

Deneysel testiküler torsiyon modelinde N-asetilsistein doku hasarını önlemede rol oynayabilir mi?

Can n-acetylcysteine play a role on preventing tissue damage on experimental testicular torsion

Çağatay Yalçın Aydın^{*}, Mehmet Pul, Mustafa İnan, Selçuk Bilgi, Erol Çakır

Çocuk Cerrahisi Kliniği (Dr. Ç. Y. Aydın), S. B. Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-16260 Bursa, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı (Prof. Dr. M. Pul, Doç. Dr. M. İnan), Biyokimya Anabilim Dalı (Prof. Dr. E. Çakır), Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-22030 Edirne, Patoloji Anabilim Dalı (Prof. Dr. S. Bilgi), Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-34848 İstanbul

Özet

Amaç. Testis torsiyonu, iskemi reperfüzyon hasarı formunda önemli bir akut skrotum nedenidir. Başarılı ve erken bir detorsiyon yöntemi ile morbidite azaltılabilir. Bu çalışmada deneysel tek taraflı testis torsiyonu ve detorsiyonu modelinde N-asetilsistein'in her iki testise olan etkisinin araştırılması amaçlandı. **Yöntem.** Çalışmada 32 adet prepubertal erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar malondialdehid düzeyi ve histopatolojik hasar araştırılmak üzere kontrol, torsiyon, detorsiyon ve detorsiyon/N-asetilsistein gruplarına ayrıldı. Kontrol grubunda yer alan deneklere torsiyon işlemi uygulanmadan testisleri alındı. Diğer gruplardaki deneklerin sağ testislerine dörder saatlik torsiyon işlemi uygulandı. Detorsiyon/N-asetilsistein grubunda detorsiyondan 15 dk önce intravenöz N-asetilsistein verildi. Detorsiyon ve detorsiyon/N-asetilsistein gruplarında reperfüzyon sonrası dört saat daha beklendi. Deney sonunda tüm gruplarda her iki testis de çıkarılarak malondialdehid düzeyleri çalışıldı ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Malondialdehid sonuçları Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testleriyle değerlendirildi. Farkın p için 0,05'den küçük olduğu değerler anlamlı kabul edildi. **Bulgular.** Her iki testise ait malondialdehid düzeyleri tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu ($p<0,05$). Detorsiyon/N-asetilsistein grubu ile detorsiyon grubu arasında her iki testis dokusuna ait malondialdehid düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İşlem sonrasında kontrol grubu dışındaki tüm grupların torsiyone testislerinde interstisyel hemoraji ile seminifer tübül yapılarında düzensizlik gözlemlendi. Karşı tarafta interstisyel ödem ve bazı olgularda germ hücrelerinin dökülmesi dışında normal histoloji izlendi. **Sonuç.** Sonuç olarak oluşturduğumuz deneysel testis torsiyonu modelinde detorsiyondan önce intravenöz N-asetilsistein uygulamasının her iki testiste malondialdehid düzeyleri ve histopatolojik hasar üzerinde bir etkisinin olmadığı saptandı.

Anahtar sözcükler: Testis torsiyonu, iskemi-reperfüzyon hasarı, N-asetilsistein

Abstract

Aim. Testicular torsion, which is in the form of ischemia-reperfusion, is an important cause of acute scrotum. The morbidity could be decreased by an early and successful detorsion procedure. The aim of this study was to determine the effects of N-acetylcysteine on both testes in experimental rat model of unilateral testicular torsion and detorsion. **Method.** In this study, 32 prepubertal male albino Wistar rats were used. The rats were divided into four groups as control, torsion, detorsion and detorsion/N-acetylcysteine in order to determine the malondialdehyde level and histopathological damage. Rats in the control group were killed after the testes were removed without torsion. Right testes of the rats underwent four hours of torsion in other groups. N-acetylcysteine was injected intravenously 15 min before the detorsion in detorsion/N-acetylcysteine group. Reperfusion was continued for four hours after detorsion in detorsion and detorsion/N-acetylcysteine groups. **Results.** At the end of the experiment, both testes were studied for their malondialdehyde levels and histopathological evaluations in all groups. The malondialdehyde results were compared using the Kruskal-Wallis analysis of variance and Mann Whitney U-tests with $p<0.05$ considered to be significant. In all groups, malondialdehyde levels of both testes were found to be higher than those in the control group ($p<0.05$). There was no

significant difference between detorsion/N-acetylcysteine and detorsion groups in malondialdehyde levels on both sides ($p<0.05$). After the procedure, interstitial hemorrhage and irregularity in tubule structures were observed on ipsilateral side in all groups apart from the control group. However, on the contralateral side, there were no significant histopathological differences except interstitial edema and a few germ cell desquamations in some cases. **Conclusion.** In conclusion, intravenous N-acetylcysteine administration before the detorsion in the model of experimental testicular torsion has no effect on the histopathological damage and malondialdehyde level.

Keywords: Testicular torsion, ischemia-reperfusion injury, N-acetylcysteine

Geliş tarihi/Received: May 10, 2012; **Kabul tarihi/Accepted:** October 12, 2012

***İletişim adresi:**

Dr. Çağatay Yalçın Aydın, Çocuk Cerrahisi Kliniği, S. B. Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-16260 Bursa. E-posta: caga00@yahoo.com

Giriş

Testis torsiyonu, çocukluk çağında akut skrotuma yol açan önemli sebeplerden biridir. Spermatik kordun kendi eksenini etrafında dönmesine bağlı olarak, testis ve eklentilerinin kan akımının engellenmesi olarak tanımlanır [1]. Testis torsiyonu iskemik hasar, detorsiyon ise reperfüzyon hasarı oluşturarak dokuda yapısal ve biyokimyasal bir takım değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Çalışmalar dokudaki iskemi-reperfüzyon hasarından serbest oksijen radikallerinin sorumlu olduğunu göstermiştir [2]. Serbest oksijen radikalleri (SOR) organizmada dokunun yapı elemanlarını bozarak zararlı etkilere yol açabilir. Birçok organ ve dokuda iskemi-reperfüzyon hasarının etkileri ortaya konularak antioksidan tedavi ile bu etkilerin azaltılabildiği bildirilmiştir [3]. Hücrede serbest radikalleri uzaklaştırmak için çok sayıda antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Serbest radikaller durağan değildirler. Genellikle kendiliğinden güçlerini kaybederler. Ayrıca birçok enzimatik ve nonenzimatik sistem serbest radikallerin inaktivasyonuna neden olur. Çoğu hücrede bulunan süperoksid dismutazların (SOD) katalitik etkisiyle radikallerin kaybı belirgin olarak hızlanır. Glutasyon peroksidaz gibi enzimler serbest radikallere karşı koruyucudur. Peroksizomlarda bulunan katalaz hidrojen peroksidi enzimatik olarak parçalar. Ayrıca sistein, glutasyon, seruloplazmin gibi sülfidril ile A, C ve E vitaminleri serbest radikallerin oluşumunu engelleyen ya da onları inaktive eden endojen ve eksojen antioksidanlardır [2, 4]. Glutasyon prekürsörü ve analogu olan N-asetilsistein (NAS) mukolitik etkisiyle çeşitli solunum yolu hastalıklarının ve kistik fibrozisin, immünmodülatör olarak AIDS'in tedavisinde, ayrıca oksidatif stres kaynaklı durumlarda, sepsiste ve bazı intoksikasyonların iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yapısında sülfür grubu bulunan NAS'ın antioksidan özelliği olduğu da ileri sürülmektedir [5]. NAS enzimatik olmayan bir biçimde serbest radikalleri bağlayarak ya da indirgeyerek ortadan kaldırır. N-asetilsistein tıpkı diğer tioller gibi hidroksil radikalini de başarıyla temizler [6, 7].

Gereç ve yöntem

Araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 14.06.2002 tarih ve 08 sayılı oturumunda alınan karar doğrultusunda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından planlandı ve uygulandı. Çalışmanın deney aşaması Ekim 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada bu birimde üretilen prepubertal, 26-30 günlük ve 70-100 g ağırlığında Wistar-Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Denekler $22\pm 1^\circ\text{C}$ ısıda, 12 saat karartılıp 12 saat aydınlatılan ve %50-60 oranında nemlendirilen bir ortamda tutuldular. Deney gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ile şehir içme suyu kullanıldı. Giderler için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında destek sağlandı (TÜBAP no: 547). Çalışma sonunda çıkartılan dokular histopatolojik ve biyokimyasal parametreler açısından incelendi.

Hazırlık, anestezi ve cerrahi işlemler

Cerrahi girişim öncesi deneklere 5-10 mg/kg dozunda xylazin (Rompun, Bayer-İstanbul) ve 50-70 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak genel anestezi sağlandı. Skrotum derisine %10'luk povidon iyot çözeltisi ile temizlik yapıldı. Deneklere skrotum orta hat üzerinde, iki cm uzunluğunda vertikal cilt ve cilt altı kesisi uygulandı. Skrotal boşlukta sağ testis tunika vaginalis ve spermatik kord ile birlikte gubernakulumdan künt disseksiyonla ayrılarak dışarıya alındı. Her işlem sonrasında testis dokusu skrotuma yerleştirilirken insizyon ılık ve ıslak gaz kompres ile kapatıldı.

Değerlendirme ve istatistik analiz

Histopatolojik inceleme için ayrılan doku parçaları %10'luk formaldehit çözeltisi içerisinde fikse edildi. Tespit sonrası takip işlemleri yapılan örnekler parafinle bloklandı. Kalınlığı dört mikron olan standart kesitler Hematoksilen-Eosin (HE) ile boyanarak mikroskopik inceleme için hazırlandı. Tüm preparatlar aynı patoloji uzmanınca, Cosentino ve ark. [8] tarafından 1986'da yapılan sınıflamaya uygun olarak ışık mikroskopunda (Nikon E600-Japonya) incelendi (Tablo 1). Elde edilen veriler önceden hazırlanan bir forma işlendi. Biyokimyasal değerlendirme için lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehid (MDA) düzeyi araştırıldı. Bunun için çıkartılan testisler enine iki parçaya ayrıldı. Ağırlıkları 0,10-0,22 g olan doku parçaları serum fizyolojik ile birkaç kere yıkanıp kurutma kağıdı ile iyice kurutulduktan sonra ependorff tüplerine konularak inceleme gününe kadar -85°C de saklandı. Tüm örneklemeler sona erdiğinde dokular dondurucudan alınıp çözülmesi beklendikten sonra otomatik doku homojenizatörü (Heidolph DIAX900-Almanya) ile homojenize edildi. Doku MDA düzeyi 1979 yılında Ohkawa ve ark. [9], tarafından tanımlanan yöntemle çalışıldı. Sonuçlar spektrofotometrede (Shimadzu UV1208-Japonya) nmol/ml/g protein olarak okunup önceden hazırlanan veri formuna işlendi. Verilerin değerlendirilmesi S0064 Minitab Release 13 (lisans numarası wcp 1331.00197) programı ile yapıldı. Biyokimyasal sonuçlar gruplar arasında Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Fark, p değeri 0,05'den küçük olduğunda anlamlı kabul edildi. Anlamlı fark bulunan gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Gruplar

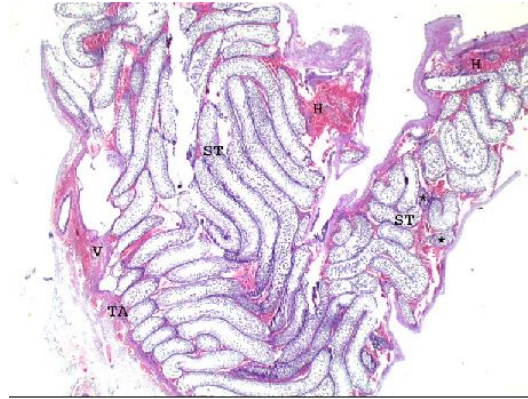
İlk grup kontrol (K) grubuydu. Grupta beş denek yer alıyordu. Deneklere yukarıda bahsedilen cerrahi işlemler sonrasında bilateral orşiektomi uygulandı. İkinci grup dokuz denekten oluşan torsiyon: iskemi (I) grubuydu. Bu gruptaki deneklerin sağ testisleri kord elemanlarıyla birlikte saat yönünde olacak şekilde 720° döndürülerek deneysel ekstrasvajinal testis torsiyonu modeli oluşturuldu. Torsiyone testis 6/0 propilen dikişlerle iki yerden skrotum iç yüzüne tespit edildi. Dört saatlik torsiyon süresi sonunda insizyon açılarak bilateral orşiektomi uygulandı. Üçüncü grup dokuz deneğin yer aldığı iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulan: detorsiyon (IR) grubuydu. Bu gruptaki deneklerin sağ testisleri kord elemanlarıyla birlikte saat yönünde olacak şekilde 720° döndürülerek deneysel ekstrasvajinal testis torsiyonu modeli oluşturuldu. Torsiyone testis 6/0 propilen dikişlerle skrotum iç yüzüne tespit edildi. Dört saatlik torsiyon süresi sonunda detorsiyon gerçekleştirildi. Testis yeniden skrotum içine yerleştirildi ve dört saatlik reperfüzyon sonucunda deneklere bilateral orşiektomi yapıldı. Dördüncü grup iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulup NAS uygulaması yapılan: detorsiyon/N-asetilsistein (A) grubuydu. Bu gruptaki dokuz denekte IR grubundan farklı olarak detorsiyon öncesi ilaç uygulaması yapıldı. Deneklerin kuyruk veninden 100 mg/kg dozunda N-asetilsistein (Asist, Bilim-İstanbul) dört saatlik torsiyon süresi sona ermeden 15 dakika önce uygulandı. Daha sonra detorsiyon gerçekleştirildi. Testis tekrar skrotum içine yerleştirildi. Bu işlemden dört saat sonra deneklere bilateral orşiektomi uygulandı. Deneyin her bir basamağında hayvanın acı çekmesinin engellenmesi genel anestezi ile sağlandı.

Bulgular

Tek taraflı testis torsiyonu uygulanan gruplarda her iki testis doku MDA düzeyleri yükselmiştir (Tablo 2). Bu durum her iki testiste de işlem sonrası serbest radikallerin oluştuğunu ve MDA'nın iskemi reperfüzyon hasarının iyi bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur. Torsiyon işlemi uygulanan üç grupta, ipsilateral testis doku MDA değerlerindeki artışın kontrol değerinin üç-dört katı kadar olduğu ($p<0,05$), karşı testise ait MDA değerlerinin de tüm gruplarda kontrol grubu ile kıyaslandığında yine anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu sonuç testis torsiyonunda karşı testis doku hasarını biyokimyasal açıdan ortaya koyması bakımından önemlidir (Şekil 1 ve 2).

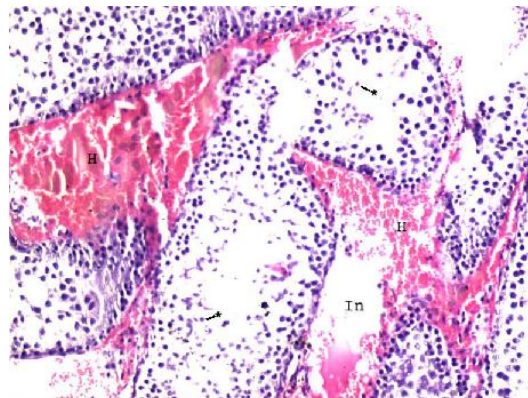
Histopatolojik değerlendirme için kesitler Hematoksilen-Eosin (HE) ile boyanarak hazırlandı. Tüm preparatlar aynı patoloji uzmanınca, Cosentino ve ark. [8] tarafından 1986'da yapılan sınıflamaya uygun olarak ışık mikroskopunda (Nikon E600-Japonya) incelendi (Tablo 1).

Bu çalışmada özellikle torsiyona uğrayan testislerin seminifer tübül ve interstisyum yapılarında hasarlanma görülmüştür (Resim 1 ve 2). Buna karşın karşı testiste anlamlı histopatolojik bir değişim oluşmamıştır (Resim 3). Bu bulgu reperfüzyon süresinin kısalığına ya da değişimlerin ışık mikroskopisinde görülemeyecek düzeyde olmasına bağlanabilir. Oluşturduğumuz deneysel testis torsiyonu modelinde testis dokusu hasarlanması üzerindeyse NAS'ın olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmamıştır.



Resim 1. Evre üç testis hasarında seminifer tübül ve interstisyum yapıları görülmekte.

ST: Seminifer tübüller, TA: Tunika albuginea, H: İnterstisyel hemoraji, V: Vasküler yapı.
*: Hasarlanmış seminifer tübül yapıları (HE, X12).

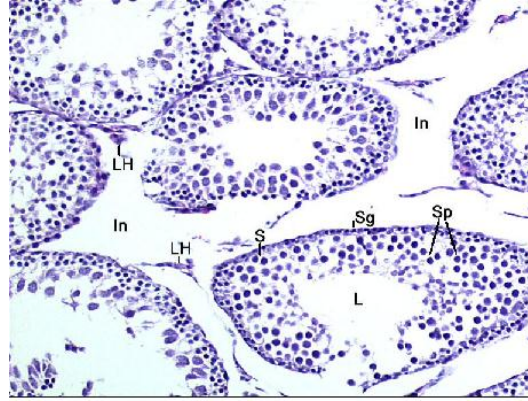


Resim 2. Belirgin interstisyel hemoraji ile daha fazla sayıda germ hücrelerinin lümen içine döküldüğü evre üç testis hasarı görülmekte.

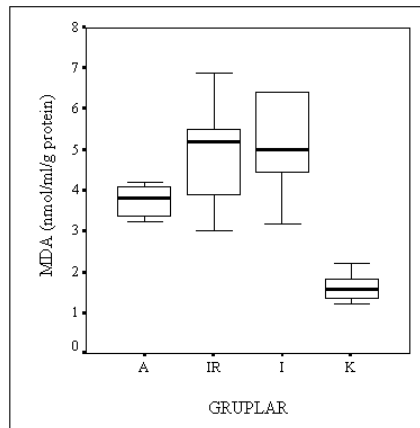
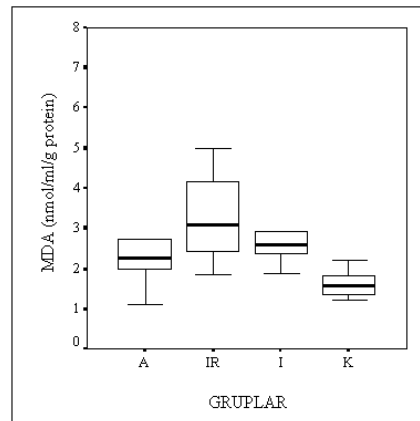
In: İnterstisyum, H: İnterstisyel hemoraji. *: Piknotik nüveli germ hücreleri (HE, X100).

Tablo 1. Histopatolojik değerlendirme.

Evre	Bulgu
1	Düzenli sıralı germ hücreleri ile birlikte normal testis dokusu
2	Daha az düzenli germ hücreleri, düzensiz yaklaşmış seminifer tübüller
3	Düzensiz germ hücreleri, küçülmüş piknotik çekirdek, sınırları bozulmuş seminifer tübüller
4	Düzensiz, koagülasyon nekrozu oluşmuş germ hücreleri ile dolu seminifer tübüller

**Resim 3. Sol testiste normal testis histolojisi görülmektedir.**

Sp: Spermatozoid, L: Lümen, Sg: Spermatogonia, LH: Leydig hücresi, S: Sertoli hücresi, In: İnteristiyum (HE, X100).

**Şekil 1. Sağ testise ait malondialdehid değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.****Şekil 2. Sol testise ait malondialdehid değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.**

Tablo 2. Gruplara ait malondialdehid değerleri.

Grup	MDA	
	Sağ testis	Sol testis
A-Ortanca	3,81	2,248
Minimum	3,215	1,113
Maksimum	6,911	4,750
Ortalama±standart hata	4,05±0,37	2,62±0,38
IR-Ortanca	5,194	3,074
Minimum	3,007	1,863
Maksimum	6,883	5,009
Ortalama±standart hata	4,90±0,41	3,29±0,38
I-Ortanca	5,009	2,575
Minimum	3,186	1,885
Maksimum	13,766	5,014
Ortalama±standart hata	6,42±1,18	2,92±0,31
K-Ortanca	1,55100	
Minimum	1,226	
Maksimum	2,229	
Ortalama±standart hata	1,62±0,10	

Tartışma

Skrotumda ani başlayan ağrı ve şişlik ile acil servise başvuran her erkek çocuğunda testis torsiyonu akla getirilmelidir. Testis torsiyonu doku hipoksisine, bu ise germinal hücre nekrozu ile fertilitede azalma ya da infertiliteye neden olur [10]. Bulguların ortaya çıkması sonrasında ilk 12 saat içinde tedavi edilmeyen olgularda testisin kaybı söz konusudur [11]. Deneysel çalışmalarda arteriyel tıkanıkta iki saat, venöz tıkanıklıkta ise altı saat içinde testis nekrozu geliştiği gösterilmiştir [10]. Ayrıca tek taraflı testis torsiyonu sonrası karşı testiste de ciddi hasarlanma olduğu bilinmektedir [12]. Testisin kurtarımında kritik zaman ilk altı saat olarak verilmektedir [13]. Altı saat içinde detorsiyon uygulanabilen testislerin %85-97'si kurtarılabilmektedir [14].

Testis torsiyonunda karşı testis hasarı hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu konudaki en yaygın teori iskemi-reperfüzyon teorisidir. Testis torsiyonu sırasında ilk hasar iskemi ve doku hipoksisine bağlı olarak gelişir. Bu süreçte önce iskemik dokularda akut dönemde görülen vasküler yanıt gerçekleşir. Damar geçirgenliği artar ve buna paralel ekstrasvazasyon ile ödem belirginleşir. İskemik dokuda oksidatif metabolizma yerini hipoksik metabolizmaya bırakır. Testiste hasar oluşumu diğer organlar gibi sadece iskeminin uzunluğuna bağlı değildir. Reperfüzyon süresi de hasarda önemli rol oynar. Zaten asıl tartışma ve ilgi konusu da detorsiyonu takiben oluşan hasardır. Saba ve ark. [15] reperfüzyon süresinin karşı taraf dokunun hasarlanmasının göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda da dokulardaki hasarın reperfüzyon süresiyle doğru orantılı olduğu saptanmıştır [16-18].

Tek taraflı testis torsiyonu sonrası her iki testiküler arterde azalan kan akımının uzun dönem sonuçları testis fonksiyonu ve fertilitiyi etkilemektedir [19, 20]. Nagler [21], Saba [15], Tanyel [22], Cerasara [23] ve Krarup [24] karşı testisin tek taraflı testis torsiyonundan etkilendiğini, buna karşın Becker ile Turner [25], Turner [26], Akgür [27, 28] ve Gürdal [29] ise bu işlemin karşı testiste bir değişime yol açmadığını belirtmişlerdir. Hatta Turner karşı testiste görülen hasarın ancak skrotumdan yapılan cerrahi sonucu skrotal ödem ve inflamasyona sekonder bir artefakt olabileceğini belirtmiştir. Cosentino ve ark. [8] ise değişik süreler için uygulanan deneysel testis torsiyonu modelinde, torsiyon süresi ne olursa olsun detorsiyondan altı hafta sonrasında testiste ciddi dejenerasyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Nitrik oksit sentaz inhibitörleri ve SOR temizleyicilerinin değişik dokularda ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir [30]. Ayrıca karaciğer ve diğer organlardaki çalışmalara benzer şekilde deneysel tek taraflı testis torsiyonu modelinde SOD, katalaz ve allopurinolün

uygulanan hayvanlarda reperfüzyon hasarını önlemede yararlı oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada SOD'un karşı taraf hasarını engellediği de gösterilmiştir [31]. İrfan ve ark. [32] çalışmasında trombosit aktive edici faktör antagonisti olan "Ginkgo Biloba"nın altı saat süren torsiyyonda ortaya çıkan hasarı azalttığı vurgulanmıştır. Vazoaktif intestinal peptid uygulamasının testiküler dokuyu detorsiyon hasarından koruduğu ileri sürülmüştür [33]. Antitombosit ajan "triozolopyrimidine" trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) reseptörlerinin yarışmalı inhibitörüdür. Bu ajan iki saatlik torsiyyon sonrasında histolojik parametrelerde düzelme sağlamıştır [34]. Flavonoidler ve çinko aspartatın testisi SOR hasarından kurtarabileceği bildirilmiştir [35, 36]. Kafeik asit fenetil ester ve surfaktanın deneysel iskemi-reperfüzyon modelinde testis hasarını azalttığı gösterilmiştir [37, 38]. Hiperbarik oksijen tedavisi henüz etki alanının sınırları tam olarak belirlenememiş bir tedavi yöntemidir. Son yıllarda deneysel iskemi-reperfüzyon hasarı modellerinde tek başına ya da diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir [39, 40].

Buna karşın antioksidan olduğu bilinen allopurinol ve vitamin E ile çalışan araştırmacılar bu maddeleri testis hasarının azaltılmasında etkisiz bulmuşlardır [3, 41]. İki klasik antioksidan enzim süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz testis torsiyyon, reoksijenasyonda değişik tutum göstermektedir. Katalaz aktivitesi tüm torsiyyon-reperfüzyon durumlarında her iki tarafta 1,3 ila 2,1 kat artarken SOD cevapsız kalmaktadır. Koku ve ark. [42] bir saat süren torsiyyon ve detorsiyon sırasında uyguladıkları metilen mavisini etkili bulmamışlardır. Reperfüzyon hasarını azaltmak için kullanılan ajanlar hakkında bir başka görüş de kollateral dolaşımı akut durumlarda çok az olan testisin aynı zamanda "end organ" özelliği olduğu ve bu nedenle testis reperfüzyon hasarına sistemik arteriyel yolla etki edecek ajanların sonuçları değiştirmedeği yolundadır [43].

Savaş ve ark. [44] pentoksifilin uygulamasının MDA'yı azalttığını bildirmişlerdir. Gürdal ve ark. [29] pentoksifilin MDA'yı azaltmada etkili bulmuşlardır. Uzun ve ark. [45] deneysel testis torsiyyonunda hiperbarik oksijen tedavisinin testis histopatolojisinde düzelmeye de yol açtığını ortaya koymuştur.

Çalışmamızda torsiyyone testis dokusuna ait MDA değerlerinin kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda anlamlı şekilde artması torsiyyon modeli ile testislerde iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulduğunun kanıtıdır. Bu artışın ipsilateral tarafta kontrol değerinin üç-dört katı kadar olduğu görülmüştür. İpsilateral taraf kadar olmasa da kontralateral taraf MDA değerleri de kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde artmıştır. Bu sonuç testis torsiyyonunda iskemi-reperfüzyon hasarının her iki testisi de etkilediği fikrini desteklemektedir. Detorsiyon öncesi IV NAS uygulanması her iki taraftaki testis MDA değerlerinde azalmaya neden olmuş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Torsiyyone testislerde genellikle interstisyel hemoraji ve vasküler konjesyon görülmüşken ışık mikroskopisinde karşı testislerin büyük çoğunluğu normal olarak izlenmiştir. Kontralateral testislerin üçte bir kısmının interstisyumlarında ise vasküler konjesyon ve ödem gözlenmiştir. Torsiyyona uğramayan testislerde MDA düzeyinde artma olmasına rağmen histopatolojik değişimlerin anlamlı olmaması, karşı testis kan akımı azalmasının histolojik hasar yaratmayacak şiddette olmasına ve iskemi ya da reperfüzyon süresinin kısalığına bağlı olabilir. Yayınlarında da bununla uyumlu olarak karşı tarafta ışık mikroskopisine ait değişimlerin ancak dört saatten daha uzun süren torsiyyon sonrasında görüldüğü ve hasarın reperfüzyon süresi ile daha da arttığı bildirilmektedir [27, 31, 46, 47]. Torsiyyone testislerin az bir kısmında dejenere seminifer tübüller ve piknotik nüveli germ hücreleri dikkati çekmiştir. Ancak IV NAS uygulamasının her iki testis için de histopatolojik değerlendirme bakımından yararlı olduğu gözlenmemiştir.

Deneysel testis iskemi-reperfüzyon modelinde genel kanı iskemik dönemin 4-6 saatten uzun sürmesinin kalıcı doku hasarıyla sonuçlanacağıdır. Buna karşın Anderson ve ark [48] insanlardaki kalıcı doku hasarının 12 saatlik iskemiden sonra görüldüğü ve her iki

testisin ancak 12 saatten az süren tek taraflı testis torsiyonunda korunmasını önermektedirler.

Tek taraflı testis torsiyonu her iki testiste de oksidatif strese ve iskemi-reperfüzyon süresine göre geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz oksidatif hasara neden olur. Nguyen ve ark. [49] tek taraflı testis torsiyonu sonrası hastaların %25'inde infertilite geliştiğini bildirmişlerdir. Torsiyone testislerin çıkartılması karşı testis hasarını azaltmaktadır [12, 50]. Erken cerrahi detorsiyonla fertilité korunur. Uzun süren torsiyonlarda ipsilateral tarafın yerinde bırakılması diğer testisin bütünlüğü ve işlevi yönünden risk teşkil eder [30].

Antioksidan savunma mekanizmalarının bilinmesi ve insan testisinde oksidatif stres hasarının oluşumunun iyi anlaşılması, klinik ortamda cerrahiye yardımcı yeni antioksidan tedavi planlarının geliştirilmesi bakımından önemlidir. Testis torsiyonunun düzeltilmesi sonrasında karşı testiste meydana gelen reperfüzyon hasarını azaltmada NAS biyokimyasal ve histopatolojik düzeyde etkili bulunmamıştır. İskemi-reperfüzyon süresi ile NAS'ın uygulama şekli sonuçları etkilemiş olabileceğinden klinikte kullanımı açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri TÜBAP No: 547 tarafından desteklenmiştir. Çalışmanın özellikle biyokimyasal analiz aşamasında yardımlarından dolayı Y. Kim. Şentürk Çiftçi'ye, çalışmadaki konuların istatistiksel metod ve analiz konusundaki yardımlarından dolayı Y. Doç. Dr. Fatma Nesrin Turan'a ve İngilizce düzeltmeler için Öğ. Gör. Dolunay Selvi'ye teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Rowe MI, O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. Essentials of pediatric surgery. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1995: 457-9.
2. Cadenas E. Mechanisms of oxygen activation and reactive oxygen species detoxification. In: Ahmad S (Ed.). Oxidative stress and antioxidant defences in biology. New York: Chapman and Hall; 1995; pp: 4-47.
3. Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. J Urol 1997; 157: 340-5.
4. Mitchell RN, Cotran RS (Çeviri: U. Çevikbaş). Hücre zedelenmesi, ölümü ve adaptasyonu. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.). Temel patoloji'de. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi (WB Saunders Co. izniyle); 2000; s: 3-24.
5. Crystal RG, Bast A. Oxidants and antioxidants, pathophysiologic determinants and therapeutic agents. Am J Med 1991; 91: 1-145.
6. De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. Eur Respir J 1997; 10: 1535-41.
7. James JS. Stanford NAC study: glutathione level predicts survival. AIDS Treat News 1997; No 266: 1-5.
8. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett AT. Histopathology of prepubertal rat testes subjected to various durations of spermatic cord torsion. J Androl 1986; 7: 23-31.
9. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95: 351-8.
10. Melekos MD, Asbach HW, Markou SA. Etiology of acute scrotum in 100 boys with regard to age distribution. J Urol 1988; 139: 1023-5.
11. Prater JM, Overdorf BS. Testicular torsion: a surgical emergency. Am Fam Physician 1991; 44: 834-40.
12. Kaplan GW. Scrotal swelling in children. Pediatr Rew 2000; 21: 311-4.
13. Rabinowitz R, Hulbert WC Jr. Acute scrotal swelling. Urol Clin North Am 1995; 22: 101-5.

14. Noseworthy J. Testicular torsion. In: Ashcraft KW (Ed.). Pediatric surgery 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 2000; pp: 674-80.
15. Saba M, Morales CR, De Lamirande E, Gagnon C. Morphological and biochemical changes following acute unilateral testicular torsion in prepubertal rats. *J Urol* 1997; 157: 1149-54.
16. Chen Y, Miles AM, Grisham MB. Pathophysiology and reactive oxygen metabolites. In: Ahmad S (Ed.). Oxidative stress and antioxidant defences in biology. New York: Chapman and Hall; 1995; pp: 630-80.
17. Lee C, Kerrigan CL, Picard-Ami LA Jr. Cyclophosphamide-induced neutropenia: effect on postischemic skin-flap survival. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 1092-7.
18. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M, Newton GW, Yamaguchi KT. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Arch Surg* 1994; 129: 982-7.
19. Kızılcın F, Bernay F, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Bekdik C, Hiçsönmez A. Ipsilateral and contralateral testicular blood flows during unilateral testicular torsion by ¹³³Xe clearance technique. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 515-20.
20. Kolettis PN, Stowe NT, Inman SR, Thomas AJ Jr. Acute spermatic cord torsion alters the microcirculation of the contralateral testis. *J Urol* 1996; 155:350-4.
21. Nagler HM, White RD. The effect of testicular torsion on the contralateral testis. *J Urol* 1982; 128: 1343-8.
22. Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Contralateral testicular blood flow during unilateral testicular torsion. *Br J Urol* 1989; 63: 522-4.
23. Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, Parsons CL. The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. *J Urol* 1984; 132: 577-9.
24. Krarup T. The testes after torsion. *Br J Urol* 1978; 50: 43-6.
25. Becker EJ Jr, Turner TT. Endocrine and exocrine effects of testicular torsion in the prepubertal and adult rat. *J Androl* 1995; 16: 342-51.
26. Turner TT, Caplis LA, Rhoades CP. Testicular vascular permeability: effects of experimental lesions associated with impaired testis function. *J Urol* 1996; 155: 1078-82.
27. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T. Reperfusion injury after detorsion of unilateral testicular torsion. *Urol Res* 1993; 21: 395-9.
28. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T. Is ipsilateral testis mandatory for the occurrence of contralateral intratesticular biochemical changes indicative of hypoxia after unilateral spermatic cord torsion? *Eur Urol* 1995; 28: 143-6.
29. Gürdal M, Tekin A, Erol A, Onmuş H, Konukoğlu D, Şengör F. Torsiyone rat testisinde gelişen iskemi-reperfüzyon hasarında pentoksifilin antioksidan etkisi. *Türk Üroloji Dergisi* 2002; 28: 260-3.
30. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 199-210.
31. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T, Olguner M. The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol* 1994; 151: 1715-7.
32. Orhan İ, Hayıt H, Duksal İ, Özeran İH, Fırdolaş F, Semerciöz A. Tek taraflı testis torsiyonunda PAF antagonistinin karşı taraf testisinin iskemik hasarındaki koruyucu etkinliği. *Türk Üroloji Dergisi* 2004; 30; 11-6.
33. Can C, Töre F, Tunçel N, Uysal O, Gürer F, Ak D, Tunçel M. Protective effect of vasoactive intestinal peptide on testicular torsion-detorsion injury: association with heparin-containing mast cells. *Urology* 2004; 63: 195-200.
34. Bozlu M, Acar D, Cayan S, Tunckiran A. Protective effect of trapidil on long-term histologic damage in a rat model of testicular ischemia-reperfusion injury. *World J Urol* 2009; 27: 117-22.
35. Orozco TJ, Wang JF, Keen CL. Chronic consumption of a flavanol- and procyanandin-rich diet is associated with reduced levels of 8-hydroxy-2'-

- deoxyguanosine in rat testes. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 104-10.
36. Ozkan KU, Boran C, Kiliç M, Garipardıç M, 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 Pediatr Surg* 2004; 39: 91-5.
 37. Uz E, Söğüt S, Sahin S, Var A, Ozyurt H, Güleç M, Akyol O. The protective role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on testicular tissue after testicular torsion and detorsion. *World J Urol* 2002; 20: 264-70.
 38. Palmer JS, Cromie WJ, Lee RC. Surfactant administration reduces testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1998; 159: 2136-9.
 39. Yamada T, Taguchi T, Hirata Y, Suita S, Yagi H. The protective effect of hyperbaric oxygenation on the small intestine in ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 786-90.
 40. Kolski JM, Mazolewski PJ, Stephenson LL, Texter J, Grigoriev VE, Zamboni WA. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1998; 160: 601-4.
 41. Turan C, Küçükaydin N, Bekerecioğlu A, Kazez A, Doğan P, Küçükaydin M. The effect of vitamin E on ipsilateral and contralateral testis following unilateral testicular torsion in rats. *Res Exp Med* 1996; 196: 243-6.
 42. Koku N, İlhan H, Tokar B, Kara E, Çolak Ö. Testis dokusunda metilen mavisinin reperfüzyon hasarına etkisi. *Pediyatrik Cerrahi Dergisi* 2002; 16: 64-8.
 43. Blank ML, O'Neill PJ, Steigman CK, Cobb LM, Wilde RA, Havenstein PJ, Chaudry IH. Reperfusion injury following testicular torsion and detorsion in prepubertal rats. *Urol Res* 1993; 21: 389-93.
 44. Savas C, Dindar H, Bilgehan A, Ataoglu O, Yucesan S. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 65-70.
 45. Uzun H, Kalkan M, Tunç B, Aktaş Ş, Çetinkaya M, Alıcı B. Testiküler torsiyonda hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. *Türk Üroloji Dergisi*; 2004; 30: 273-8.
 46. Akgür FM, Kılıç F, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. *Pediatric Urol* 1994; 44: 413-8.
 47. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian tissues. *Physiol* 1979; 59: 527-605.
 48. Anderson JB, Williamson RC. Testicular torsion in Bristol: a 25-year review. *Br J Surg* 1988; 75: 988-92.
 49. 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. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 680-3.
 50. Barkley C, York JP, Badalament RA, Nesbitt JA, Smith JJ, Drago JR. Testicular torsion and its effects on contralateral testicle. *Urology* 1993; 41: 192-4.