palpasyonla anormal pozisyonda bulunsa da geç dönemde skrotal ödemi nedeniyle bunu saptamak mümkün olmayabilir.

İnmemiş testis torsiyonlarında inguinal kord üzerinde, inkarsere veya strangüle herniden ancak skrotumun boş olmasıyla ayıredilebilen hiperemik, hassas bir kitle vardır. İntraabdominal yerleşimli testisin torsiyonunda ise akut karın bulguları vardır (43).

Laboratuvar bulgusu olarak geç dönemde hafif lökositoz bulunur. Bunun dışında bulgu olmayabilir.

Radyolojik olarak testis torsiyonunu orşiepididimit, herni, testis travması ve tümörden ayırt etmede renkli Doppler ultrasonografi özgünlük ve duyarlılığı yüksek olan bir yöntemdir (44,45,46). Tipik olarak torsiyonda arteryal akım saptanamazken, inflamatuvar olaylarda damarlanmada artma saptanır. Diğer bir yöntem ise testis sintigrafisidir. Bu amaçla Tc 99m perteknetat kullanılır (98). Erken dönemde testis avasküler olarak saptanırken, geç dönemde skrotal damarlanmanın artması nedeni ile avasküler dokunun etrafında hipervasküler halka gözlenir. Testiküler sintigrafinin de duyarlılık ve özgünlüğü renkli Doppler ultrasonografi kadar yüksektir (47). Tanının kesin olduğu vakalarda sintigrafi ve Doppler çalışmalarının yapılmasına gerek yoktur (4).

2.2.3.AYIRICI TANI

Akut skrotumla başvuran hastaların %42'sinde testis veya spermatik kord torsiyonu, %32'sinde apendiks torsiyonu, %8'inde idiyopatik skrotal ödem, %6'sında epididimo-orşit ve %3'ünde herni ve varikosel tespit edilmektedir. Akut skrotal ağrı ve şişlikle başvuran hastaların aksi tanılar ispat edilinceye kadar testis torsiyonu olarak düşünülmeleri gereklidir. Ayırıcı tanı ipuçlarını iyi bilerek, hastaları gereksiz cerrahiye almamak son derece önemlidir (13).

Apendiks testis torsiyonu ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken ilk hastalıktır. Embriyolojik olarak Müller kanalı artığı olan apendiks testis ve Wolf kanalı artığı olan apendiks epididimis torsiyonunda ayırıcı tanı bazen güç olabilmektedir. Apendiks testis erkeklerin %90'ında bulunur, bunların %60'ında bilateral olarak bulunmaktadır. Apendiks

torsiyonlarında pik yaşı 10'dur. Testis torsiyonunda ise 14-16'dır. Apendiks torsiyonları en çok apendiks testiste olmaktadır. Testisin üst polünde lokal hassasiyetin olması, testisin ve epididimisin palpasyonla normal hissedilmesi ve hassasiyet olmaması, üst polde hassas bir nodülün olması ve özellikle patognomonik olarak bilinen skrotum cildinde mavi nokta belirtisinin olması apendiks torsiyonunu düşündürür (48). Apendiks torsiyonlarında ağrı genellikle daha yavaş ve hafif başlar, bulantı, kusma ve karın ağrısı daha nadirdir. Ancak hastanın geç kalmasından dolayı bu sırada oluşacak reaktif hidrosel, sekonder enflamatuar değişiklikler ve semptomlarının testis torsiyonuna benzemesi çoğu vakada ayırıcı tanı yapılmasını önler (48). Sintigrafide aynı tarafta radyonüklid tutulmasında çoğunlukla artma olur. Renkli Doppler ultrasonografide testis kan akımında artma gözlenebilir. Tedavide yatak istirahati, skrotal elevasyon ve NSAID'lerle konservatif bir yol izlenmektedir. Birkaç gün sonra şikayetler gerilemektedir (1,39,40,49).

İdiyopatik skrotal ödem genellikle 7 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Skrotum cildi kırmızı ve kalındır ancak alttaki testis ve epididimde hassasiyet yoktur. Ödem yukarıya kasığa ve aşağı perineum içine anal sınıra kadar uzanır. Sıklıkla bilateral ve 2-3 gün içinde tedavisiz çözülür. Tanı açık olduğundan hastaların çok azı cerrahiye gider.

Testisin ve epididimin enfektif enflamasyonu skrotal ağrı ve şişliğe yol açar. Bu enfeksiyon çocuklarda nadir görülmesine rağmen torsiyonun ayırıcı tanısında en çok karıştırılan hadisedir. Ağrı aşamalı olarak başlar, ateş, üriner yol semptom ve bulguları vardır. Üriner yol semptomları olsa bile bu torsiyondan ayırmaya yetmez, üriner enfeksiyon bulguları bulunmayan ve idrarda bakteri tespit edilemeyen vakalar da bulunmaktadır. Tanıyı doğrulamak için yanlışlıkla cerrahi yapılabilmektedir. Üriner yol enfeksiyonu ve/veya epididimo-orşit olduğunda altta yatabilecek üriner yol anomalilerini ortaya çıkarmak gereklidir (üretral valv, nörojenik mesane, ektopik üreter, vazal reflü, hipospadias gibi..). Kabakulak orşiti, parotisin iltihabı sonrasında 5.-7. günlerde görülür. Enfeksiyonlarda ağrı testisin yukarı doğru kaldırılması ile azalır (Pregn belirtisi). Renkli Doppler ultrasonografi ve testis sintigrafisinde ise damarlanmada artma tespit edilir (13).

Ayırıcı tanıda karşılaşılabilecek diğer nedenler, torsiyonu taklit edebilecek hidrosel, herni, tümör, varikozel ve travmadır. Bu hastalıkların tümünde skrotal şişlik görülmesine rağmen hepsini, hikaye ve klinik bulgularının spesifik yönlerinden dolayı torsiyondan ayırmak daha kolaydır. Henoch-schönlein purpurasında da akut olarak skrotumda

hassasiyet ortaya çıkmasına rağmen hastalığa has deri bulgularından ayırıcı tanıya gitmek olasıdır, eş zamanlı torsiyonun olduğu vakalar da vardır.

2.2.4.TEDAVİ

Testis torsiyonu tanısı konulduğu zaman, acil olarak detorsiyon işlemi yapmak gerekmektedir. Testisin kurtarılması için kritik süre 6 saat civarındadır. Testis kaybının ana nedeni klinisyene geç gelinmesidir. Bu hastalıkla ilgili olarak, pratisyenleri ve toplumu bilgilendirme ve erken hastaneye geliş, tanı ve tedaviyi hızlandıracaktır. Skrotumun buz torbası ile soğutulması ve el ile yapılacak detorsiyondan önce parenteral sedasyon veya lokal anestezi infiltrasyonu ağrıyı azaltır ve fizik muayene yapmayı kolaylaştırır (50,51), lokal soğuk uygulama iskemik injüriyi azaltıp geciktirebilir (52). Manuel detorsiyon için testis başparmak ve işaret parmağı arasında olacak şekilde nazikçe tutulur, vertikal rotasyonla orta hatta doğru döndürülür, manipulasyon ağrıya neden oluyorsa testis aksi yöne doğru döndürülür. Gecikmiş vakalarda enflamasyondan dolayı skrotum duvarı kalınlaşacağından ve hidrosel gelişeceğinden dolayı manuel detorsiyon yapılamaz. İşlem esnasında hastanın ağrısının ortadan kalkması veya Doppler ultrasonografi ile pulsasyonun alınmaya başlanması detorsiyonun gerçekleştiğini gösterir (39). Hastaya sonraki 48 saat içerisinde elektif orşiopeksi planlanır.

El ile detorsiyon başırlanamamış veya herhangi bir şüphe varsa skrotal eksplorasyon gerekir. Cerrahi eksplorasyon, hem tanıyı kesinleştirmeli hem de testisin canlılığını kontrol etmelidir. Dokunun canlılığı renk, nabız ve tunika albugineadan yapılan insizyon yerinden kanama kontrolü ile yapılmalıdır. Belirsiz vakalarda, florösan boya tekniği iskeminin kontrolünde kullanılabilir. Skrotal orta hat insizyonu, her iki hemiskrotumu explore etme imkanı vermesi ve kapama kolaylığından dolayı tercih edilir. Tunika vajinalis açıldıktan sonra testis detorsiyone edilir ve dolaşım kontrolü yapılır. Dolaşım normale dönmüşse, bütün tunika vajinalis çevreye yapışması için evert edilir ve tunika albuginea ile skrotum duvarının Dartos fasyası arasına koyulacak en az iki adet 5/0 polipropilen suturele testisin fiksasyonu sağlanır (13,53,54). Skrotal poş orşiopeksisi ve median skrotal duvara testisin fiksasyonu gibi yeni teknikler konvansiyonel yöntemin yerine önerilmektedir (55,56). Absorbabl suturelerle yapılan fiksasyon sonrası nükslerle karşılaşılabilceği bildirilmiştir (54).

Detorsiyon işleminden sonra kan akımı geriye dönmeyen testislere orşiektomi yapılması önerilmektedir. 16 saatin altında müdahale edilen testislerin %89'u kurtarılırken bu süreyi geçen torsiyonlarda testisin kurtarılma ihtimali %25, semptomları 18 saati aşan torsiyonlarda o anki testisin canlılık şansı %21, takiplerinde %9 bulunmuştur (12). 24 saati aşan ve 360°' den daha fazla dönük torsiyonlarda artık testisin hemen tamamı canlılığını kaybetmektedir (49). Testis atrofisi için 8 saatin eşik değeri olduğu bu zamanın ötesinde atrofinin geliştiği (13), ancak 4 saat gibi kısa zamanlı 360°'den daha fazla dönüşlü torsiyonlarda da şiddetli atrofi görüldüğü bildirilmiştir (57). Bristol serilerinde, 12 saatin altında detorsiyon yapılan testislerin %4'ü nekrotik bulunup orşiektomi yapılmış ama 12 saatin üzerinde detorsiyon yapılan testislerin %75'in de orşiektomi yapılmış (42) İskemik bir testisin vücutta bırakılmasıyla karşı testisin spermatogenez fonksiyonunun olumsuz yönde etkilendiği bildirilmiştir (58).

2.3.İSKEMİ- REPERFÜZYON HASARI

Bir doku iskemiye maruz kaldığı zaman, hücre fonksiyonundaki bozulmadan nekroza kadar giden bir dizi kimyasal reaksiyon başlar. Dokuda oksijen azalınca aerobik hücreler ATP üretimi için anaerobik metabolik yolu kullanırlar. Ancak, ATP sentezi oldukça azalır, hücrelerde enerjiye bağlı mekanizmalar yavaşlar ve durur. ATP depoları tükenince ATP sırasıyla ADP, AMP ve ürik aside kadar yıkılır. Sonuç olarak refosforilasyon oldukça az miktarda gerçekleşir, NADH, sitrat, laktat gibi yıkım ürünleri hücrelerde birikir ve doku asiditesi çok artar. Enerji deposundaki azalma ve toksik metabolitlerin birikmesi hücre ölümüne yol açar. Doku yaralanmasının şiddeti; iskeminin oluş hızına, tıkanmanın derecesine, organ ve dokunun duyarlılığına ve kollateral dolaşımın yeterliliğine bağlı olarak değişir (61,78).

İskemik dokunun kurtulabilmesi için kan akımının yeniden sağlanması gerekmektedir. İskemik dokunun yeniden kanlandırılması ile paradoksal olarak sonunda mikrovasküler, parankimal hücre disfonksiyonu ve nekroza kadar gidecek bir dizi kimyasal ve fiziksel hadiseler ortaya çıkmaktadır. Bu zedelenmeye reperfüzyon (postiskemik,

reoksijenasyon) injürisi denilmektedir (62). İskemi oldukça uzun süreli veya şiddetliyse hücre ölümü sonunda kaçınılmazdır, reoksijenasyonla bu zedelenme daha da artmaktadır.

Hücre membranı iyon dengesini sürdürme yeteneğini kaybeder ve hücre içinde aşırı sodyum birikimi olur. Bunu kalsiyumun hızlıca hücre içine girişi izler, sodyumla yer değiştirir. Hücre içinde artan kalsiyum mitokondriye de geçer ve ATP üretimini durdurur hücrede lizis'e neden olur. ATP'nin eksikliğinde kalsiyum hücre içinde giderek artarak çeşitli proteazların ve fosfolipazların aktivasyonuna yol açar. Fosfolipazların aktivasyonu, çift lipid katmanlı hücre membranında zedelenmeye neden olur, sonuçta serbest yağ asitlerin (araşidonik asit dahil) ve lisofosfolipitlerin salınımı artar. Bu olaylar, sonuçta doku nekrozuna yol açacak serbest radikallerin aşırı derecede üretimine yol açar. Anoksik reperfüzyon durumunda doku hasarının çok az olması reperfüzyon hasarı mekanizmasında moleküler oksijenden oluşan sitotoksik oksidanların rol oynadığını düşündürmektedir (62,63,64).

İskemi-reperfüzyon zedelenmesinde serbest radikal oluşumundan sorumlu birkaç tane kaynak vardır.

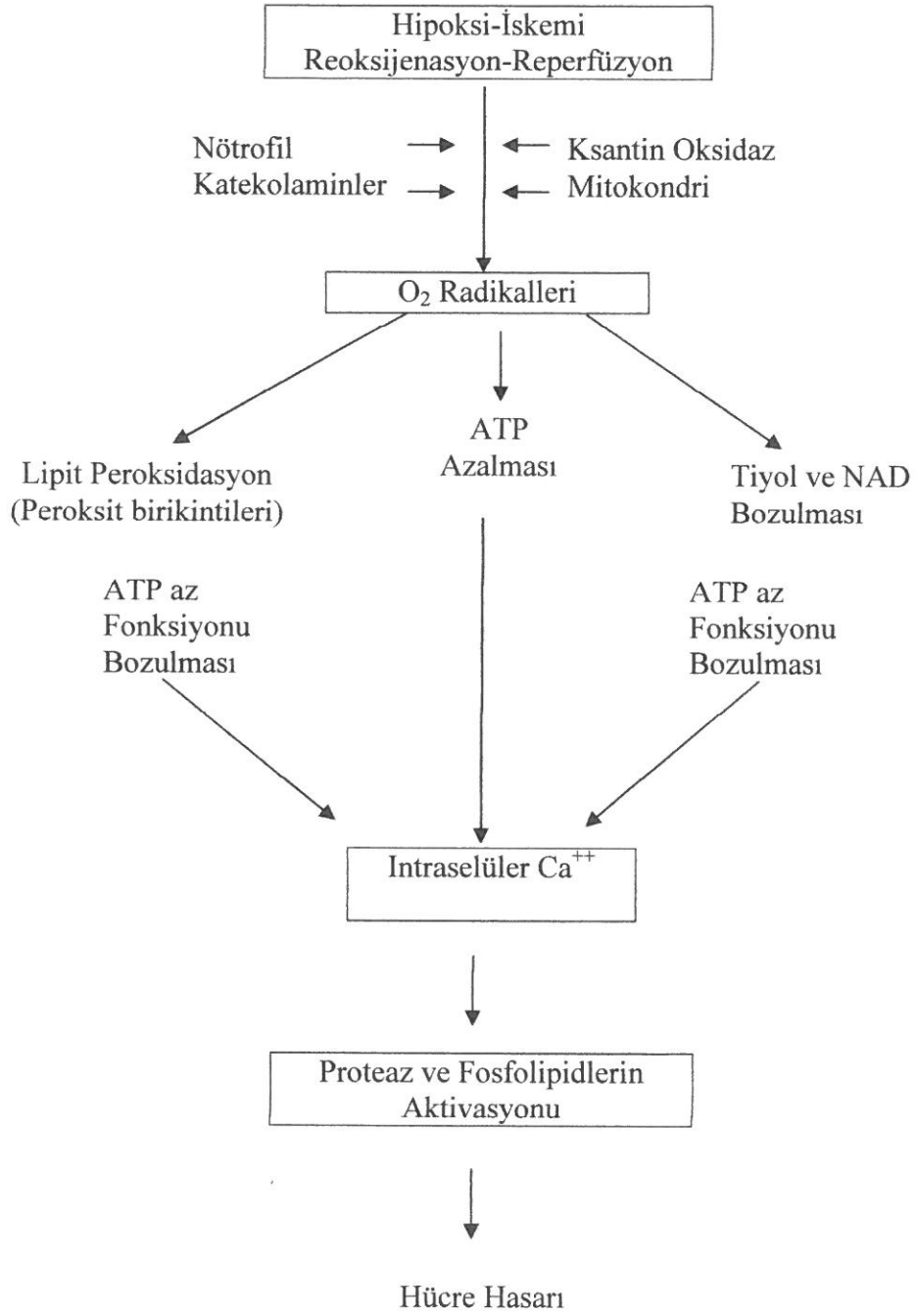
Bu kaynaklardan bir tanesi, ksantin oksidaz enziminin katalizlediği reaksiyondur. Normoksik durumlarda hipoksantin ürik asite metabolize olmaktadır. Bu reaksiyonu ksantin dehidrogenaz enzimi katalize etmektedir. Hipoksik durumlarda ise sitozolik kalsiyumun artışı ve proteolizis ile ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşmektedir. Reperfüzyonla birlikte oksijen sağlandığında hipoksantinden ürik asit oluşumuna kadar olan reaksiyonu ksantin oksidaz (KO) katalize etmektedir, bu esnada süperoksit radikalleri de oluşmaktadır (62).

Diğer kaynak, membrana bağlı arşidonik asitlerin çeşitli fosfolipazlarca serbestleştirilmesi basamağıdır. Araşidonik asitlerin izleyen enzimatik metabolizması (lipooksijenazlar, siklooksijenazlar) sırasında çeşitli hidroksil ve peroksi radikaller (mono ve dihidroksi peroksi yağ asitleri) ortaya çıkmaktadır. Bu peroksi yağ asitleri çeşitli metal iyonlarının varlığında serbest radikallere dönüşmektedirler (Fenton tipi reaksiyon) (62,63,64,72,91).

Son yıllarda iskemi-reperfüzyon (I-R) injürisinde serbest oksijen radikallerinin (SOR) en önemli kaynağı olarak nötrofillerin rolleri önem kazanmıştır. Araşidonik asidin oksidasyonu ile oluşan peroksi yağ asitleri sekonder mesajcı olarak immün ve enflamatuvar cevabı uyarmakta ve düzenlemektedir. Reperfüze dokuya aktive nötrofillerin

gelmesine neden olmaktadır. Nötrofillerin hücre membranlarında membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi bulunmaktadır, hücre dışı süperoksit serbestleştirme yeteneği büyük miktarda bu enzim yoluyla sağlanır (antibakteryal etkide önemlidir), süperoksit daha sonra süperoksit dismutazla hidrojen peroksite ve fenton reaksiyonu ile hidroksil radikaline dönüşmektedir. Ayrıca, aktive nötrofiller oksidatif enzimlerin (myeloperoksidaz) salgınımıyla ilave doku injürisine yol açarlar. Bu enzimler arasında elastaz, kollegenaz, katepsinler, hyalüronidazlar bulunmaktadır. Nötrofilik H_2O_2 , azurofilik granüllerdeki myeloperoksid enzimleri yoluyla potent oksidan hipoklorit aside (HOCL) dönüştür (62). HOCL nötrofillerden proteazların (elastaz, kollajenaz ve jelatinaz) aktivasyonunda ilave rol oynar. I-R injürisinde oluşan doku hasarında, nötrofil aktivasyonu yoluyla serbest radikal oluşumunun KO'dan daha önemli olduğu kanıtı giderek artmaktadır (79,92,96). Bununla birlikte bu iki serbest radikal oluşturan sistem birbiriyle ilişkilidir.

Serbest radikal oluşumundan sorumlu bir diğer yol, iskemik dokularda aşırı miktarda salgılanan katekolaminlerin otooksidasyonu basamağıdır (62).



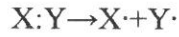
Şekil 1. Hipoksi ve iskemide serbest radikallerinin oluşturduğu hücre hasarının şematik gösterilmesi.

Serbest radikal, oksidan molekül veya en doğru adlandırma ile reaktif oksijen türleri, atomik veya moleküler yapılarında eşlenmemiş tek elektron içeren ve bu nedenle reaktif özellik taşıyan moleküllerdir. Bunlardan başlıcaları, Süperoksit anyon radikali (O_2^-), Hidroksil radikali (OH^-), Hidrojen peroksit (H_2O_2), Peroksil radikaller (ROO^-), Lipit hidroperoksitler ($LOOH$), Nitrik oksit (NO) sayılabilir.

Serbest radikaller başlıca üç şekilde meydana gelmektedirler.

1-Kovalen bağın homolitik yarılması;

Bir molekülü oluşturan kovalen bağın homolitik yarılması sonucu eşlenmiş elektronlardan her birinin ayrı parçada kalması ile serbest radikaller meydana gelmektedir.



2-Bir molekülün elektron kaybetmesi;

Molekülün yapısındaki atomlardan birisinden elektron uzaklaştırılması sonucu oluşmaktadır.



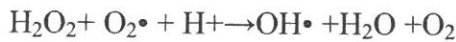
3-Bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi;

Bir molekül yapısına elektron eklenmesi sonucu reaktif özellik taşıyan yapılar oluşmaktadır.



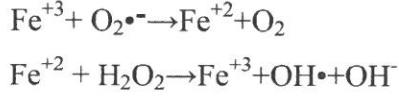
Negatif yüklü elektron sayısı çekirdekdeki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmayan moleküller oldukları için dayanıklı olmayan serbest radikaller, elektron konfigürasyonlarını pozitif yükle dengelemeleri gerektiğinden çok reaktiftirler. Tek elektronunu bir başka moleküle verebilen bu radikaller, bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilmektedirler. Sonuçta radikal olmayan bir yapı elektron vererek radikal şekline dönüşebilmektedir.

En reaktif ve toksik etkili radikal olan hidroksil radikali ($OH\cdot$) Haber- Weiss tepkimesi ile oluşmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Haber-Weiss tepkimesi

Metallerin varlığında ise aynı tepkime geçiş metalleri aracılığıyla (Fenton tepkimesi) gerçekleşmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Fenton tepkimesi

Reaktif oksijen metabolitlerinin biyolojik etkileri ve hücre hasarı;

Serbest radikaller hücrel yapıları etkileyerek hücre hasarına yol açmaktadırlar. Protein yapısında bulunan özellikle prolin, histidin, arjinin, sistein ve metiyonin aminoasitleri radikal hasarına açıktır. Bu aminoasitlerin oksidasyonu proteinlerin parçalanmasına, çapraz bağ oluşumuna, agregasyona ve proteinlerin proteolitik parçalanmaya yatkın hale gelmesine neden olmaktadır.

Memeli hücre membranları peroksidatif hasara karşı çok duyarlı olan büyük miktarda çok doymamış yağ asidi içermektedir. Bu yağ asitlerinin peroksidasyonu hücrel hasarın en önemli nedenlerinden biridir. Yağ asitleri peroksidasyonu zincir tepkimeleri şeklinde sürmektedir.

Yağ asidi ile birleşen radikal, bir dizi tepkimeyi başlatmaktadır. İlk olarak yağ asidi radikalının oksijenle birleşmesi sonucu lipid peroksit radikali ($\text{ROO}^{\bullet}$) meydana gelmektedir. Bir diğer yağ asidi yan zincirleri ile tepkimeye giren lipid peroksit radikalleri, hidroperoksitleri oluşturmaktadır. Metal iyonlarının katkısı ile bazı enzimatik tepkimelere katılan bu peroksit ürünlerinden etan, pentan, malondialdehid gibi yıkım ürünlerinin yanı sıra kemiluminesens ve fluoresans veren bileşikler elde edilmektedir. Lipid peroksidasyonu ve kükürt içeren proteinlerin oksidasyonu sonucu membran geçirgenliği ve kırılganlığın artması ile membran enzimlerinin aktivitesi azalmakta ve hücreye Ca^{+2} girişi artmaktadır. Hücre içi serbest Ca^{+2} artışına bağlı olarak artan fosfolipaz aktivitesi fosfolipid kaybının artmasına, membran geçirgenliğinde değişiklik ve potansiyel kaybına bağlı toksik etkide artışa, proteaz aktivasyonu ile proteolitik etkinin şiddetlenmesine, katabolik enzimlerin aktivitesinde artışa ve endonükleaz aktivitesi ile DNA kırılmalarına yol açmaktadır.

Herhangi bir nedenle oluşan serbest radikaller ve özellikle malondialdehit, hücre çekirdeğinde başlıca DNA ile tepkimeye girmektedir. Nükleik asit yapısındaki baz

değişimleri veya DNA zincir kopması sonucu kromozomal yapıda değişiklikler oluşturarak sitotoksositeye neden olmaktadır. Bugüne dek yaklaşık 20 tip DNA saptanmıştır. Sonuçta mutajenik ve karsinojenik etkiler gözlenmektedir. Serbest radikallerin hücredeki bu etkileri sonucunda pek çok hastalığın oluşabildiği düşünülmektedir(62,97).

2.3.1. Antioksidan Savunma

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, yok eden veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Direkt etki ile oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar adı verilmektedir. Tüm antioksidanlar etkilerini başlıca dört farklı şekilde gerçekleştirmektedirler.

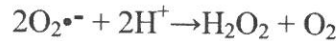
Enzimler oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Vitaminler ve flavonoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirebilmektedirler. Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar bulunmaktadır. Ağır metaller, hemoglobin serüloplazmin, E vitamini, oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engellemektedirler.

Antioksidan moleküller doğal antioksidanlar ve ilaçlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar.

1. Doğal antioksidanlar

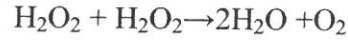
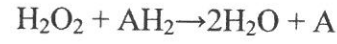
a. Enzimatik antioksidan savunma sistemleri.

i. Süper oksit dismutaz (SOD-Süper oksit oksidoredüktaz): Oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunan SOD, süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir. Şekil 4.



Şekil 4. SOD tepkimesi

ii. Katalaz: Düşük hızlarda hidrojen peroksidin olduğu durumlarda veya ortamda yüksek miktarda elektron alıcısı bulunduğunda peroksidatif, hidrojen peroksit oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksidi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktadır. Şekil 5.



Şekil 5. H_2O_2 konsantrasyonuna bağlı olarak katalazın katalizlediği tepkimeler

iii. Glutasyon redüktaz ve glutasyon peroksidaz

Glutasyon peroksidaz glutasyon ile hidrojen peroksit veya lipid peroksidlerin indirgenmesinde glutasyon redüktaz ise glutatyonda oluşan disülfid bağının tekrar sülfidril yapısına indirgenmesinde görev yapmaktadır.

b. Enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri

i. Metal iyonlarını etkisizleştirilmesini sağlayan antioksidanlar: Bu grupta metal iyonlarını bağlayarak elektron transferini engelleyen bileşikler bulunmaktadır.

Tablo 1. Metal İyonlarını Bağlayan Bileşikler

Demir bağlayan bileşikler	Transferin, laktoferrin, ferritin
Bakır bağlayan bileşikler	Serüloplazmin, albumin
Hem proteinleri hemopeksin	Hemoglobin, haptoglobulin,
Diğerleri	Metallotiyoneinler

ii. İnvivo sentezlenebilen düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar

Tablo 2. Düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar

Ürik asit
Ubikinon (koenzim Q)
Bilirubin
α - Keto asidler
Cinsiyet hormonları
Melatonin
Lipoik asid
Melaninler
Histidin içeren dipeptidler
Tiyol içerenler (Glutatyon, N- Asetilsistein, metilyonin,kaptopril)

iii. Diyetle alınan düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar: E vitamini ve analogları lipid peroksidasyon zincirini kırmaktadır. $O_2^{\bullet-}$ ve $OH^{\bullet}$ tutucusu olan C vitamini, E vitaminini rejenere etmektedir. Hücre büyümesi, farklılaşması, ve görme için esansiyel bir vitamin olan A vitamini peroksiller üzerinde doğrudan etkili olmaktadır.

iv. Karatoneidler ve fenolik yapılar:

Karatoneidler A vitamini öncülüdürler. Epikateşin(yeşil ve siyah çay), kateşin (kırmızı şarap), kamferol (brokoli, greyfurt ve siyah çay), kuarseti (soğan, brokoli, çilek), antosiyaninler (renkli meyveler, kırmızı şarap, çilek, vişne), kafeik asit (zeytin, kahve) gibi bazı bitkisel fenolik maddeler diyetle bulunmaktadır.

2. İlaçlar

Tablo 3. Antioksidan etkisi olan ilaçlar

Mannitol
Trimetazidin
Ebselin
Demir şelatörleri (Deferoksamin, dimetil tiyoüre)
Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopurinol, oksipurinol)
Barbitüratlar
İndapamid
H2 reseptör blokörleri
Sitokinler (TNF ve interlökin-1)
21- Aminoasidler
Rekombinan h-SOD

2.4.TYRPHOSTİN AG 556

Testis torsiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, 720°'lik torsiyonun testis kan akımını tamamen ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir(65). 1-2 saatlik torsiyonda, tedavi sonrası testiküler kan akımı reperfüzyonun 1. saatinde normal değerlerine ulaşacak şekilde hemen başlamaktadır(66). Ratlarda yapılan çalışmalarda 1 saatlik 720°'lik testis torsiyonunun germ hücrelerinde apoptozis oluşturmaya yettiği gösterilmiştir (67). 720 derecelik torsiyonun testis mikrovasküler kan akımını (16 PU- kontrol , 0.2 PU-torsiyonda) totale

yakın düşürdüğü ve torsiyonun giderilmesi sonrası 10. dakikada 7 PU'ya kadar mikrovasküler kan akımının çıktığı gösterilmiştir, ratlarda yapılan daha önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir (66)

Testis torsiyonunda, torsiyonun ortadan kaldırılmasına rağmen etkilenen testiste zamanla atrofinin geliştiği tespit edilmiştir. Bu zedelenmede, torsiyonun neden olduğu iskemiden çok reperfüzyon basamağı sorumlu tutulmuştur. Reperfüzyon esnasında testisin subtunikal venüllerinde aşırı miktarda nötrofil biriktiği gösterilmiştir (67,68). Nötrofillerin varlığı; MPO aktivitesindeki artış ve histolojik olarak subtunikal venüllerde nötrofillerin gösterilmesi ile tespit edilmiştir. Nötrofillerin venül duvarına adezyonundaki artış çeşitli organ iskemi reperfüzyon çalışmalarında da gösterilmiştir (69). Bu oluşan patolojik cevap iskemi reperfüzyon injürisi olarak adlandırılmakta olup bir enflamatuvar cevap örneğidir (70). İskemi-reperfüzyon injürisi sonrasında, endotel hücrelerindeki zedelenme sonucu hücre yüzeyi adezyon moleküllerinde artış olmaktadır, bu moleküllerdeki artışın PMN'nin ortamda birikmesinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (71).

Nötrofillerin enflamatuvar cevaba davet edilmesinde en az 4 hücre yüzey adezyon molekülü sorumludur, selektinler (E-selektin, P-selektin, L-selektin), integrinler başlıca bilinenleridir (72). Nötrofil adezyonundaki artış torsiyon tedavisinden sonra başlayıp 4. saatte artış göstermektedir. E-selektinle ilgili yapılmış diğer iskemi-reperfüzyon çalışmalarında ya da enflamatuvar sitokinlerin verilmesinden sonra, bu adezyon molekülünde de aynı saatlerde artış gösterilmiştir (73). Çoğu çalışmada, endotelial hücre aktivasyonu ve lökosit toplanması farklı doku ve organ injüri modellerinde tedavi için hedeflenmiştir. Böbrek I-R injürisinde E-selektinin ana rol oynadığı ve E-selektin antikoru ile bu patolojinin şiddetinin azaltılabileceği belirtilmiştir (74). Nötropenik ve E-selektin defekti olan hayvanlarda yapılan böbrek I-R modelinde zedelenmenin daha az olduğu gösterilmiştir (74).

Çalışmalarda torsiyonun düzeltilmesine rağmen testiste zamanla atrofi geliştiği ve ne kadar erken detorsiyon yapılırsa yapılsın testiste germ hücre değişikliği olduğu gösterilmiştir. Torsiyon sonrasındaki reperfüzyon sırasında özellikle testisin germ hücrelerinde apoptozis gösterilmiştir, Sertoli ve Leydig hücrelerinde bu apoptozis gösterilememiştir. Bu germ hücrelerine özgü apoptozise yol açan moleküler olayların başlangıcında nötrofiller yer almaktadır, çünkü apoptozis oluşumu ile nötrofillerin dokuda

birikimi eş zamanlı bulunmuştur. Yine SOR'nin (testiküler lipid peroksidasyonundaki artış SOR'nin göstergesidir) apoptozisi artırdığı ve bazı antioksidanların torsiyonla indüklenmiş apoptozisi kısmen azaltabildiği bilinmektedir (67). Nötropenik ratlarda yapılan testis torsiyon detorsiyon çalışmalarında, testiküler torsiyonun apoptozisi oluşturmadağı veya çok etkili bulunmadığı belirtilmiştir (75). Bu kaynaklardan da yola çıkarak testis torsiyonunun tamiri sonrasında ortaya çıkan germ hücreye spesifik apoptozise yol açan moleküler olayların başında nötrofillerin olduğu aşıkardır. Subtunikal venüllerde toplanan nötrofiller TNF-A, IL-1B ve IL-8 gibi enflamatuar sitokinlerin salınımına neden olurlar ve bunlar da diğer lökositlerin ortama çağırılması ve birikimlerine ve endotelial hücre yüzey adezyon moleküllerinin (E-selektin, interselüler adezyon molekülü/ICAM-1) artışına neden olurlar (76). Daha sonra nötrofiller, endotel yoluyla testisin interstisyumuna geçerler (transmigrasyon) ve SOR ya da FasL gibi germ hücrelerinde direkt apoptozise yol açacak faktörlerin salınımına neden olurlar.

Alternatif olarak, interstisyumdaki nötrofiller Sertoli hücrelerini etkileyerek FasL'yi salgılatırlar. Böylelikle germ hücre ölümü için indirekt etki gösterirler. Torsiyon tamiri sonrasında SOR (67) ve FasL'nin artışı (68) başka torsiyon çalışmalarında da gösterilmiştir.

Testiküler makrofajların da hem nötrofillerin olaya iştirak etmesinde hem de germ hücre apoptozisinde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir (77,78).

Sonuç olarak nötrofillerin ve enflamatuar sitokinlerin dokuda birikimini ve dokudaki etkilerini azaltmayı amaçlayan tedavi stratejileri I-R injürisinde başarılı olabilir.

Protein kinazlar (PTK), hücrede proliferasyon ve diferansiyasyona yol açacak sinyal iletiminde anahtar rol oynayan enzim ailesidir. Artmış protein tirozin kinaz aktivitesi, günümüzde malign ve non-malign (psöriazis, papilloma, restenoz, pulmoner fibrozis gibi) birçok hastalıkta ve enflamatuar hadiselerde bulunmuştur. Bu bilgilerin ışığında çok sayıda araştırmacı değişik hastalıklarda protein tirozin kinaz inhibitörlerini kullanmışlardır. EGFR, PDGFR, Bcr-Abl, Jak-2, c-Src, c-Yes, IGF-1R gibi hücre membranı ve sitozolde bulunan ve sinyal iletiminden sorumlu yolların tirozin kinaz aktivitelerini engellemeyi hedefleyen blokör moleküller üretilmiştir. Benzenmalononitritler tirozin kinaz inhibitörlerinin (tyrphostinlerin) ilk üyesidir, AG 490, AG 126, AG 556, AG 17 bu grubun üyeleri olup in vivo etkinlikleri teker teker gösterilmiştir (79,80).

Tyrphostin AG 556 Src'nin indirekt inhibitörüdür (81). Src ailesi kinazları, lipopolisakkaritler tarafından makrofajların aktive edilmesindeki sinyal iletiminden sorumludur (82), Tyrphostin AG 126 ve 556; lipopolisakkaritlerce makrofajlarda TNF-A üretilmesini ve TNF-A ve lipopolisakkaritler gibi çeşitli uyarıcılara makrofaj cevabının oluşmasını inhibe eder, prostaglandin sentezini azaltır, makrofajlarca oluşturulan hücre ölümünü azaltır ve TNF-A'nın hedef hücrelerde aktivasyon oluşturmalarını ve direkt sitotoksisite oluşturmalarını engeller (82,83,84,85,86). Ayrıca enflamatuvar cevabın oluşumunda anahtar rol oynayan mitojen tarafından aktive edilmiş P44/42 ve P38'in fosforilasyonunu engeller (84,87). MAPK P44/42'nin aktivasyonunun inhibisyonuyla PMN fagositozunu da inhibe etmektedir (84,85,88,). Ayrıca TNF-A üretiminin inhibisyonu yanında NO ve PGE₂'nin de üretimlerinde belli azalmalara neden olmaktadır. NO' in inhibisyonunda enflamasyon hadiselerinde oldukça faydalı olduğu belirtilmiştir (89). Tyrphostin AG 126 ile yapılan bir çalışmada bu molekülün, endotelial hücreler ve nötrofillerde ICAM-1 ve E-selektinin sentezini azalttığı bildirilmiştir (90).

Tyrphostin AG 556; Hipovolemik şok, Endotoksemi, E.coli peritoniti, Otoimmün ensefalomyelit, Spinal iskemi reperfüzyon, Koroner iskemi-reperfüzyon, Otoimmün myokarditte başarıyla kullanılmıştır (81,83,86,99,100,101,102,142)

Bu nedenlerden ötürü, tyrophostinlerle TNF-A'nın üretimi ve aktivitesinin inhibisyonu enflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin ortama iştirakini engellemek için kullanılabilir (81).

3.MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimi tarafından planlanıp, Biyokimya ve Patoloji Anabilim dallarının katkılarıyla yapılmıştır. Çalışmada, ağırlıkları 250-300 gram arasında olan 24 adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanılmıştır. Ameliyatlar KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Her grupta 6 adet olmak üzere toplam 4 gruba ayrılan ratlar standart koşullar altında, herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın rat yemi ve su ile beslenmişlerdir.

Grup 1	Sağlam kontrol grubu
Grup 2	Torsiyon detorsiyon grubu
Grup 3	Torsiyon detorsiyon ve Tyrphostin AG 556 grubu (ilaç grubu)
Grup 4	Torsiyon detorsiyon ve DMSO grubu (plasebo grubu)

3.1.Deney

Tüm cerrahi işlemlerde anestezi, işlem öncesi 80 mg/kg ketaminin intraperitoneal olarak verilmesiyle sağlandı. Ameliyat bölgesi traş edilerek Betadin solüsyonu ile temizlendi. Ameliyatlarda sol skrotal insizyon kullanıldı. Torsiyon sol testisin saat yönünde kendi etrafında 720° (2 tur) döndürülmesiyle oluşturuldu. Grup 1 dışındaki çalışma gruplarında ameliyat sonrasında testisler tekrar skrotuma yerleştirildi. Cilt ve fasya 4/0 atravmatik ipekle kapatıldı.

Grup 1: Bazal değerlerin tespiti için planlandı. Anesteziden sonra sol skrotal insizyon yapılarak sadece orşiyektomi yapıldı.

Grup 2: Sol skrotal insizyonla skrotum açılıp testise ulaşıldı, testis ve spermatik kord etraftan serbestleştirildi, spermatik kord saat yönünde 720° (2 tur) döndürülüp testisin tunika albugineası skrotum duvarına 4/0 ipekle tespit edildi. Skrotum fasya ve cildi

aynı sütür materyali ile kapatıldı. 2 saat sonra aynı insizyonla skrotum a  ılarak tespit s  t  r   kesilip kord serbestleştirildi ve skrotum tabakaları ve cilt 4/0 ipekle kapatıldı.

Bu şekilde 4 saatlik reperfüzyon sonrasında sol or  şiyektomi yapılıp ratlar yüksek doz eter anestezisi ile öldürüldü.

Grup 3: Grup 2'deki işlemlerden farklı olarak detorsiyondan 5 dakika önce Tyrphostin AG 556 ilacı 2 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verildi.

Grup 4: Grup 2'deki işlemlerden farklı olarak detorsiyon işleminde 5 dakika önce DMSO intraperitoneal olarak verildi.

Çıkarılan testisler MDA tayinleri ve histopatolojik incelemeler için kullanılmak üzere ortadan transvers olarak kesilerek iki parçaya bölündü. MDA düzeyini değerlendirmek için testis plastik tüplere konuldu. Daha sonra tüplerin ağızları kauçuk kapakla kapatılıp üzeri etiketlenip -20 santigrat derecede dondurucuda saklandı.

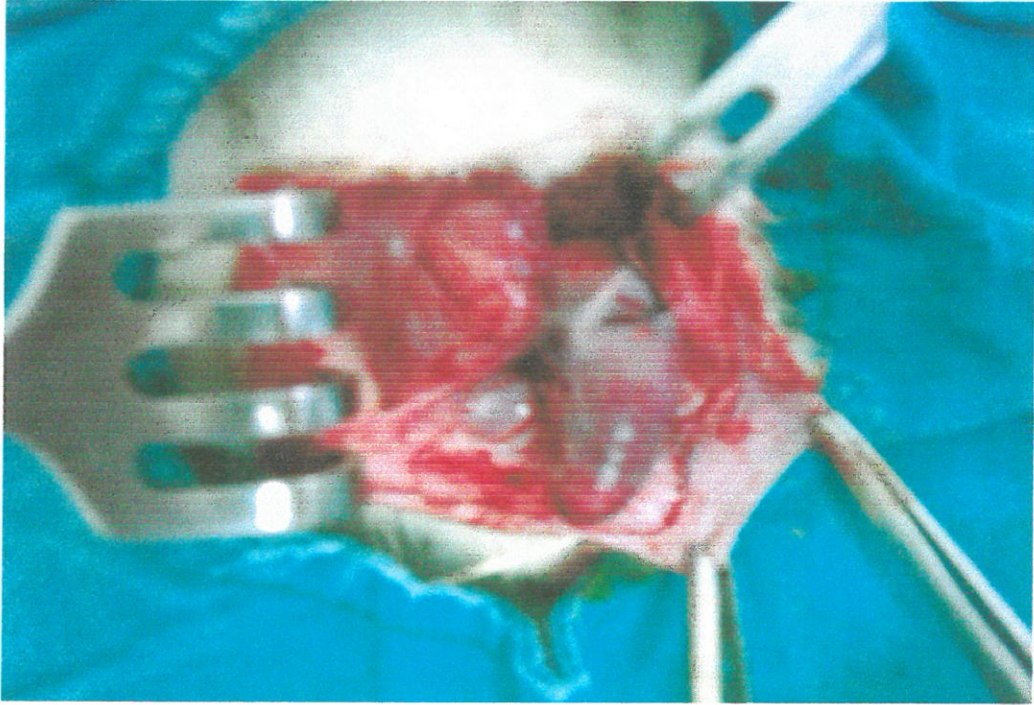
Histopatolojik inceleme için testisler Bovin solüsyonuna koyularak 24 saat süresince fikse edildi.

3.2.  lacın Hazırlanması

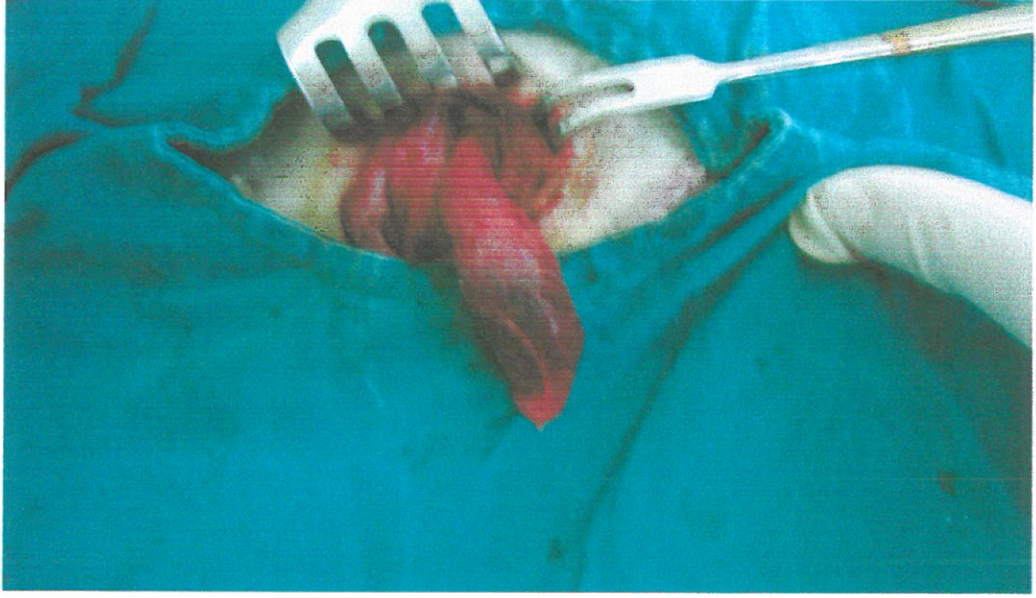
Toplam 5 mg'lık Tyrphostin AG 556 0,2cc DMSO (Dimetilsülfoksit)'da   z  ld  , %0,84'l  k NaHCO₃ içeren salinle 1/50 oranında dil  e edildi ve mililitresinde 0,5 miligram olacak şekilde hazırlandı.



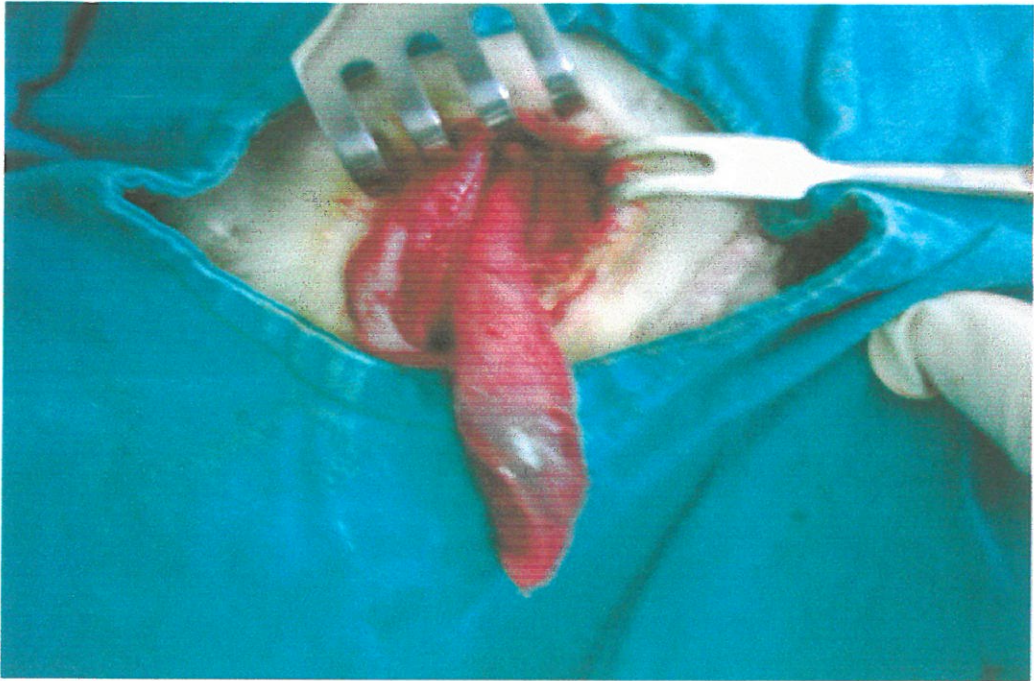
Resim 1: Sol skrotal insizyonla çıkarılan normal testis



Resim 2: Torsiyone testisin skrotuma tespiti



Resim 3: İki saatlik torsiyon sonrası testis



Resim 4: 4 saatlik reperfüzyon sonrası testisin görünümü

3.3.Histopatolojik Çalışma

Testisten alınan doku parçası Bovin solüsyonunda tespit edildi. Parafinde bloklanan dokulardan hazırlanan 5 mikronluk kesitler, Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. Doku hasarının histopatolojik derecelendirilmesi Cosentino ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre yapıldı(113,143). Bu sınıflandırmaya göre testis dokularının histopatolojik olarak aşağıda verilen evrelerden birine uygunluğu tespit edildi.

Grade 1: Sıkı seminifer tübüller ve sıralı bir germinal hücre dizilimi ile normal bir testiküler yapıya sahiptir. Seminifer tübül bazal membranları normal kalınlıkta olup, seminifer tübüllerdeki destek hücre dağılımı oldukça düzenlidir. İnterstisyel alanlar orantılı olarak berrak boşluklara sahiptir. Kan damarlarının çoğunun lümenleri boş olup, kılcal damarların lümeni içinde kan hücreleri görüldüğünde bile normal plazma akışına mücade edecek serbest boşluk her zaman vardır. Spermatogenetik seviyeye ait çeşitli aşamada olan normal hücreler vardır. Sertoli ve Leydig hücreleri yapı ve sayı olarak normaldir.

Grade 2: Bazı seminifer tübül bazal membranlarında bozulma ve devamlılıklarında kesilme vardır. İnterstisyumda kanamaya bağlı eritrosit toplulukları görülür. Seminifer tübül içinde dezorganize bir görünüm mevcuttur. Spermatogenetik seri hücrelerinde minimal azalma ve seminifer tübül lümenlerinin ortasına doğru göç dikkati çekmektedir. Seminifer tübüllerdeki destek hücrelerinin çoğu alanlarda sayı olarak azaldığı görülmektedir. Sertoli ve Leydig hücrelerinde minimal azalma ve yapılarında minimal bozulma görülür.

Grade 3: Çoğu seminifer tübül bazal membranları bozulmuş ve devamlılıkları kaybolmuştur. İnterstisyumda yoğun kanamaya bağlı eritrosit toplulukları görülür. Bazı seminifer tübüller nekrotik görünümde olup, normal histolojik yapı ortadan kalkmıştır. Yer yer hücre kırıntıları ve kan elemanları içeren nekrotik debrisler dikkati çeker. Sertoli ve Leydig hücrelerini sayılarında belirgin azalma ve çekirdeklerinde büzülme vardır.

Seminifer tübül içindeki dezorganizasyon daha da artmıştır. Spermatogenetik seri hücreleri belirgin olarak azalmış ve seminifer tübül lümenlerinin ortasına doğru göç etmiştir. Seminifer tübüllerdeki destek hücreleri çoğu alanda sayı olarak azalmıştır.

Grade 4: Dokunun boya tutmasının belirgin şekilde azalmasına bağlı solukluk dikkati çeker. Germinal hücrelerde koagülasyon nekrozu belirgindir. Seminifer tübüller sıkıca pake olmuştur. Bütün hücresel ve çekirdek detayları kaybolmuştur. İnterstisyumda Leydig hücreleri görülemez. Spermatogenetik seri hücrelerinin tamamına yakını kaybolmuştur.

3.4. Testis Dokusunda MDA Tayini

MDA tayini Uchiyama ve Mihara'nın belirttikleri metoda göre yapıldı. Ratların testislerinden alınan 0,4 gram ağırlığındaki doku parçaları kuru plastik şişeye kondu ve -20 santigrat derecede derin dondurucuya yerleştirildi. Doku örnekleri 24 saat sonra derin dondurucudan çıkarıldı ve plastik tüplere konuldu. %10'luk doku homojenatı hazırlamak için dokuya % 1,15'lik soğuk potasyum klorür ilave edildi. Daha sonra Ultra-Turrax T25 homojenizatörde 20.000/dakika devir ile homojenize edildi. Homojenizasyon buz banyosunda gerçekleştirildi. Süpernatandan 0,5 ml alındı üzerine %1,15'lik potasyum klorür ve %0,7'lik sodyum dodesil sülfat ve %0,001'lik butillenmiş hidroksi tolueen eklendi. 1ml homojenata 0,5 ml Tsuchitashi (3:2; Etanol:Kloroform) 3000 rpm'de 10 dakika karıştırılıp santrifüj edildi. Süpernatandan 0,5 ml, %0.6'luk TBA'dan 0,5 ml ve fosforik asitten 3 ml ilave edildi. 95 santigrat derecede bir saat inkübe edildi. Dalga boyu 532 nm Tetrametoksipropan standart olarak kullanıldı. Absorbans farkı nmol/gr yaş doku olarak ifade edildi.

3.5. İstatistiksel çalışma

Verilerin analizinde Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olduğunda hangi gruplar arasında fark olduğunu bulabilmek için post hoc analiz olarak Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır. Post hoc analizde kullanılan Mann Whiney U tesi için ise $p < (0.05/\text{karşılaştırma sayısı})$ olarak alınmıştır. Altı karşılaştırma olduğu için bu değer $p < 0.0083$ olarak saptanmıştır.

MDA verileri ortalama $\pm$ standart sapma, histolojik değerlendirmeler ise hem ortalama $\pm$ standart sapma, hem de median (min-maks) değerleri ile sunulmuştur.

4.BULGULAR

4.1.Lipit peroksidasyonu

Ratlarda oluşturulan testis torsiyonunda meydana gelen iskemi-reperfüzyon yaralanmalarında, Tyrphostin AG 556 ilaç uygulamasını tedavi değerini araştırmak için yaptığımız çalışmalarda 24 rattan elde ettiğimiz biyokimyasal analiz bulguları tablo 4'te görüldüğü gibidir.

Tablo 4. Tüm gruptaki testis dokusu MDA değerleri.

Rat (n:6)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1	105	186	168	138
2	93	288	128	150
3	119	149	156	229
4	90	182	190	206
5	71	168	193	117
6	70	142	196	193
ORT±STD.	91.30±18.99	185.83±53.00	171.83±26.64	172.16±43.61

Bazal değerler grubu (grup 1), cerrahi kontrol grubu (grup 2) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark oluştu ($p<0.0083$, $p=0.004$).

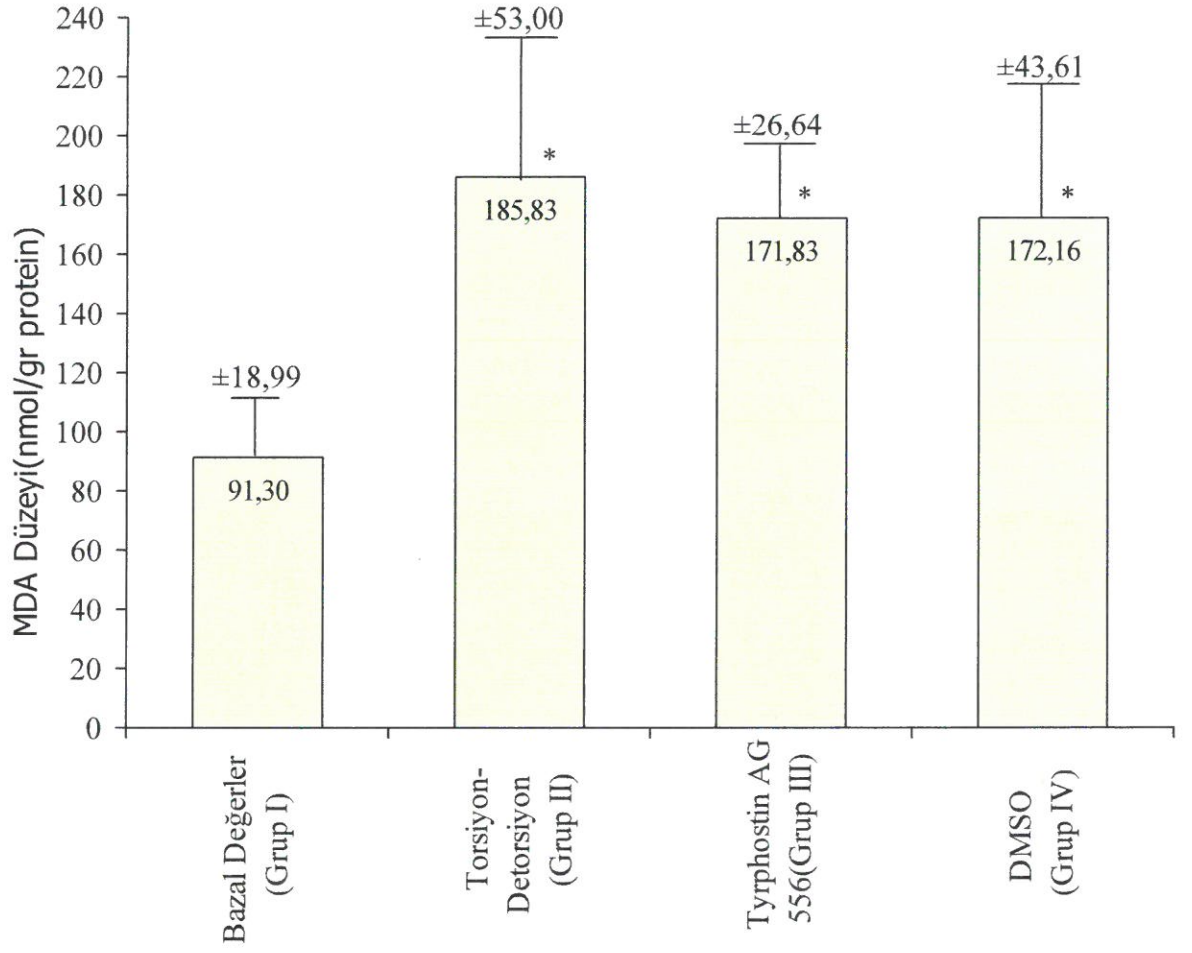
Bazal değerler grubu (grup 1), tyrphostin AG 556 ilaç grubu (grup 3) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark oluştu ($p<0.0083$, $p=0.004$).

Bazal değerler grubu (grup 1), plasebo-DMSO grubu (grup 4) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark oluştu ($p<0.0083$, $p=0.006$).

Cerrahi kontrol grubu (grup 2), tyrphostin AG 556 ilaç grubu (grup 3) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark oluşmadı ($p>0.0083$, $p=0.810$).

Cerrahi kontrol grubu (grup 2), plasebo-DMSO grubu (grup 4) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark oluşmadı ($p>0.0083$, $p=0.873$)

Tyrphostin AG 556 ilaç grubu (grup 3), plasebo-DMSO grubu(grup 4) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark oluşmadı ($p>0.0083$, $p=0.936$)



Şekil 6: Grupların MDA düzeylerinin karşılaştırılması

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.

* $p < 0,0083$, Bazal değerler grubu (Grup 1) ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu.

4.2.Histopatolojik Bulgular

Doku hasarını histopatolojik derecelendirilmesi, Cosentino ve arkadaşların yaptığı sınıflamaya göre yapıldı.(113,143). Testislerin histopatolojik görüntüsü tablo 5’de izlenmektedir.

TABLO 5:

Torsiyon ve detorsiyon yapılan sol testislerin histopatolojik değerlendirilmesi.

Gruplar	Grade-1	Grade-2	Grade-3
Grup-1	6	0	0
Grup-2	0	5	1
Grup-3	2	3	1
Grup-4	0	3	3

Tablo 5’te görüldüğü gibi cerrahi yapılan gruplar arasında en kötü histopatolojik görüntü plasebo grubunda (grup 4), en iyi görüntü ise Tyrphostin AG 556 ilaç grubunda (grup 3) izlenmektedir.

Histopatolojik incelemede, Bazal değerler grubu (Grup 1) ile Cerrahi kontrol grubu (Grup 2) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark oluştu ($p<0.0083$, $p=0.001$). Cerrahi kontrol grubunda (Grup 2) seminifer tubul ve özellikle interstisyumda önemli patolojik değişiklikler gözlendi. Bu grupta 5 adet grade 2, 1 adet grade 3 zedelenme gözlendi.

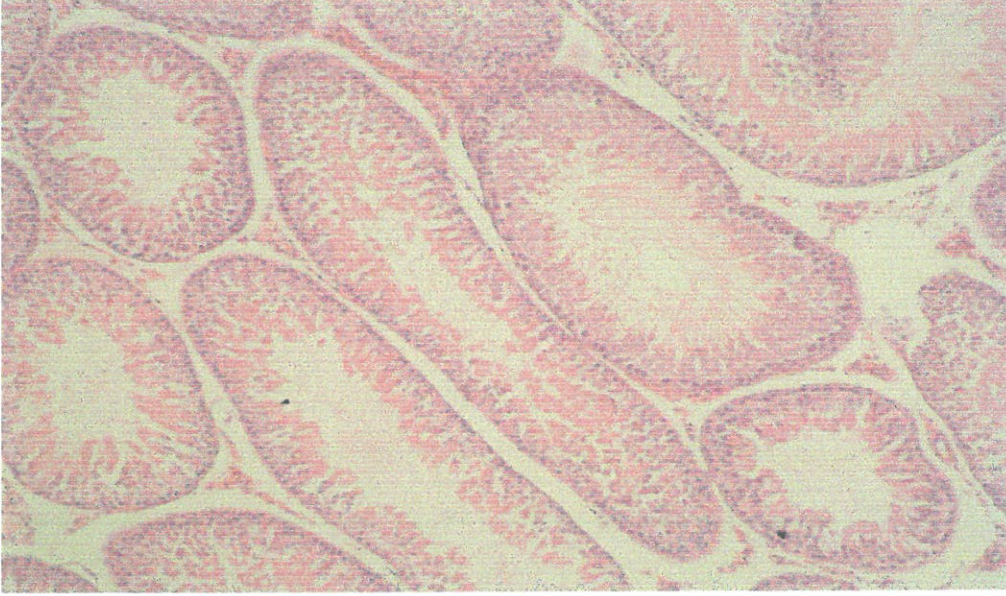
Bazal değerler grubu (Grup 1) ile Tyrphostin AG 556 ilaç grubu (Grup 3) karşılaştırılınca aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.0083$, $p=0.021$). Oluşan bu değer istatistiksel olarak ilaç grubunun bazal değerler grubundan farkının olmadığını söylese de ilaç grubunda sadece 2 adet grade 1 histopatolojik görünümlü preparat vardı. Bu grubun diğer preparatları 3 adet grade 2 zedelenme 1 adet grade 3 zedelenme idi. Yani ilaç grubunda zedelenmeden histopatolojik olarak korunmuş ve korunamamış preparatlar bir arada idi.

Bazal değerler grubu (Grup 1) ile plasebo-DMSO grubu (Grup 4) karşılaştırıldığında plasebo grubunun histopatolojik görüntüsünün istatistiksel olarak anlamlı derecede bazal gruptan kötü olduğu ortaya çıktı ($p<0.0083$, $p=0.0020$). Plasebo grubunda 3 adet grade 3 zedelenme ve 3 adet grade 2 zedelenme gözlendi. Bu grup histopatolojik derecelendirmede en kötü gruptu, çünkü 3 adet grade 3 zedelenme ve 3 adet grade 2 zedelenme tespit edildi.

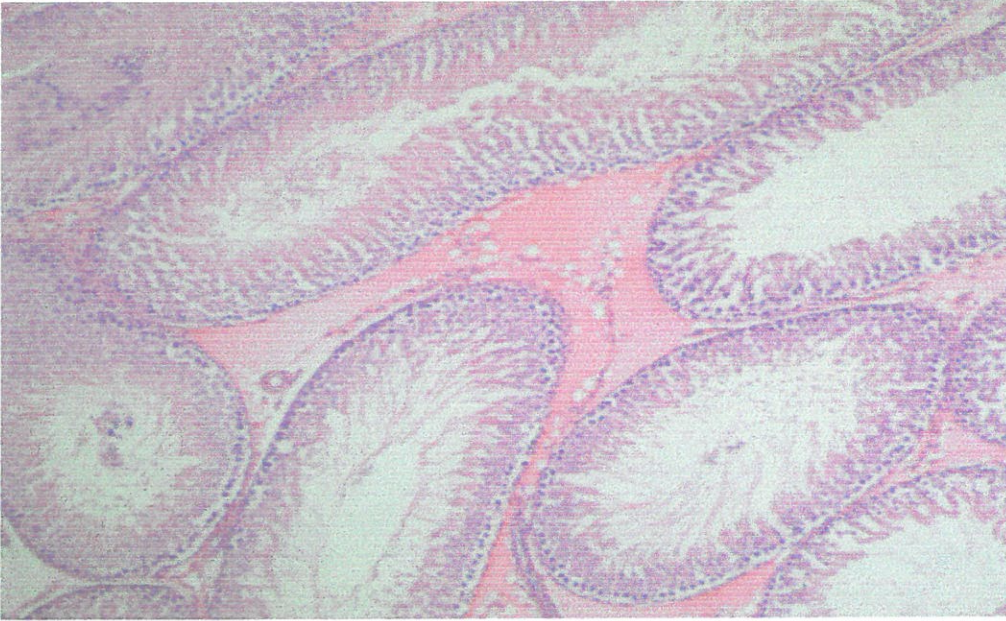
Cerrahi kontrol grubu (grup 2) ile Tyrphostin AG 556 ilaç grubu (grup 3) histopatolojik olarak karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte ilaç grubunun interstisyel alanının daha iyi korunduğu ancak her iki grupta da birer adet preparatta grade 3 patolojik görüntünün olduğu belirlendi ($p>0.0083$, $p=0.338$).

Cerrahi kontrol grubu (Grup 2) ile plasebo-DMSO (Grup 4) grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark tespit edilmemekle birlikte plasebo-DMSO grubunda 3 adet grade 3 zedelenme bulunmaktadır ($p>0.0083$, $p=0.241$). Bu yönüyle bu grubun tüm gruplar içinde en kötü histopatolojik görüntüye sahip olduğu bulundu

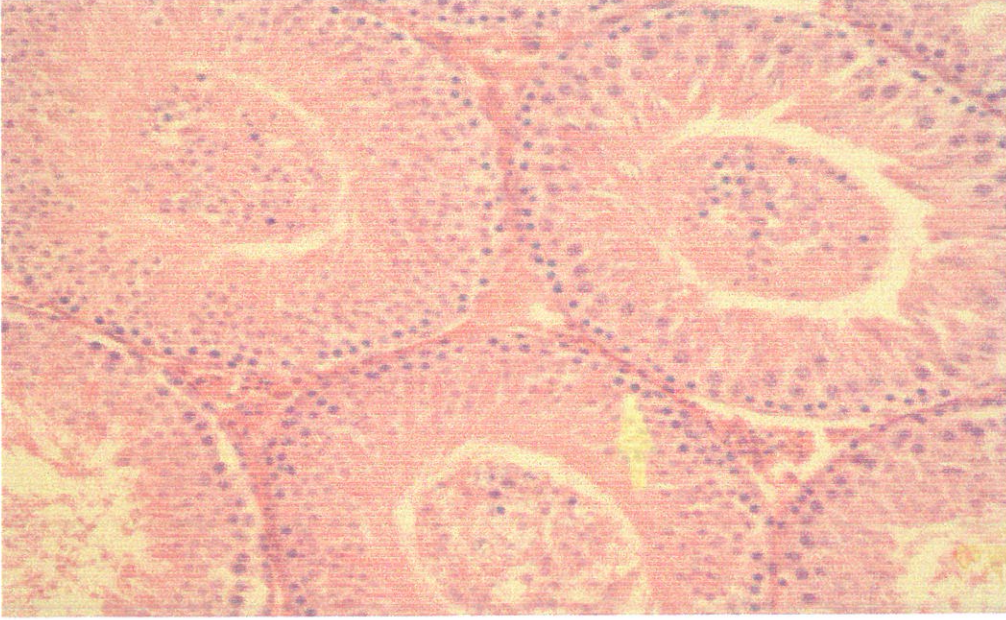
Son olarak, Tyrphostin AG 556 ilaç grubu (grup 3) ile plasebo-DMSO grubu (Grup 4) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark tespit edilmedi ancak ilaç grubunda 1 adet grade 3 zedelenme var iken plasebo grubunda 3 adet grade 3 zedelenme tespit edildi ($p>0.0083$, $p=0.116$).



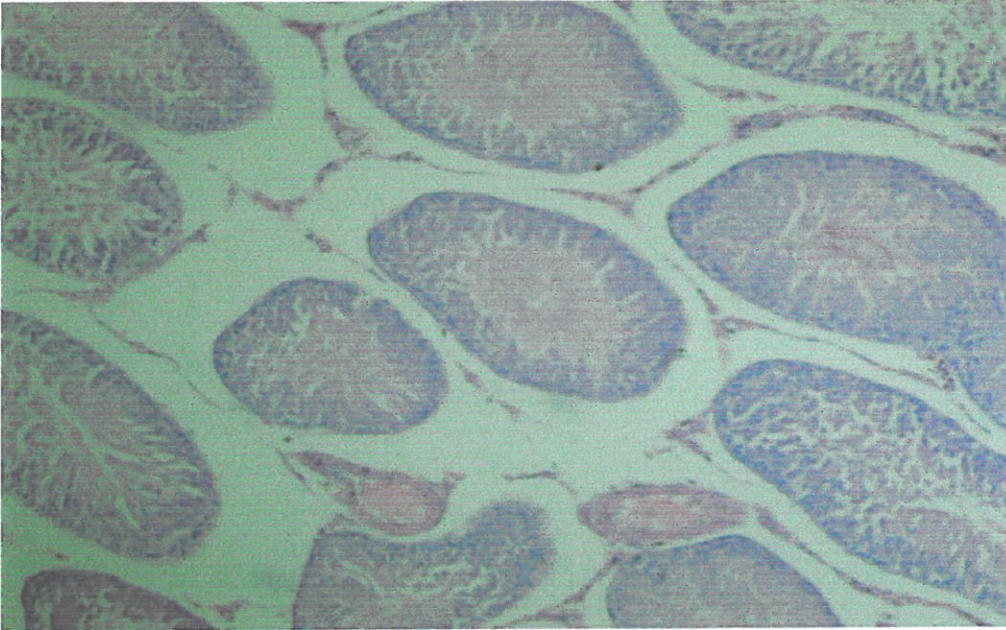
Resim 5: Bazal değerler grubundan bir preparat. Cosentino'ya göre grade 1 histopatolojik görünüm; seminifer tubuller oldukça düzenli, aralarındaki interstisyel alanda kanama, ödem ve kapiller konjesyon yok



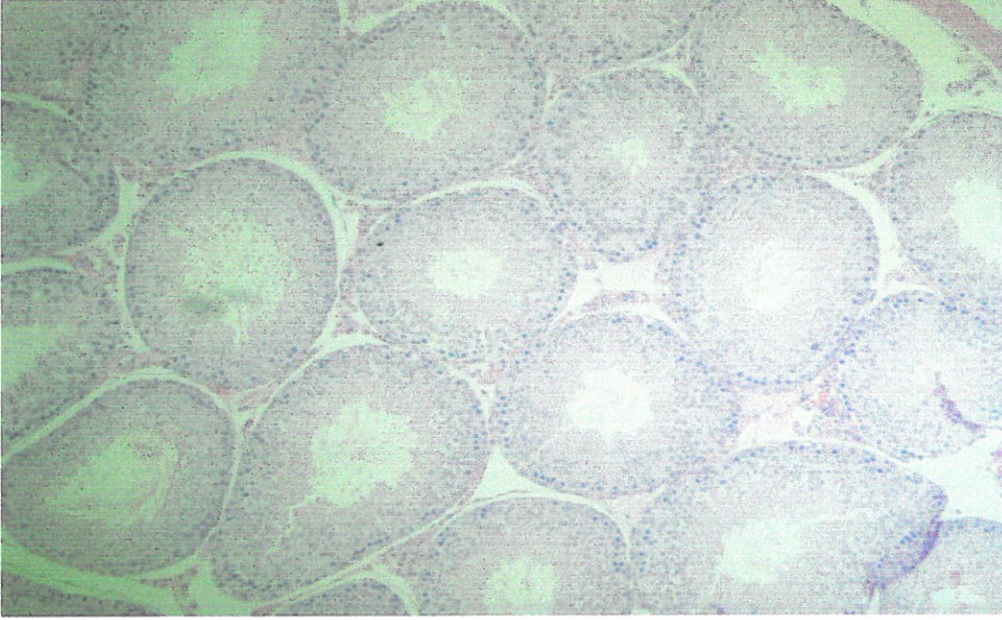
Resim 6:Torsiyon-Detorsiyon kontrol grubu (grup 2), interstisyel alanlarda yaygın kanama gözlenmekte, grade 2 zedelenme, ancak seminifer tubuller düzenli.



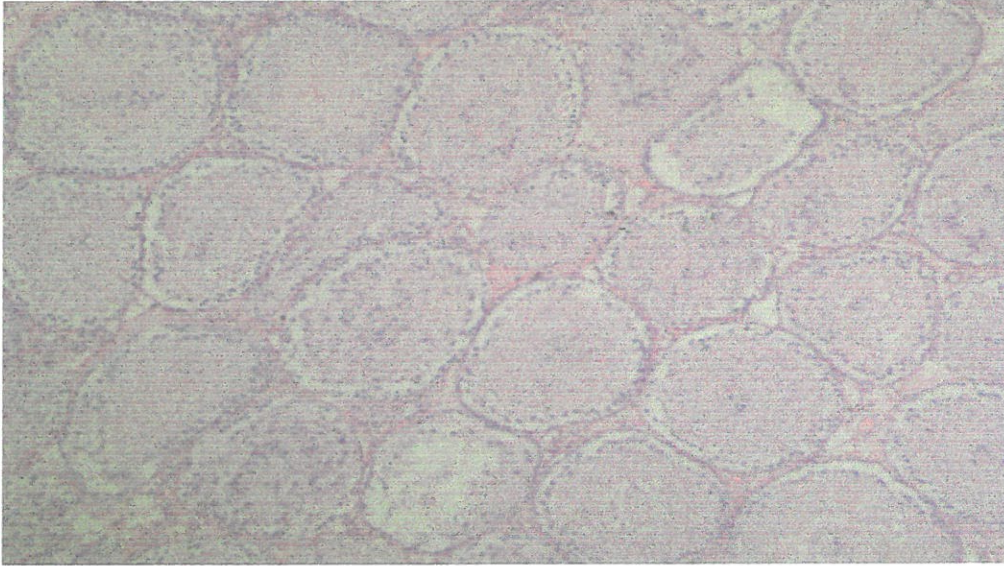
Resim 7: Torsiyon-detorsiyon (grup 2) grubundan bir preparat. İnterstisyel alanda konjesyon var, seminifer tubul lümeni dökülmüş hücrelerle dolmuş, spermatogenik seri hücreleri arasındaki kohezyon korunmuş. Grade 3 zedelenme



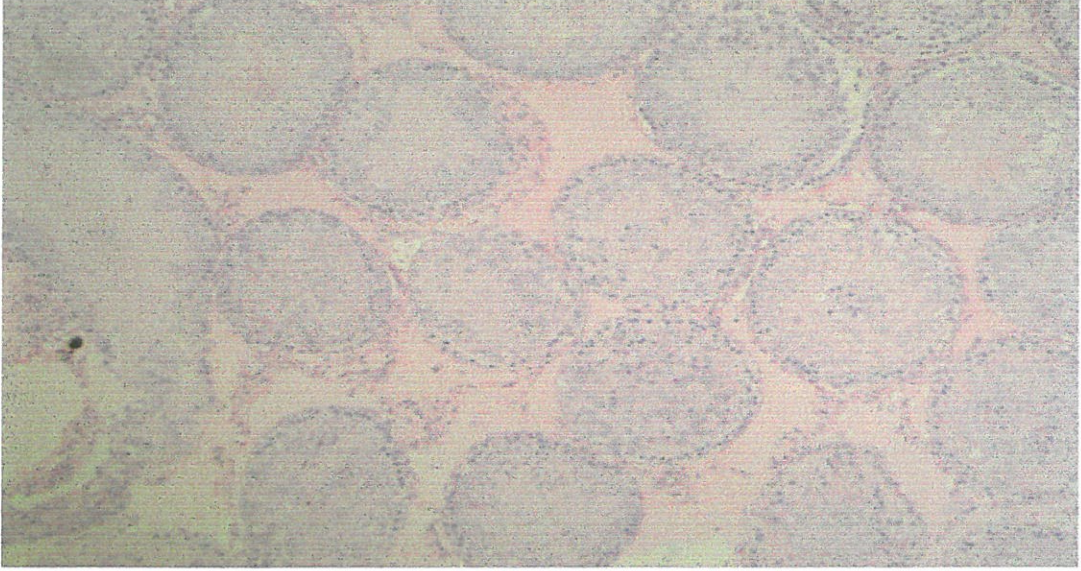
Resim 8: Torsiyon detorsiyon grubu (grup 2), interstisyel alanlarda yaygın ödem ve kapiller damarlarda konjesyon dikkati çekmekte, ödeme bağlı olarak seminifer tubullerin arası belirgin şekilde açılmış.



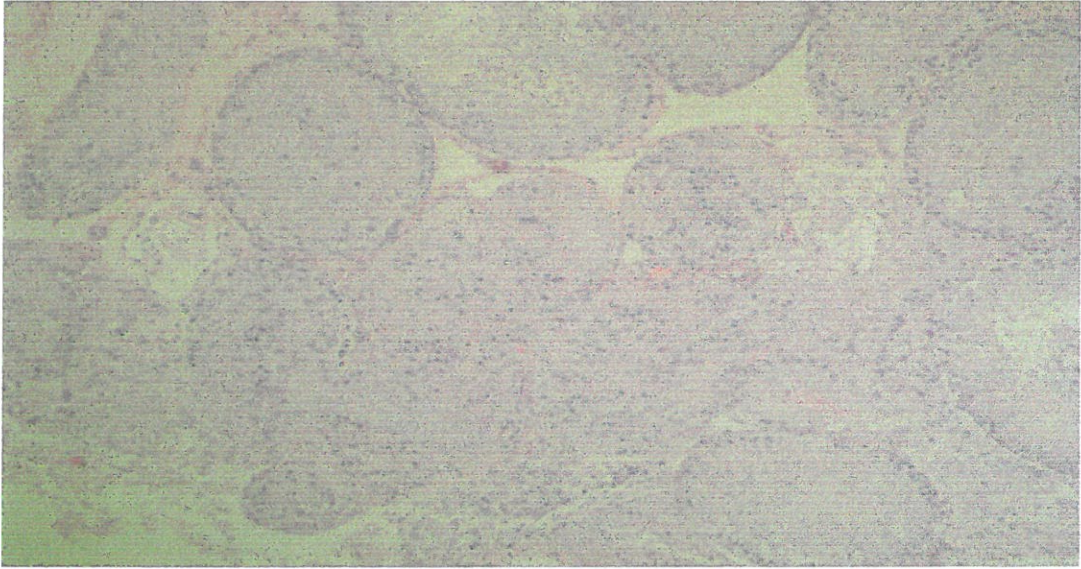
Resim 9: Tyrphostin AG 556 ilaç grubundan (grup 3) histopatolojik grade 1 görünümü. Seminifer tubuller düzenli, interstisyel alan sağlam.



Resim 10: Tyrphostin AG 556 ilaç grubundan histopatolojik grade 3 zedelenme görünümü, seminifer tubullerin lümeni dökülen hücrelerle dolmuş, bazal membran altında belirgin boşluklar dikkati çekmekte.



Resim 11: DMSO-plasebo grubu (grup 4)'den bir preparat, seminifer tubul lümeninin dökülen spermatogenik seri hücrelerince doldurulduğu, interstisyumda kanamanın görüldüğü grade 3 zedelenme.



Resim 12: DMSO-plasebo grubundan grade 3 zedelenme görülen bir preparat, seminifer tubullerin tamamen dejenere olduğu, lümen boşluklarının kaybolduğu, spermatogenetik seri hücrelerinin arasındaki kohezyonun tamamen ortadan kaybolduğu dikkati çekmekte.

5.TARTIŞMA

Testis torsiyonu, düzeltilmediği takdirde testis nekrozuna kadar gittiği için acil müdahale gerektiren bir durumdur. 4 saati aşan iskemide, germinal epitelde geri dönüşümsüz değişiklikler gözlenmektedir (103). Testis torsiyonu 4 saat içinde tedavi edilse bile takiplerde testisin egzokrin fonksiyonu vakaların ancak %50'sinde normal bulunmuştur (104,103,105,106). Diğer çalışmalarda, torsiyon sonrasında testislerin %90'ının gerek orşiektomi gerekse gecikmiş testis atrofisi nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (103).

Testis torsiyonunda doku hasarı ile torsiyonun süresi ve derecesi arasında ilişki vardır. Testisin atrofiden kurtulabilmesi için 4-6 saat içinde müdahale edilmesi gerekir. Bununla birlikte torsiyondan 1 saat sonra bile geri dönüşümsüz hasar oluştuğuna ait çalışmalar mevcuttur. Ratlarda 1 saat 720°'lik testis torsiyonunun reperfüzyonla birlikte aspermatogenez veya spermatogenezde kalıcı değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir (126). Testisin canlılığını koruyabilmesi için giderek azalan oranda ilk 12 saate kadar mümkün olsa da, insanlarda 24 saat içinde düzeltilmediği takdirde testiste infarkt oluşması kaçınılmazdır, Tryfonas 360°'den daha fazla torsiyon olmuş testislerin 24 saati geçmesi halinde tamamen atrofik olacağını öne sürmüştür (127).

İskemi-reperfüzyon tipi zedelenmelerde gecikmiş atrofinin görüldüğü tespit edilmiştir (107,108,109). Turner, Lysiak ve Koji bu atrofinin, testis torsiyonu sonrası oluşan germ hücreye özgü apoptozisten kaynaklandığını bildirmiştir. Aynı çalışmalarda, apoptozisten sorumlu olanın ise reperfüze dokuya gelen lökositlerden salınan SOR olduğu bulunmuştur (110,111,65,112). İskeminin testiste apoptotik nükleus boyanmasını yapmadığı ama reperfüzyonun buna yol açtığı bildirilmiş olup aynı çalışmada apoptozisin oluşumunda parankimal hücrelerden ve reperfüzyon sırasında ortama akan lökositlerden üretilen SOR'nin ana rolü oynadığı belirtilmiştir. Aynı zamanda SOR oluşumunu ve etkilerini önleyen tedavilerin spermatogenezini koruması SOR'nin germ hücre apoptozisindeki yerini açıkça ortaya koymaktadır. Reperfüzyonun 4. saatine doğru SOR

sentezinin arttığı ve bu artışın subtunikal venül duvarlarında H-E boyanması ile gösterilen lökosit artışı ile aynı zamanlarda gerçekleştiği bildirilmiştir (110)

Testiste kan akımının azalmasıyla dokuda bazı biyokimyasal değişiklikler olmaktadır. İskemik dokunun hipoksik perfüzyonu doku zedelenmesine fazla katkıda bulunmamaktadır, esas zedelenme oksijenize kanın dönüşüyle olmaktadır. İskemi periyodundan sonra dokunun reperfüzyonuyla mikrovasküler ve endotelyal zedelenme oluşturan olaylar gerçekleşir, bu fenomen lökosit agregasyonu, adezyonu ve toksik SOR üretiminin sonucunda oluşmaktadır. (103).

Detorsiyon sonrası reperfüzyonun sağlanmasıyla dokuya olan kan akımı artar ve ortaya fazla miktarda serbest radikaller çıkar. Serbest oksijen radikalleri çok reaktif oldukları için genellikle ilk karşılaştıkları yapı ile reaksiyona girerler ve bazı hücre komponentlerini zedelerler (Örneğin, hücre membran lipidlerinin peroksidasyonu, polisakkarit depolimerasyonu, deoksiribonükleotid degradasyonu) (103). Bu yapı en sık olarak hücre veya organel membranlarının lipid komponentidir. Lipit peroksidasyonu sonunda hücre membranında geçirgenlik artışından hücre ölümüne kadar giden bir dizi reaksiyon gerçekleşmektedir. Reperfüzyon hasarı denilen bu durum, iskeminin oluşturduğu hasara ek olarak dokuda zararlı etkilere yol açmaktadır (113,114,115).

Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı iskemi-reperfüzyon hasarına olan ilginin son yıllarda arttığı görülmektedir. Kalp (100,101), böbrek (116), beyin (94), karaciğer (117), barsak (95), akciğer (118), medulla spinalis (119), over (120) ve testis (121, 122, 123, 124, 125) gibi birçok organ ve dokuda serbest radikallerin neden olduğu iskemi-reperfüzyon hasarıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Birçok işlem esnasında; örneğin, organ transplantasyonu ve koroner by-pass cerrahisi nedeniyle iskemi-reperfüzyon hasarı konusu güncelliğini sürdürmektedir.

Deneysel testis torsiyon-detorsiyon çalışmalarında, çeşitli torsiyon ve reperfüzyon süreleri kullanılmıştır. 30 dakika, 1-2-3-4-5-6 saat gibi torsiyon süreleri 30. dakikadan 60. güne kadar reperfüzyon-reoksijenasyon zamanları çalışılmıştır (103, 121, 122, 123, 124, 125, 113, 128, 129, 134). Çalışmaların tamamına yakını ratlarda yapılmıştır. Can ve arkadaşları, Bozlu ve arkadaşları, Ünsal ve arkadaşları 2 saat 720°'lik, Hatipoğlu ve arkadaşları, Savaş ve arkadaşları ise 30 dakikalık ve sırasıyla 720 ve 1080°'lik torsiyon çalışması yapmışlar (121, 128, 129, 121, 125, 130). Çalışmalar sonunda testisler ışık mikroskopisi ve doku MDA incelemeleri ile değerlendirilmiştir. 30 dakikalık torsiyonda,

30 dakikalık reperfüzyonun sonunda doku MDA değerlerinin anlamlı biçimde yükseldiği ve histopatolojik incelemesinde de özellikle interstisyel değişikliklerin olduğu görülmüştür. Biz çalışmamızda yukarıdaki çalışmaların ışığında ratlarda 2 saatlik 720°'lik torsiyon uyguladık, reperfüzyon süresini ise gerek dokuya lökosit akışını tespit edebilmek gerekse seminifer tübüller üzerinde torsiyon ve reperfüzyonun etkilerini daha iyi tespit edebilmek için 4 saatlik süreyi seçtik.

Testis torsiyonunda hasarlanma, testis torsiyonunun süresi ve derecesi ile birincil olarak ilgili olmaktadır. Ancak asıl önlenabilir doku hasarı reperfüzyon döneminde meydana geldiği için çalışmalar bu dönemdeki zedelenmeyi etkileyecek ajanlar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, reperfüzyon döneminde serbest radikal oluşumunu önlemek ve oluşan serbest radikali temizlemek için birçok madde kullanılmıştır. Süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri ile dimetil sülfoksit oluşan radikalleri temizlemektedir (131). Aprotinin ve trifloperazin ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü engelleyerek radikal oluşumunu azaltmaktadır. Folik asit, pterin aldehit ve allopürinol (122,132) ksantin oksidazı inhibe ederek, deferoksamin ise fenton reaksiyonu için gerekli demiri bağlayarak radikal oluşumunu önlemektedir. Vitamin E (133), pentoksifilin (122,121), melatonin (122), L-arginin (123), nitrik oksit (113), VIP (128), PARP inhibitörleri (129), çinko aspartat (134), Kalpain ve Kaspaz proteaz inhibitörleri (104), N-Asetilsistein (135), ATP-MgCl₂ (63,64), EGF (136), metilen mavisi (137), hiperbarik oksijen (138), hipotermi (103), propofol (130), trapidil (139) başlıca diğer kullanılan ajanlar ve tedavi metodlarıdır. Bunlardan çoğu başarılı bulunmuş olmakla birlikte klinik kullanıma giren ajan veya tedavi metodu olmamıştır.

Biz bu çalışmada, 2 saat 720°'lik testis torsiyonunda, reperfüzyon veya reoksijenasyon zedelenmesini görmek ve daha önce testis reperfüzyon zedelenmesinde hiç kullanılmamış olan tyrphostin AG 556'nın etkilerini değerlendirmek istedik. Tyrphostin AG 556'nın daha önce hipovolemik şok (142), E.coli peritoniti ve sepsisi (86), otoimmün ensefalomyelit (81), otoimmün myokardit (102), spinal iskemi-reperfüzyon (99), koroner iskemi-reperfüzyon (100,101), akut nekrotizan pankreatit (84) modellerinde kullanıldığı bilinmektedir.

Usul ve arkadaşlarının yaptığı spinal iskemi reperfüzyonda doku MDA değerleri, histopatolojik inceleme ve nörolojik skorlama parametrelerinin hepsinde tyrphostin AG 556 grubu, kontrol deney grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı bulunmuştur (99).

Altavilla ve George yaptıkları koroner iskemi-reperfüzyon çalışmalarında tyrphostin AG 556'yı reperfüzyon zedelenmesinde kullanmışlardır. İlacı reperfüzyonun hemen başında kullanmışlar, Altavilla 0.5, 1, 2 ve 5 mg/kg dozlarında gruplar oluşturmuş, George ise tek 2 mg/kg ilaç doz grubu yapmıştır. Altavilla'nın çalışmasının sonucunda histopatolojik olarak 2 mg/kg ilaç doz grubunun en etkili grup olduğu belirlenmiştir (100,101).

Biz çalışmamızda, Altavilla ve George'nin çalışmasına dayanarak, ilacı 2 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak, reperfüzyonun hemen başında kullandık.

2 saat 720°'lik torsiyonla testiste zedelenme oluşturduk. Bunu gerek biyokimyasal bir tetkik olan doku MDA incelemesi gerekse histopatolojik ışık mikroskopisiyle tespit ettik.

Çalışmamızda, biyokimyasal olarak serbest oksijen radikallerinin dokuda etkilerini belirleyebilmek için lipid yıkım ürünü olan ve SOR'nin etkilerinin göstergesi olan MDA (Malonildialdehit) çalıştık. Çünkü SOR'nin tespiti, yüksek aktivite ve kısa ömürlerinden dolayı oldukça zor olmaktadır ve MDA'nın daha önce intestinal dokuda artmış serbest oksijen radikallerinin tespiti için iyi bir parametre olduğu bildirilmiştir (141).

Histopatolojik incelemede tyrphostin AG 556 ilaç grubu (grup 3) ile bazal değerler grubu (grup 1) arasında istatistiksel fark oluşmadı, başka bir deyişle ilaç kullandığımız grupta iskemi-reperfüzyon zedelenmesinden korunmuş olan testisler vardı. Ancak MDA'ya bakıldığında aynı tabloyu göremedik, MDA yükselişi tyrphostin AG 556 ilaç grubunda (grup 3) kontrol cerrahi grubuna (grup 2) oldukça yakındı. Sonuç olarak, Testis torsiyon-detorsiyon hasarında doku zedelenmesini tespit etmek için kullandığımız iki parametreden birisi ilacımızın yararlı olduğunu diğeri ise yararlı olmadığını göstermiştir. Testis torsiyonu üzerine yapılmış olan diğer çalışmalarda histopatolojik değerlendirme ve biyokimyasal markırlar arasında böyle bir uyumsuzluk bildirilmemiştir.

Aslında biz bu çalışmada reperfüze dokuda SOR'nin ana kaynağı olan ve yeniden kanlanma ile dokuya bolca gelen nötrofillerin bu gelişini ve etkilerini azaltmayı hedeflemiştik. Ama ışık mikroskopisinde interstisyel alanlarda 4 saatlik reperfüzyon sonunda bile nötrofil akışını görmedik. Ama Turner ve Lysiak 4. saatin sonuna doğru

dokuya nötrofil akışının pik seviyeye ulaştığını ve bunun adezyon moleküllerinin en yüksek seviyede oldukları ana denk geldiğini söylemişlerdir (110, 111).

Bu sonuca bakıldığında, 4 saatlik reperfüzyonla biyokimyasal olarak doku zedelenmesi olduğu tespit edildi, ama bu zedelenme ilaç grubunda bazı testislerde ışık mikroskopisi düzeyinde belirlenemedi. Torsiyon veya reperfüzyon sürelerinin uzun tutulduğu çalışmalarda biyokimyasal olarak tespit edilen doku zedelenmesinin ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz. Bir başka deyişle, ışık mikroskopisinde kötüleşme olmaması bizi yanıltmamalıdır. Doku zedelenmesinin tespitinde daha hassas olan MDA'nın bazal değerler grubu (grup 1) dışındaki grupların hepsinde eşit miktarlarda yükselmesi önemle anımsanmalıdır. Bu düşüncemizi doğrulamak için daha uzun reperfüzyon süreleri kullanılan çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

Cerrahi kontrol grubu (grup 2) ile ilaç grubu (grup 3) arasında interstisyumun histolojik görüntüsünde farklılıklar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam verilmemesi kullandığımız gradeleme skalasından kaynaklanmış olabilir, çünkü Cosentinonun yaptığı sınıflamada ödem ve kanama arasında belirgin bir sınır çizilmemiştir (113,143). Kontrol cerrahi grubu (grup 2) ve tyrphostin AG 556 İlaç grubu (grup 3), DMSO grubu (grup 4) ile karşılaştırıldıklarında DMSO grubunun histopatolojik görüntüsünün daha kötü olduğu ortaya çıktı. Oysa DMSO'nun, yapılan bazı çalışmalarda iskemi-reperfüzyon zedelenmesini önleyebildiği söylenmiştir (140,94).

Bu çalışmada, testis torsiyonun reperfüzyon zedelenmesinde daha önce hiç denenmemiş olan bir tirozin kinaz inhibitörü tirofostin ailesinden tyrphostin AG 556 kullanılmış ve sonuç olarak, tyrphostin AG 556'nın histopatolojik incelemelerde koruyucu olabileceği kanısına varılmıştır. Konunun ve düzeneğin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha uzun reperfüzyon süreli çalışmalarla testis atrofisinin önlenip önlenemeyeceğinin ve farklı doz gruplarıyla hangi dozun daha etkin olduğunun tekrar gözden geçirilmesi gerektiğinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Testis torsiyonu, özellikle neonatal ve adölesan yaş grubunda karşılaşılabilen ve testis atrofisine yol açan acil bir hastalıktır. İnfertilitenin önemli nedenlerinden biridir. Testis torsiyonunda oluşan hasarlanma testis torsiyonunun derecesi ve süresine bağlı olduğu kadar, detorsiyon sonrası meydana gelen iskemi-reperfüzyon dönemiyle de yakından ilgilidir. Testis torsiyonunda torsiyonun süresi ve derecesi değiştirilemez, fakat detorsiyondan sonraki basamağa müdahale mümkündür. Onun için testis hasarlanmasını önlemek için yapılan çalışmalar hep detorsiyondan sonraki dönemde yoğunlaşmıştır. Biz de deneysel çalışmamızda reperfüzyon döneminde artmış olan ve hasarlanmadan sorumlu olan SOR'nin oluşumunu önleyeceğini düşündüğümüz tyrphostin AG 556'nın testis torsiyonunda kullanımı ve sonuçlarını araştırdık.

Çalışmamızda 24 adet erkek Sprague-Dawley cinsi rat kullanarak 4 grup oluşturuldu. İntraperitoneal ketamin (80mg/kg) anestezisi altında cerrahi işlemler yapıldı. Testis torsiyonu sol testisin saat yönünde 720° döndürülmesiyle oluşturuldu. 2 saat torsiyon döneminde, 4 saat reperfüzyon döneminde bekletildi. Grup 1 bazal değerler grubu olup biyokimyasal değerler ve histopatolojik veriler için standart olarak kabul edildi, sadece orşiektomi yapıldı. Grup 2 cerrahi kontrol grubu olup torsiyon detorsiyon yapıldı. Grup 3 tyrphostin AG 556 ilaç grubu olup grup 2'deki işlemlere ek olarak detorsiyondan 5 dakika önce intraperitoneal olarak 2mg/kg dozunda ilaç verildi. Grup 4 plasebo-DMSO grubu olup grup 2'deki işlemlere ek olarak detorsiyondan 5 dakika önce DMSO intraperitoneal olarak verildi. Tüm gruplarda testisler çıkarıldı. Testis torsiyonunda reperfüzyon hasarının önlenmesinde tyrphostin AG 556'nın etkisi biyokimyasal olarak lipid peroksidasyon indeksi olan doku MDA düzeyleri tespit edilerek ve ışık mikroskopisiyle histopatolojik inceleme yapılarak gösterildi.

MDA incelemesinde bazal değerler grubu (grup 1) dışındaki tüm gruplarda yükselme tespit edildi. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Histopatolojik incelemede ilaç grubu (grup 3) ile bazal değerler grubu (grup 1) arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi, ama diğer gruplar

bazal gruptan farklıydı. 2 saat 720° lik testis torsiyonuyla zedelenme oluştuğunu bulduk. Tyrphostin AG 556 grubunda doku MDA'sı düşmemekle birlikte ama histopatolojik değerlendirmede daha iyi bulundu.

Sonuç olarak 2 saat 720°'lik testis torsiyonunun testiste zedelenme oluşturduğunu ve tyrphostin AG 556'nın ışık mikroskopik bulgularının iyi olmasına rağmen biyokimyasal doku zedelenmesinin bir markırı olan MDA'daki yükselmeyi önleyemediği bulundu.. Bundan ötürü tyrphostin AG 556'nın ışık mikroskopisinde tespit edilen yararlı etkisini değerlendirmek için farklı süreli torsiyon ve reperfüzyon çalışmalarında ve farklı doz gruplarında denenmesinin gerekebileceği kanısına varıldı..

SUMMARY

Testes torsion is an emergent condition that is particularly seen in neonatal and adolescence age groups and may lead to testicular atrophy. It is one of the causative factors of infertility.

As well as degree and duration of torsion, the damage in torsion is very closely related to ischemia-reperfusion period arising after detorsion. We may have some strong restrictions to change degree and duration of torsion, however it seems to be possible that we can change the steps after detorsion. Hence, all attempts for improving testicular damage after torsion concentrate on period following detorsion. Here we studied tyrphostin AG 556 thought to inhibit formation of free oxygen radicals increasing in reperfusion period and responsible for damage.

In this study, there were total 24 Sprague-Dawley rats in 4 groups. Surgical procedures were performed under ketamine anesthesia (80 mg/kg) given intraperitoneally. By rotating left testis 720° clockwise, the torsion was achieved. Testes were left 4 hours as torsioned, 4 hours for reperfusion.

Group 1 was basal scale group and used for standardization of biochemical data and histological appearance. They underwent only orchiectomy. Group 2 was operation group and torsion and detorsion were performed. Group 3, given tyrphostin AG 556 intraperitoneal with an amount of 2 mg/kg 5 minutes before detorsion, also had the same surgical procedures as group 2. Group 4, placebo-DMSO group, had intraperitoneal DMSO injection 5 minutes before detorsion. In all groups, orchiectomy was performed.

We studied the effect of tyrphostin AG 556 in limiting testicular damage after detorsion by determining tissue MDA level, an index for lipid peroxidation and examining specimens histologically by light microscopy.

MDA levels were found to be increased for all groups, but group 1. Among other 3 groups there was no statistically significant difference. Histopathologically, group 3 had no statistical difference with group 1. Still other groups were different. We showed that 2 hour 720° testes torsion caused testicular damage. Tyrphostin AG 556 couldn't decrease MDA level. However it led to some protection histologically.

To conclude, we had testicular damage with 2 hour 720° torsion, and with tyrphostin AG 556 we showed histological protection observed by light microscopy. Yet it caused no decrease in MDA level, therefore, we suggest that to evaluate the positive histological effect of tyrphostin AG 556, further experiments including different dose group and duration of torsion and reperfusion, should be done.

7.KAYNAKLAR

1. Rajfer J: Congenital Anomalies of the Testis and Scrotum: Testicular Torsion. (Eds) Walsh, PC, Retik, AB, Stamey, AT, Vaughan, ED: Campbell's Urology, 7th Edition. Vol.2, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company. 1998: 2172-2186.
2. Solakoğlu S, Aytekin Y, Batislam E, Başar MM, Aytekin Y: Ürogenital Sistemin Gelişimi, Erkek Üreme Sisteminin Anatomisi, Histolojisi. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M (Eds): Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi, İstanbul, Acar Matbaacılık, 2004, s.19-61
3. Anafarta K, Baykara M, Baydınç C: Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (Eds): Temel Üroloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 1998, s.1-28
4. Küpeli S: Ürogenital Sistemin Acil Yaklaşım Gerektiren Hastalıkları ve Küçük Cerrahi Girişimler. Yaman LS, Göğüş O, Müftüoğlu YZ, Küpeli S, Anafarta K, Şafak SM, Bedük Y, Arıkan N (Eds): Üroloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 1990, s.547
5. Mc Aninch, JW: Disorders of the Testis, Scrotum and Spermatic cord. (Eds) Tanagho, EA, Mc Aninch, JW. Smith's General Urology, 14 th edition, London, Sydney, Toronto, Mexico, New Delhi, Tokyo, Singapore, Rio De Janerio, New Jersey, Appleton and Lange, 1995, 681-690.
6. Pentyala S, Lee J, Yalamanchili P, Vitkun S, and Khan SA: Testicular Torsion: A Review. Journal of Lower Genital Tract Disease, Vol. 5:38-47, 2001
7. Petorak, İ.: Ürogenital Sistem Embriyolojisi. Medikal Embriyoloji, 2.Baskı, Beta Yayın Basım Dağıtım A.Ş., 1986, 220-223
8. Cilento, BG, Najjar, SS, Atala, A: Cryptorchidism and Testicular Torsion. Ped.Clin.North Amer., 40:1133-1149, 1993
9. Jerkins, GR, Noe, N, Holabaugh, RS: Spermatic cord torsion in the neonate. J.Urol., 129:121-122, 1983
10. Kay, R, Strong, DW, Tank, ES: Bilateral Spermatic Kord Torsion İn The Neonate. J.Urol., 123:293-294, 1980
11. Witterington, R, Jarrell, TD: Torsion of the Spermatic Cord in Adults. J.Urol., 143:62-63, 1990.
12. Watkin NA, Reiger NA, and Moisey CU: Is the conservative management of the acute scrotum justified on clinical grounds?. British Journal of Urology, 78:623-627, 1996
13. Cuckow PM and Frank JD: Torsion of the Testis. BJU International, 86:349-353, 2000
14. Dunne PJ and Loughlin SOB: Testicular Torsion: Time is the Enemy. Aust. N.Z.J. Surgery, 70:441-442, 2000

15. Barada, JH, Weingarten, JL, Cromie, WJ: Testicular Salvage and Age Related Delay in the Presentation of Testicular Torsion. *J.Urol.*, 142: 746-748, 1989
16. Vorstman, B, Rothwell, D: Spermatic Cord Torsion Following Previous Surgical Fixation. *J.Urol.*, 128:823-825, 1982
17. Ryken, TC, Turner, JW, Haynes T: Bilateral Testicular Torsion in a preterm Neonate. *J.Urol.*, 143:102-103, 1990
18. Kogan, SJ, Gill, B, Benneth, B: Human monorchidism: A Clinicopathologic Study of Unilateral Absent Testis in 65 Boys. *J.Urol.*, 135:758-760, 1986.
19. Caesar R, Kaplan G. Incidence of the Bell-Clapper Deformity in an Autopsy Series. *Urology*, 44:114-6, 1994
20. Tulchinsky M, Eggli DF. Scintigraphy of Torsion in Triorchidism. *J. Nuc Med.* 33:1854-56, 1992
21. Witte M, Kim ED, Lipshultz LI. Torsion in a Triorchid Testis. *J.Urol.* 159:1694, 1998
22. Kajbafzadeh AM. Bilateral duplication of undescended testis associated with testicular torsion. *Br J.Urol.*, 78:314-5, 1996
23. Oda H, Sakaguchi K, Kanemura M, Yokayama M. Torsion of a seminoma in an intrascrotal testis. A case report. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 85:1273-5, 1994
24. Harada Y, Fujimoto Y, Takeuchi T, Kuriyama M, Ban Y, Kawada Y. A case of testicular tumor presenting as acute scrotum. *Hinyokika Kyo*, 35:1243-5, 1989
25. Hoshino H, Abe T, Watanabe H, Katsuoka Y, Kawamura N. Correlation between atmospheric temperature and testicular torsion. *Hinyokika Kyo*, 39:1031-3, 1993
26. Schulsinger D, Glassberg K, Strashun A. Intermittent torsion: Association with horizontal lie of the testicle. *J.Urol.* 145:1053-5, 1991
27. Fonkalsrud, EW: Testicular undescend and torsion. *Ped.Clin.North Amer.*, 34-5:1305-1317, 1987.
28. Kadish HA, Bolte RG. Retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion and torsion of testicular appendages. *Pediatrics*, 102:73-6, 1998
29. Cosentino, MJ, Rabinowitz, R, Valvo, JR: The effect of prepubertal spermatic cord torsion on subsequent fertility in rats. *J.Androl.*, 5:93-95, 1984
30. Turner, TT, Howards, SS: Acute experimental testicular torsion: no effect on the contralateral testis. *J.androl.*, 6:65-67; 1985
31. Smith RD. Testicular torsion: time is the enemy (letter). *ANZ J.Surg.*, 72:316, 2002
32. Rampaul MS, Hosking SW. Testicular torsion: Most delay occurs outside hospital. *Ann royal college of surgeons of England*, 80:169-72, 1998
33. Kızılcın, F, Bernay, I, Tanyel, FC, Büyükpamukçu, N, Bekdik, C, Hiçsönmez, A: İpsilateral ve kontralateral testicular blood flow during unilateral testicular torsion by ¹³³Xe clearance technique. *Int.Urol.Nephrol.*, 24:515-517, 1992

34. Klotz, T, Vorreuther, R, Heidenreich, A, Zumbe, J, Engellmann, U: Testicular tissue oxygen pressure. *J.Urol.*, 155:1488-1491, 1996
35. O'Neill, Jr JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG: *Pediatric surgery*. Fifth ed, Mosby, St.Louis, pp 1099-1101, 1998.
36. Başaklar AC: Yenidoğan Cerrahi Hastalıkları. Palme yayıncılık, Ankara, s 399-403, 1994.
37. Greenstein A, Smith-Harrison LI, Wakeley PE, Kololgi S, Salzberg AD, Koontz WW: The effect of polyethylene glycol-superoxide dismutase administration on histological damage following spermatic cord torsion. *J.Urol.* 148:639-641, 1992.
38. Visser AJ and Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU int.*, 92:200-203, 2003
39. Cornell EB and Karthaus HFM. Manual derotation of the twisted spermatic cord. *BJU int.*, 83:672-674, 1999
40. Corbett HJ and Simpson ET. Management of the acute scrotum in children. *ANZ J.Surg.*, 72:226-8, 2002
41. Jefferson RH, Perez LM, Joseph DB. Critical analysis of the clinical presentation of acute scrotum: A 9 year experience at single institution. *J.Urol* 158:1198-200, 1997
42. Anderson J, Williampon R. Testicular torsion in Bristol: A 25 year review. *Br J.Surg.*, 75:988-92, 1988
43. Rewis RL, Roller MD, Parra BL, Cotlar AM. Torsion of an intra-abdominal testis. *Current Surgery*, vol.57, number 5, 2000
44. Mernagy JR, Caco C, Maria JD. Testicular torsion revisited. *Curl. Probl.Diagn. radyo.*, 33:60-73, 2004
45. Sıdhu PS. Clinical and imaging features of testis torsion: Role of Ultrason. *Clinical Radiology*, 54:343-52, 1999
46. Gronski M, Hollmann AS. Acute paediatric scrotum: The role of colour doppler ultrason. *European J.of Radiology*, 26:183-193, 1998
47. Melloul, M, Lask, APD, Manes, A, Mukamel, E: the value of radionuclide scrotal imaging in the diagnosis of acute testicular torsion. *Br. J.Urol.*, 76:628-631, 1995
48. Melekos M, Asbach H, Markou S. Etiology of the acute scrotum with regard to age distribution. *J. Urol.*, 139:1023-5; 1988.
49. Mushtaq İ, Fung M And Glasson MJ. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. *ANZ J.Surg.*, 73:55-8, 2003
50. Leape LL. Testicular Torsion. In : Ashcraft KW (ed). *Pediatric Urology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1990, pp 429-436.
51. Dalens BJ. Regional anaesthesia for children. In: Miller R.D. (ed.). *Anaesthesia*, 5 th. Edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000; ch.44
52. Uner AB. Testicular torsion: Why not cool ischemic tissue? *J.Emerg.Med.*, 14:635-6, 1996

53. Noseworthy J. Testicular torsion. In: Ashcraft KW, Holder TM (Eds). *Pediatric Surgery*. 4th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1993, pp 595-601
54. Frank JD and O'Brain M. Fixation of the testis. *BJU Int.*, 89:331-33, 2002
55. Redman JF, Barthold JS. A technic for atraumatic scrotal pouch orchiopexy in the management of testicular torsion. *J.Urol.*, 154:1511-2, 1995
56. Hamdy FC. Torsion of the testis.: a new technique for fixation. *Hastie Euro.Urology*, 25:338-9, 1994
57. Tryfonas G, Violaki A, Tsikopaulous G. Late postoperative results in male treated for testicular torsion during childhood. *J.Pediatric Surg.*, 29:553-6, 1994
58. Choi SK and Lee YT. The effect of testicular torsion on the contralateral testis in rats; Histologic changes and its reversibility. *Yonsei Medical Journal*, Vol.28, No.3, 1987
59. Nguyen L, Lievano G, Ghosh L, Radhakrishnan J, Fornell L, John E. Effect of unilateral testicular torsion on blood flow and histology of contralateral testes. *Journal of Ped. Surg.*, vol.34, no 5, 1999, pp 680-683
60. Hadziselimović F, Genato R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. *J.Urol*, 1998, 160:1158-60
61. Champe PC. *Biyokimya*, Nobel Kitabevi, Ankara, s.95, 1997
62. Joseph AK, MD. Free radicals, Antioxidants, Aging, Disease. Washington, AAC Press, Vol.5, pp 111-127, 1999
63. Abeş M, Sarıhan H, Değer O, Uydu HA. The effect ATP-MgCl₂ on prevention of reperfusion injury after unilateral testicular torsion. *Eur J Pediatr Surg.*, 11:255-258, 2001
64. Akyazıcı R. Mezenterik iskemi-reperfüzyon travması oluşturulan ratlarda, reperfüzyon döneminde verilen ATP-MgCl₂'nin tedavi değerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Karadeniz Teknik üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Cerr.Anabilim Dalı. Trabzon, s.1-9, 1996
65. Becker EJ, Prillamnn HM, Turner TT. Microvascular blood flow is altered after repair of testicular torsion in the rat. *J Urol.*, 1997, 157:1493-98
66. Lysiak JJ, Nguyen QAT, Turner TT. Testicular vasomotion correlates with interstitial oxygen tensions: Persistence after repair of torsion. *Biol Reprod*, 2000; 63:1383-89
67. Turner TT, Tung KSK, Tomomasa H, Wilson LW. Acute testicular ischemia result in germ cell specific apoptosis in the rat. *Biol reprod.*, 1997, 57:1267-74
68. Lysiak JJ, Turner SD, Turner TT. Molecular pathway of germ cell apoptosis following ischemia reperfusion in the rat testis. *BiolReprod.*, 2000, 63:1475-82
69. Menger MD, Vollmar B. In vivo analysis of microvascular reperfusion injury in striated muscle and skin. *Microsurgery*, 1994, 15:383-89
70. Gute DC, Ishida T, Yarimuzu K, Korthuis RJ. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Moll cell biochem*, 1998, 179:169-187
71. Kelly KJ, Williams WWJ, Colvin RB, Meehan SW, Springer TA, Gutierrez- Ramoz SJ, Barente JW. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J.Clin.Invest*, 97:1056-63, 1996

72. Ley K. Gene targeted mice in leukocyte adhesion research. *Microcirculation*. 2:141-150, 1995
73. Takada M, Nadeau KC, Shaw GD, Marguette KA, Tilney NL. The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia reperfusion injury of the rat kidney: inhibition by a soluble P-selectin ligand. *J clin invest*, 1997, 99:2682-90
74. Singbartly K, Ley K. Protection from ischemia reperfusion induced severe acute renal failure by blocking E-Selectin. *Crit Care Med*, 2000, 28:2507-14
75. Lysiak JJ, Turner SD, Nguyen QAT, Singbartly K, Ley K, Turner T. Essential role of neutrophils in germ cell specific apoptosis following ischemia reperfusion injury of the Mouse testis. *Biol of repro*, 2001, 65:718-725
76. Fasbender K, Kaptur S, Becker B, Groschl J, Hennerici M. Adhesion molecules in tissue injury: kinetics of expression and shedding and associated with cytokine release in humans. *Clin immunol immunopathol*, 1998, 89:54-60
77. Carre PC, Mortenson RL, King TE, Noble PW, Sable CL, Ridges DWH. Increased expression of the interleukin-8 gene by the alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *J clin invest*, 1991, 88:1802-10
78. Nes WD, Lukyanenko Yo, Jia ZH, Quideau S, Howald WN, Thomas K, West RR, Hutson JC. Identification of the lipophilic factor produced by macrophages that stimulates steroidogenesis. *Endocrinology*, 2000, 141:953-58
79. Levitzki A. Protein tyrosine kinase inhibitors as a novel therapeutic agents. *Pharmacol.Ther.* Vol.82, pp. 231-9, 1999
80. Gazit A, Osherov N, Gilon C, Levitzki A. Tyrophostins. 6.Dimeric benzylmalanonitrile tyrphostins: Potent inhibitors of EGF receptor tyrosine kinase in vitro. *J med chem.*, 1996, 39:4905-11
81. Brenner T, Parodasu E, Soffer D, Sicsic C, Gazit A, Levitzki A. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by Tyrophostin AG-556. *Experimental Neurol.*, 1998, 154:489-98
82. Vanichkin, A, M Patya, Gazit, A Levitzki, A Novogrodsky. Late administration of a lipophilic tyrosine kinase inhibitor prevents lipopolysaccharide and E.coli induced lethal toxicity. *J infect disease*. 1996, 173:927-33
83. Novogrodsky, A, A Vanichkin, M Patya, A Gazit, N Osherov, A Levitzki. Prevention of LPS-induced lethal toxicity by tyrosine kinase blockers. *Science*, 1994, 264:1319-22
84. Alhan E, Çiçek R, Erçin C, Örem A, Vanizor B, Cinel A. Effect of the tyrosine kinase inhibitor Tyrphostin AG 556 on acute necrotising pancreatitis in rats. *Eur J surg*, 2002, 168:557-62
85. Dong ZX, Fidler IJ. Tyrosine phosphorylation of mitogen activated protein kinases is necessary for activation of murine macrophages by natural and systemic bacterial products. *J Exp Med*, 1993, 177:1071-77
86. Sevransky JE, Shaked G, Novogrodsky A. Tyrophostin AG 556 improves survival and reduces multiorgan failure in canine E. Coli peritonitis. *J Clin Invest*, 1997, 99:1966-73

87. Koj A. Initiation of acute phase response and syntesis of cytokines. *Biochem biophys acta*, 1996, 1317:84-94
88. Raeder EM, Mansfield PJ, Hinksovska-Galcheva V. Sphingosine blocks human polymorphonuclear leucocyte phagocytosis through inhibition of mitogen-activated protein kinase activation. *Blood*, 1999, 93:686-93
89. Brenner, T, S Brocke, F Szafer, R Sobel, JF Parkinson , D Perez, L Steinmann. İnhibition of nitric oxide synthase for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J.immunol*,1, 1997, 158:2940-46
90. Kelly, SA, PJ Goldshmidt-Clemont, EE Milike, T Arai, EH Smith, GB Bulkey. Protein tyrosine phosphorylation mediates TNF-induced endothelial-neutrophil adhesion in vitro. *AM J Physiol.*, 1998, 274:513-519
91. Erden M. Serbest radikaller. *T. Klin. Tıp Bilimleri*, 12:201-207, 1992
92. Zamboni, WA oth, AC, Russel, RC, Graham, B, Suchy, H, Kucan, JO. Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconst. Surg.* 91:1110-1123, 1993
93. Sarpkaya AÖ. Deneysel olarak böbrek iskemi-reperfüzyon travması oluşturulan tavşanlarda ATP MgCl₂'ün lipid peroksidasyonuna etkisi ve tedavi değerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı. Trabzon*, s.1-2, 1996
94. Phillis JW, Estevez AY, O'Regan MH. Protective effects of the free radical scavengers, dimethyl sulfoxide and ethanol, in cerebral ischemia in gerbils. *Neuroscience Letters*, 1998, 244:109-111
95. İto K, Ozasa H, Horikawa S. Edovaran protect againts lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rat. *Free radical biol&med.*, 2005, 38:369-74
96. Owczarek KB, Steplewska-Mazur, Krason M, Bohosiewicz J, Kosnutzki T, Zarbe WG. The evalution of the protective action of antioxidants on small intestine of rabbits experimentally injured by ischemia and reperfusion. *J of ped surg.*, 2004, vol 39, no 8, pp.1226-29
97. Sözmen EY. Radikal kavramı ve oksijen radikalleri. (eds) Onat T., Emerk K., Sözmen E.Y. *İnsan biyokimyası. Palme yayıncılık, Ankara*, 2002, s.666-674
98. Nussbaum Blask AR, Bulas D, Shalaby-Rana E, Rushton G, Shao C, Majd M. Color doppler sonography and scintigraphy of the testis: A prospective, comperative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatric Emergency Care*, 2002, Vol.18, No.2, 68-71
99. Usul H, Çakır E, Çobanoğlu Ü, Alver A, Peksoylu B, Topbaş M, Baykal S. The effects of Tyrphostin AG 556 on experimental spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Surg Neurol* 2004,61:45-54
100. Altavilla D, Sguadrino F, Campo GM, Saitta A, Sguatrino G, Quartarone C, Deodato B, Arlotta M, Ferlito M, Minutoli L, Tringali M, Urna G, Sardella A, Caputi AP. The reduction of myocardial damage and leucocyte polymorphonuclear accumulation following coronary artery occlusion by the tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG 556. *Life Sciences*, 2000, 67:2615-2629

101. George J, Biner S, Keren P, Barshack I, Goldberg I, Sherez J, Levitzki A, Keren G and Roth A. Tyrphostin AG 556 reduces myocardial infarct size and improves cardiac performance in the rat. *Experimental and Molecular Pathology*, 74:314-318, 2003
102. George J, Barshack I, Goldberg I, Keren P, Gazit A, Levitzki A, Keren G and Roth A. The effect of early and late treatment with the tyrphostin AG 556 on the progression of experimental autoimmune myocarditis. *Experimental and Molecular Pathology*. 2004;76:234-241
103. Power ER, Scanlon R, Kay EW, Creagh TA, Bouchier-Hayes DJ. Long-term protective effects of hypothermia on reperfusion injury post-testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol*, 37:456-60, 2003
104. Shiraishi K, Naito K, and Yoshida KI. Inhibition of calpain but not caspase protects the testis against injury after experimental testicular torsion of rat. *Biology of reproduction*, 63:1538-48, 2000.
105. Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Inter.*, 92:200-203, 2003
106. Kraup T. The testis after torsion. *Br J Urol.*, 50:43-46, 1978
107. Blank ML, O'Neill PO, Steigman CK, Cobb LM, Wilde RA, Havenstein PJ. Reperfusion injury following testicular torsion and detorsion in prepubertal rats. *Urol Res.*, 21:389-93, 1993
108. Kallerhoff M, Gross AJ, Botefur IC, Zoller G, Weidner V, Holstein AF. The influence of temperature on changes in pH, lactate and morphology during testicular ischemia. *Br J Urol.*, 78:440-45, 1996
109. Prillman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol.*, 157:340-5, 1997
110. Turner TT, Tung KSK, Tomomasa H, and Wilson LW. Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biology of Reproduction*, 57:1267-74, 1997
111. Lysiak JJ, Nguyen QA, Kirby JL. Ischemia reperfusion of the murine testis stimulates the expression of proinflammatory cytokines and activation of c-jun-N-terminal kinase in a pathway to E-selectin expression. *Biol Reproduction*, 69:202-210, 2003
112. Koji T, Hishikawa Y, Ando H, Nakanishi Y, and Kobayashi N. Expression of Fas and Fas ligand in normal and ischemia-reperfusion testes: Involvement of Fas system in the induction of germ cell apoptosis in the damaged of mouse testes. *Biol Reproduction*, 64:946-54, 2001
113. Ozturk H, Buyukbayram H, Ozdemir E, Ketani A, Gurel A, Onen A, and Otçu S. The effects of nitric oxide on the expression of cell adhesion molecules (ICAM-1, UEA-1, and Tenascin) in rats with unilateral testicular torsion. *J of Ped Surg.*, Vol. 38, No.11, 2003, pp 1621-1627
114. Lievano G, Nguyen L, Radhakrishnan J. New animal model to evaluate testicular blood flow during testicular torsion. *J Pediatr Surg.*, 34:1004-1006, 1999
115. Akgür FM, Kiliç K, Tanyel FC. Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. *Urology*, 44:413-18, 1994

116. Prabal KC, Nimesh SAP, Espen OK, Paul AJB, Keith NS, domenico B, Salvatore C, Helder MF, and Thiermann C. The tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG 126 reduces renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *Kidney Int.*, Vol. 64, Issue 5, pp1605, 2003
117. Cursio R, Flippa N, Miele C, Colosetti P, Auburger P, Van Obberghen E, and Gugenheim J. Fas ligand expression following normothermic liver ischemia-reperfusion. *J of Surg Research*, 2005, 48:1-5
118. Hashimoto N, Takeyoshi I, Tsutsumi H, Sunose Y, Tokumine M, Totsuka O, Ohwada S, Matsumoto K, and Morushita Y. Effects of a bradykinin b₂ reseptor antagonist on ischemia-reperfusion injury in a canine lung transplantation model. *J Of Heart And Lung Trans.*, Vol 23, Number 5, 606-13, 2004
119. Ege E, İlhan A, Gurel A, Akyol O, and Ozen S. Erdostein ameliorates neurological outcome and oxidative stress due to ischemia-reperfusion injury in rabbit spinal cord. *Eur Vasc Endovasc Surg.*, 28:379-86, 2004
120. Celik O, Turkoz Y, Hascalik S, Hascalik M, Cıgremis Y, Mizrak B, Yologu S. The protective effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in a rat ovary. *Eur J Of Obs.&Gynecol. And Rep. Biol.*, 117:183-88, 2004
121. Savaş M. Çağrı. Tek taraflı testis torsiyonu ve detorsiyonu sonrasında her iki testiste reperfüzyon hasarına ve kan akımına pentoksifilin'in etkisi. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı. Ankara, 1996
122. Dağdödüren L. Deneysel testis torsiyonunda iskemi-reperfüzyon hasarına allopurinol ve melatonin'in etkileri. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı. Konya, 1998
123. Özokutan BH. Testis torsiyonundaki iskemi-reperfüzyon hasarında nitrik oksit'in rolü. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı. Kayseri, 1998.
124. Kılınç E. Hiperbarik oksijen tedavisinin deneysel testis torsiyonu sonrası oluşan iskemi-reperfüzyon injürüsünü önlemedeki rolünün değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji servis Şefliği. İstanbul, 2000
125. Hatiboğlu MC. Nitrik oksit'in testis iskemi-reperfüzyon hasarına etkileri. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı. Ankara, 1997
126. Becker EJ, Turner TT. Endocrine and exocrine effects of testicular torsion in the prepubertal and adult rat. *J Androl*, 16:342-51, 1995
127. Tryfonas G, Violaki A, Tsikopoulos G. Late postoperative result in males treated for testicular torsion during childhood. *J Pediatr Surg.*, 29:553-6, 1994
128. Can C, Töre F, Tunçel N, Uysal O, Gürer F, Ak D, and Tunçel M. Protective effect of vasoactive intestinal peptide on testicular torsion-detorsion injury: Association with heparin-containing mast cells. *Urology*, 63:195-200, 2004
129. Bozlu M, Coşkun B, Çayan S, Acar D, Aktaş S, Ulusoy E, And Akbay E. Inhibition of poly(Adenosine diphosphate-ribose) polymerase decreases long term histologic damage in testicular ischemia-reperfusion injury. *Urology*, 63:791-795, 2004

130. Ünsal A, Devrim E, Guven C, Eroğlu M, Durak İ, Bozoklu A, Balbay MD. Propofol attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion. *Word J Urol.*, 22:461-65, 2004
131. Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular fuction after acute experimental torsion. *J Urol.*, 157:340-45, 1997
132. Akgür FM, Kiliç K, Aktuğ T. The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol*, 151:1715-17, 1994
133. Romeo C, Antonuccio P, Esposito M, Marini H, İmpellizzeri P, Turiaco N, Altavilla D, Bitto A, Zucharello B, Sguatrito F. Raxofelast, a hydrophilic vitamin e-like antioksidant, reduces testicular ischemia-reperfusion injury. *Urol Res*, 32:367-71, 2004
134. Özkan KU, Boran Ç, Kiliç M, garipardıç M, and Kurutaş EB. The effect of zinc aspartate pretreatment on ischemia-reperfusion injury and early changes of blood and tissue antioxidant enzyme activities after unilateral testicular torsion-detorsion. *J Of Ped Surg.*, Vol.39, No.1, 2004, pp.91-95
135. Işık O. Tek taraflı testis torsiyonunda N-Asetil Sistein'in rolü. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Trabzon, 2004
136. Uğuralp S, Karabulut AB, Mizrak B, Kaymaz F, Kiziltay A, Hasirci N. The effect of sustained and local administration of epidermal growth on improving bilateral testicular tissue after torsion. *Urol res*, 32:323-331, 2004
137. Greenstein A, Schreiber L, And Matzkın H. The effect of methylene blue on histological damage after spermatic cord torsion in a rat model. *BJU int*, 88:90-92, 2001
138. Silvio S, Salvatore S, Gianmarco S, Gianluca DA, Valentina P, Anna T, Emanuele B. Hyperbaric oxygen therapy effect in ischemia reperfusion damage on rat testes. *Europ Urol Supl* 1, No.1, pp183, 2002
139. Acar D, Tuckıran A, Aktaş S, Bozlu M, Coşkun B, Çayan S, Akbay E. The effect of trapidil on long term histological damage in ischemia reperfusion injury of the testes. *Europ Urol Supl* 3, No.2, pp136, 2004
140. Sahin M, Avşar FM, Özel H, Topaloğlu S, Yılmaz B, Pasaoglu H, Avunduk MC, Erikoglu M, and Hengirmen S. The effects of dimetyl sulfoxide on liver damage caused by ischemia-reperfusion. *Transplantation Proceeding* 36:2590-92, 2004
141. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*, 72:65-83, 1992
142. Jarrar D, Wang P, Song GY, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Inhibition of tyrosine kinase signaling after trauma-hemorrhage: A novel approach improving organ function and decreasing susceptibility to subsequent sepsis. *Annals of surgery*, Vol.231, No.3, 399-407, 2000
143. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinovitz R. Histopathology of prepubertal rat testes subjected to varios durations of spermatic cord torsions. *J Androl*, 7:23-31, 1986