

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI

DENEYSEL TESTİS İSKEMİ - REPERFÜZYONUNDA PROPOFOLÜN
ANTIÖKSİDAN ETKİNLİĞİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Ersoy TAŞKARA

Trabzon – 2009

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI

DENEYSEL TESTİS İSKEMİ - REPERFÜZYONUNDA PROPOFOLÜN
ANTIÖKSİDAN ETKİNLİĞİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Ersoy TAŞKARA

Tezin Savunma Tarihi : 20.11.2009

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Atilla GÖR

Trabzon – 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1 – GİRİŞ.....	1
2 – GENEL BİLGİLER.....	3
3 – MATERYAL VE METOD.....	14
4 – BULGULAR.....	20
5 – TARTIŞMA.....	26
6 – SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
7 – ÖZET.....	31
8 – İNGİLİZCE ÖZET.....	33
9 – KAYNAKLAR.....	35

1. GİRİŞ

Testis torsiyonu sıklıkla genç erkeklerde görülen ve müdahale edilmediği zaman gonad kaybına kadar gidebilen ürolojik acil durumlardan biridir. İnsidansı yaklaşık 25 yaş altı erkeklerde 1/4000 'dir (1). Testis torsiyonu oluştuğunda venöz dönüş de bozulur. Buna bağlı olarak ödem, hemoraji gelişir. Sonradan da arteriyel obstrüksiyon bulguları eklenir. Kan akımının azalması, testiste hipoksiye neden olur. Deneysel çalışmalarda testiküler iskemiye en duyarlı olan hücrelerin başta spermatogonia ve spermatozoidler olmak üzere germ hücreleri olduğu gösterilmiştir. İskemik dokularda canlılığı korumak için temel ilke en kısa sürede reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bu nedenle testis torsiyonlu olgularda zaman geçirmeden girişimde bulunulmalıdır. Testisin detorsiyone edilmesinden sonra ise reperfüzyon nedenli hasarlanma olaya eklenmektedir (2). Reperfüzyon hasarı nötrofil infiltrasyonu ve serbest oksijen radikallerinin (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikal) artışıyla yakın ilişkilidir. Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonu, protein denatürasyonu ve sonuçta DNA hasarına yol açar (3). Yapılan deneysel çalışmalarda, detorsiyon sonrası ortaya çıkabilecek bu hasarı önlemek için çok sayıda antioksidan kapasitesi olan maddeler kullanılmıştır (ibuprofen , dehidroepiandrosteron , CAPE (Kafeik asit fenil ester) , N-asetilsisteine , morfin , erdostein , allopurinol , resveratrol , selenyum , propofol v.b.) (4,5,6,7,8).

Propofol (2,6-diisopropylphenol) anestezi induksiyonunda ve sürdürülmesinde yaygın olarak kullanılan intravenöz hipnotik, anestezik ajandır. Santral sinir sisteminde GABA reseptörlerini uyararak inhibisyon yoluyla etki gösterdiği tahmin edilmektedir. Propofolün antioksidan etkisi bilinen antioksidanlardan olan butilhidroksitoluen ve alfatokoferol (Vit-E) ile olan kimyasal yapı benzerliğinden kaynaklanmaktadır(9). Propofolün ratlarda yapılan deneylerde kalp, intestinal mukoza, eklemlerde ve testiste iskemi reperfüzyon hasarında antioksidan kapasitesi gösterilmiştir. Testis torsiyonu ile ilgili daha önce yapılan iki çalışmada lipid peroksidasyonu ürünü olan ve hücre hasar ile doku seviyesi artan MDA (malondialdehide) seviyesi ölçülerek ve histolojik değerlendirme ile propofolün antioksidan kapasitesi gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar torsiyondan kısa süre sonra (saatler içinde) yapılan değerlendirmelerdir. Benzer bir çok çalışmada iskemi reperfüzyon sonrası uzun dönemle ilgili veriler eksik kalmaktadır. Söz konusu testislerin histolojik ve fonksiyonel yönlerini inceleyen sayılı yayın bulunmaktadır

(10, 11, 12). Bu çalışmada testisin iskemi ve reperfúzyonuna bağlı etkilerin propofol verildiğinde uzun dönemde etkilenip etkilenmediğinin incelenmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testis Anatomisi

Sağlıklı genç bir erkeğin testisi oval şekilli 15-25 ml hacminde ve uzun ekseninde 4,5 - 5,1 cm boyutlarındadır. Testis parankimi üç tabakadan oluşan bir kapsülle çevrilidir. En dışta tunika vajinalisin visseral yaprağı, ortada tunika albuginea ve en içte tunika vaskülosa tabakası bulunur. Tunika albugineanın kontraksiyon özelliği olduğu ve kontraksiyonları ile testis kan akımını düzenlediği bilinmektedir. Testis, kapsülün devamı olan septalar aracılığı ile kompartmanlara ayrılır. Her septada intersitisyel doku, sentrifugal arter ve seminifer tübül bulunur. İnterstisyel dokunun içerisinde Leydig hücreleri, sinirler, makrofajlar, kan ve lenfatik damarlar bulunur. İnsanlarda intersitisyum total testis volümünün % 20-30'unu oluşturur. İnsan testisinde bulunan 600-1200 arasındaki tübüllerin toplam uzunluğu yaklaşık olarak 250 metredir. Rete testis, testis sıvısının ve spermatozoaların epididim baş kısmına aktarılmasını sağlayan 6-12 efferent kanalcığın birleşmesi ile oluşur (13).

Testisler, vazal ve kremasterik arterlerin katkılarıyla esas olarak testiküler arter tarafından kanlanmaktadır. Böylece üç arteriyel sistem tarafından emniyete alınmıştır.

1. İnternal spermatik (Testiküler) arter
2. Eksternal spermatik (Kramesterik) arter
3. Deferenسیel (Vazal) arter

1- İnternal spermatik (Testiküler) arter: Ana testiküler arterdir, testis kan akımının 2/3'sini sağlar. Abdominal aortadan, renal arterin hemen altından anteriolateral yüzden çıkar, posterior olarak periton dış yüzünde ilerler, üreter ve eksternal iliak arterin alt kısmını çaprazlayarak inguinal kanal iç halkasında spermatik korda katılır, kordda internal spermatik fasya içinde seyreder, testise girmeden önce skrotal seviyede yüksek oranda kıvrılma ve dallanma gösterir ve epididimal dalları verir. Testis orta polde, posteriora, epididimisin altında tunikayı oblik olarak geçerek testise girer. İnsan testiküler parankimi 100 mg dokuya yaklaşık 9 ml/dk kan sağlar. Metabolik ihtiyaca göre kan akışı değişkenlik göstermektedir. İnternal spermatik arter testise girdikten sonra subtunikal olarak testiküler parenkimin posterior yüzeyi boyunca anteriora uzanan transvers dallar vererek inferior olarak iner, alt pol üzerinde anterior olarak ilerler, daha sonra parankimal dalları vererek

ön yüzey boyunca süperior olarak seyrederek ve üst polde end arter özelliği göstererek sonlanır.

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

3- Deferenşiyel (Vazal) arter: Testis kan akımının 1/6'sini sağlar, A. iliaka interna'nın uç dalı olan A. vezikalis superior veya inferior'dan çıkar, vaz deferens ve epididimisin globus minor'unu besler, testise yakın yerde İnt. Spermatik arterle anastomoz yapar. İnternal spermatik arter bağlanırsa Kremasterik arterin de katkısıyla testis kan akımını artırarak regülasyon sağlar. Bu regülasyon testis atrofisini önlemede yeterli olsa bile spermatogenezi desteklemek için yeterli olmayabilir.

Testiküler-skrotal venöz sistem: Testiküler venöz drenaj dört ayrı sistemle olmaktadır.

1. İnternal spermatik (Testiküler) ven,
2. Eksternal spermatik (Kremasterik) ven
3. Deferenşiyel (Vazal) ven
4. Gubernakuler ven

1- İnternal spermatik (Testiküler) ven: İnternal spermatik artere eşlik eder, solda renal vene dik olarak, sağda V. cava inferiora oblik olarak açılır. İnce duvarlı ve zayıf muskulerize olduğu için durgunlaşma eğilimi gösterir. Sol internal spermatik ven daha yüksek konumu ve sol testisin daha aşağı pozisyonu nedeniyle sağdakinden 8-10 cm daha uzundur, inferior vena cava'nın daha fazla akmasıyla olan bir çekiş etkisiyle sağdaki drenajı arttırdığı düşünülmektedir

2- Deferenşiyel (vazal) ven: Vaz deferense eşlik eder, süperior-inferior vezikal ven'ler yoluyla internal iliak ven'e dökülür.

3- Eksternal spermatik (kremasterik) ven: Spermatik kordun posteriorunda yer alır, eksternal inguinal ring bölgesinde yüzeyel ve derin inferior epigastrik venlere ve yüzeyel eksternal ile derin pudental venler yoluyla eksternal iliak vene açılır.

4- Gubernakular ven: Eksternal pudental ven, safen ven yoluyla eksternal iliak ven'e dökülür.

Pleksus pampiniformis: İntratestiküler küçük venler, testis yüzeysel venlerine ve rete testis'te hiler venlere açılırlar, daha sonra testis ve epididimden kaynaklanan venler, mediastinumdan çıkar ve duktus deferens önünde ve testiküler arter çevresinde 8-12 venden oluşan bir şebeke halinde serbest anastomoz yapan 3 ayrı ven grubu pampiniform pleksusu oluşturur. Pampiniform pleksustaki vasküler yapı, bazı alanlarda sadece damar duvarlarının kalınlığıyla ayrılan karşılıklı akan arter ve venlerle, ısının ve küçük moleküllerin değişimini kolaylaştırır. Testosteron, konsantrasyon gradientine göre pasif difüzyonla venden artere taşınır . Spermatik kordonda ısının karşılıklı akımla değişimi, normal bireylerde rektal ısıdan 2-4°C daha düşük olan testise kan sağlayarak ısı regülasyonuna katkıda bulunur . Pampiniform pleksus, epididim ve skrotal duvarın drenajını sağlayan kremasterik pleksus ve deferensiyel ven sistemi arasında, skrotum ve inguinal kanal seviyesinde birbirleriyle anastomozlar vardır, pleksuslar tekrar kendi aralarında birleşerek venleri oluştururlar, böylece deferensiyel ve kremasterik gruplar, internal spermatik ven grubunun ligasyonundan sonra testisten venöz dönüş için kollateral yol sağlamış olur(14).

Testisin lenfatik drenajları yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Yüzeysel lenfatikler tunika vaginalis altında, derin lenfatikler ise parankim içi ve epididimde yer alır. Her ikisi de spermatik kordon içinde uzanır ve aorta çevresindeki lenf nodlarına drene olurlar. Testislerin lenfatik drenajı sadece intertübüler bölgeden olmaktadır. Seminifer tübüller içinde lenfatik akım izlenmez.

Testislerin somatik inervasyonu yoktur. Otonom inervasyonları ise T10-T11 medulla spinalis segmentlerinden gelen sinir lifleri ile sağlanır. Aortik ve renal pleksuslardan geçen sinirler spermatik kordon içinde testiküler arter çevresinde ilerleyerek testise ulaşır.Yapılan çalışmalarda, testiküler adrenerjik aktivasyonun Leydig hücreleri tarafından kontrol edildiği bulunmuştur. Farelerde yapılan çalışmalarda da Leydig hücrelerindeki steroidogenezin sinirsel kontrol altında olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, insanlardaki testiküler inervasyonun fonksiyonel önemi hala net değildir (15).

2.2. Testis Histolojisi ve Spermiyogenez

Çift organlar halindeki testisler, hem spermleri üretir, hem de androjenleri üreterek salgılar. Bu işlevleri göze alındığında testisler, bileşik, tübüler, halokrin, iç salgı ve dış salgı bezi gibi düşünülebilir. Bu bakımdan, hormonal bir kontrol düzeneği testislerin çalışması için gerekli olmaktadır. Hormonal kontrol düzeneği, hipofiz-Leydig hücreleri ve Sertoli hücreleri arasındaki düzgün ilişkilerle ayarlanır. Bu ilişkilerde endokrin ve parakrin yollar kullanılır. Testis tunika albugineanın testis içine uzanan kesintili bağ dokusu ile bölmelere ayrılır. Bu bölmelerin herbirine lobül denir. Lobüllerin içerisinde seminifer tübüller bulunur. Seminifer tübüller seminifer epitel ile döşeli kanallardır. Seminifer epitel iki farklı hücre grubu içerir. Birinci grup hücreler germ hücreleri olan spermatogenetik hücrelerdir. Diğer hücreler ise germ hücrelerine destek olan ve onları besleyen Sertoli hücreleridir. Sertoli hücreleri bazal membrandan tübül lümenine kadar uzanan prizmatik hücrelerdir. Spermatogenetik hücreler ise Sertoli hücrelerinin lateral uzantıları ile oluşan bölmelerde yerleşmişlerdir. Bu iki hücre grubu arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri kan-testis bariyerini oluşturur. Seminifer tübüllerin iyon, aminoasit, karbonhidrat ve protein içeriği kan ve lenf içeriğinden oldukça farklıdır. Kan-testis bariyeriyle oluşan bu fark germ hücrelerinin kan yolu ile gelen zararlı maddelere karşı korunmasını sağlar.

Spermatogenetik hücrelerin birbiri üzerine sıralanımı farklı gelişim aşamaları gösterir. Bunlardan bazal membrana en yakın olan spermatogonyumlardır. Lümene en yakın bulunan, daha olgun hücreler ise spermatidlerdir. Lümeninde ise spermiyumlar bulunur. Seminifer tübüllerin enine kesitinde spermatogenetik hücreler temel özellikleri ile birbirlerinden ayırt edilebilirler. İnsanlarda spermatogenez ve spermiyogenez yaklaşık 9 haftalık bir sürede tamamlanır. Herhangi bir tübülde bu dönemde oluşan bütün aşamaları görmek genellikle mümkün olmaz. Bazal membranın hemen üzerinde yer alan spermatogonyumlar mitoz bölünme ile spermatogenetik hücreleri oluşturan ana hücrelerdir. Spermatogonyum tipA hücreleri heterokromatik veya ökromatik oval nükleuslu hücrelerdir. Spermatogonyum tipA'nın mitoz bölünmesiyle oluşan Spermatogonyum tipB ise kromatini nükleusun periferinde yoğunlaşmış , yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleoluslu hücrelerdir. Her iki spermatogonyum da soluk boyanan az miktarda sitoplazmaya sahiptirler. Heterokromatik nükleuslu tipA spermatogonyumların ana hücreler olduğu

düşünülmektedir. Bir seri bölünmeden sonra tipA spermatogonyumlardan tipB spermatogonyumlar oluşur. TipB spermatogonyumların mitoz bölünmesi ile primer spermatositler oluşur. Primer spermatositlerin birinci mayoz bölünmesi ile sekonder spermatositler oluşur. Bu bölünme ile primer spermatositin diploid kromozom sayısı haploide inmiş olur. Sekonder spermatositlerin ikinci mayoz bölünmesi sonucunda ise spermatidler oluşur. Bu hücreler haploid kromozom ve DNA içeriğine sahiptirler. Spermatidlerin farklı olarak hareketli spermatozoonlara (sperm) dönüşmesine spermiyogenez denir. Bu olaylar testislerde gerçekleşir (15).

2.3. Testis torsiyonu

Spermatik kord torsiyonu üst sıralarda yer alan gerçek bir cerrahi acil durumdur. Testis parankimindeki geri dönüşümsüz iskemik hasar kordun oklüzyonundan sonraki 4 saat içinde gelişebilir. Testis torsiyonunda hasarlanma torsiyon derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Bir saat ve üzeri torsiyonda atrofinin başladığı gösterilmiştir karşı taraf testisin torsiyondan etkilendiği iyi belgelenmiş değildir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (16).

Testis torsiyonu ekstravajinal ve intravajinal oluşabilir. Ekstravajinal torsiyon sadece yenidoğan döneminde görülür. Çocukluk ve yetişkinlik döneminde intravajinal torsiyon oluşur. Literatürde yetişkinlerde bildirilen ekstravajinal torsiyon sayısı çok azdır (17). Yeni doğan döneminde bilateral torsiyon oluşabilir. Bilateral torsiyon sayısı literatürde çok az sayıdadır. Bildirilen 48 vaka vardır. Ancak bunların yapılan müdahalelere rağmen başarı oranı çok düşüktür (%3.1)(18).

Intravajinal torsiyon, ya da kordun tunika vajinalis boşluğu içindeki torsiyonu, testisin ve epididimin uygun bir kısmının, kordu skrotum içinde saran fasyaya ve kasa ait tabakalara normal bir fiksasyon yapmamasına bağlı olarak gelişir. Tunika vajinalisin parietal ve visseral tabakaları arasındaki normalde segmental olan boşluk, testisi ve epididimi saracak şekilde genişler ve korda doğru bir miktar proksimal uzanım gösterir. Bu durum tunikal boşluk içinde serbestçe asılı kalan anormal şekilde mobil testise yol açar (“bell-clapper deformitesi”)(19).

Testis torsiyonu doğumdan 77 yaşına kadar her yaşta görülebilir. Ancak zirve yaptığı iki dönem vardır: Yaşamın ilk yılında ve pubertede döneminde. Vakaların %65’i puberte döneminde olur (20) .

Testis torsiyonu genellikle spontan oluşur. Sadece % 4 – 8 vakada travma sonucu gelişir. Ergenlik (testis volümünde hızlı artış), testis tümörü, kriptorşizm, intraskrotal kısmı uzun kordlarda daha sık gözükür(21).

Spermatik kord torsiyonunun klasik klinik tablosunda, ani bir skrotal ağrı vardır, ancak bazı durumlarda başlangıç daha yavaş olabilir ve bazı çocuklarda ağrı minimaldir. Akut skrotal ağrı ile başvuran çocukların çoğu daha öncesine ait benzer şiddette, gelip geçen skrotal ağrı ve şişkinlik atakları tanımlar. Bunlar intermitant kord torsiyonunu ve spontan detorsiyon ataklarını temsil eder. Bulantı ve kusma akut torsiyona eşlik edebilir ve bazı çocuklarda aynı taraf karın alt kadranında yansıyan ağrı olur. Dizüri ve diğer mesane belirtileri genellikle yoktur.

Akut skrotum ayırıcı tanısında öykü çok önemlidir ancak fizik muayene, kord torsiyonunu diğer durumlardan ayırt etmek için daha da önemlidir. İnspeksiyonda etkilenen testis daha yukarı durumda gözükür. Bu durum kordun kısaldığına işaret eder. Bazı durumlarda da etkilenen testis transvers konumda olabilir. Ancak çoğunlukla, özellikle olayın üzerinden çok saat geçtiyse akut hidrosel ya da masif skrotal ödem tüm ipuçlarını gizler. Yine kramasterik reflesin olmaması torsiyon için iyi bir indikatördür.

Eğer torsiyondan şüphelenildiyse ilk yaklaşım olarak manuel detorsiyon denenmelidir. Klasik olarak kord torsiyonunda her testisin anterior yüzeyi hastanın bakış perspektifine göre orta hatta döner. Detorsiyon için ters yöne rotasyon yapılmalıdır. Manuel detorsiyon oluşmuş, rotasyonu tamamen düzeltemeyebilir ve yine de erken bir cerrahi gerekebilir.

Akut skrotumun tanısına yönelik bazı testler kullanılabilir (Renkli Doppler ultrasonografi ve radyonüklit görüntülemeler). Bu yöntemlerin başarıları iyi olsa da yine yanılma payları mevcuttur. Her iki yöntem de cerrahinin gereksiz olduğuna inanıldığı durumlarda torsiyon olmadığını kanıtlamak amacıyla kullanılmalıdır.

Cerrahi yapılacaksa, erken olmalıdır. Orta hat veya her iki skrotuma da transvers iki insizyon kullanılabilir. Transvers insizyon Dartos poş yapmak için de kullanılabilir. Tunika vajinalis açıldıktan sonra testisler detorsiyone edilir. Kan akımı sağlandıktan sonra canlılıkları sınırdaki olduğu düşünülen testisler sıcak bir komprese sarılarak bir süre sonra tekrar incelenir ve karar verilir. Nekrotik bir testis, kordu iki ya da üç segmente ayırarak ve her segmenti iki kez ipek sütürle bağlayarak çıkarılmalıdır. Hasarlı testis nedenli

antikorlara bağlı olarak karşı testiste bir orşiopati olabileceğine dair görüş olsa da marjinal canlı durumdaki testisler yerinde bırakılabilir.

Spermatik kordun torsiyonu tespit edildiğinde, karşı hemiskrotum eksplore edilmelidir. Neredeyse tüm olgularda *bell-clapper* deformitesi mevcuttur. Karşı testis ilerideki bir torsiyonu önlemek için fikse edilmelidir (19).

2.4. Oksidasyon

2.4.1. Reaktif Oksijen Partikülleri Tanımı

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)" de denmektedir. Organizmada pek çok türde ROP oluşabilir . Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksit radikalini oluşturur. Lipid peroksit radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır . Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehid (MDA). Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir. Fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle "reaktif oksijen partikülleri", süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir. Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Diğer ROP grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "singlet oksijen" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar.

Reaktif Oksijen Partikülleri; Süperoksit radikal (O_2^-), Hidroksil radikal (OH^-), Alkoksil radikal (LO^-), Peroksil radikal (LOO^-), Hidrojen peroksit (H_2O_2), Lipid hidroperoksit ($LOOH$), Hipoklorik asit ($HOC1$), Singlet oksijen' den oluşur (22).

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. İnsanda bellibaşlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve mangan; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, beta-karoten ve α -1 antitripsin sorumludur (23).

2.4.2. İskemi reperfüzyon hasarı

İskemi ve reperfüzyon sırasında; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalması, hücre içi Ca^{+2} artışı ve hücre iskeleti ile membran fosfolipitlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu aşırı miktarda serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşarak, oksidatif strese neden olur .

İskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarının fizyopatolojisinde, SOR'nin önemli rol oynadıkları bildirilmektedir. Serbest radikaller nükleik asitler, serbest amino asitler, proteinler, lipitler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısındaki hemen hemen tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerek bunlar üzerinde geriye dönüşlü veya dönüşsüz etkiler meydana getirebilmektedirler. İskemi sırasında küçük oranda serbest radikal oluşmaktaysa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikal oluşmakta ve bunlar da lipit peroksidasyonuna yol açarak hasarı arttırmaktadırlar (24).

Testiküler torsiyon-detorsiyon (T/D) nedeniyle oluşan iskemi ve reperfüzyon (I/R) testiküler hasara neden olmaktadır. İskemi sırasında oksijen miktarının metabolik ihtiyaçlara oranla düşük seviyede olması, hücresel enerji depolarındaki azalma ve toksik metabolitlerin birikimine bağlı olarak germ hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca NO seviyesi

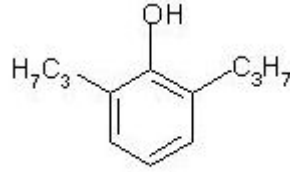
hücre içinde azalır, bu da apoptozisi uyarır. Reperfüzyon safhasında hem reaktif oksijen radikallerinde (ROS) (başlıca hidroksil radikalleri ve süperoksit anyonları olmak üzere) hem de reaktif nitrojen türevlerinde (RNS) (başlıca nitrik oksit (NO) ve onun peroksinitrit gibi toksik metabolitlerinde olmak üzere) ciddi artış olur. Bu serbest radikaller mitokondri ve hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonu yoluyla membran geçirgenliğinde artışa veya membran bütünlüğünde bozulmaya neden olur. Sonuçta iskemi nedeniyle oluşan germ hücre hasarı daha da artar (25). Germ hücre apoptozisi testis torsiyonu ve reperfüzyonundan 24 saat sonra doruk noktasına ulaşır ve reperfüzyondan 48 saat sonra gerilemeye başlar. Oksidatif stres Bcl-2 ailesinin mitokondri membranını stabilize veya destabilize eden pro-apoptotik ve antiapoptotik (Bax ve Bcl-XL) üyelerini etkiler. Normal şartlar altında Bcl-2 apoptozisi bloke eder. Bcl-2'nin salınımı hücre içindeki glutatyon peroksidaz (GSH)'yı artırarak antioksidan etki gösterir. Mitokondri membranının bütünlüğünün bozulması sitokrom C'nin sitoplazmaya çıkmasına yol açar (Sitokrom C mitokondri içinde antioksidan ve ROS çöpçüsü gibi görev yapar, Sitokrom C'nin mitokondriden sitoplazmaya salınması ile elektron transport zinciri kesintiye uğrar ve mitokondride aşırı süperoksit üretilmesine neden olur). Sitokrom C ise Apaf-1'e bağlanarak sitoplazmik kaspaz'ları aktive eder. Aktive kaspaz'lar ise DNAaz enzimini aktive ederek DNA'nın parçalanmasına yol açar ve DNA gerçek apoptozisin bir göstergesi olan 185 bp'lik parçalara ayrılır (26).

Yapılan çalışmalarda testis torsiyonu sonrası en belirgin hasarlanmanın germ hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Günlük sperm üretiminin ve testis ağırlığının belirgin azaldığı, Sertoli ve Leydig hücre sayısının daha az etkilendiği gösterilmiştir (27). Sadece germ hücrelerinin belirgin etkilenmesinde reperfüzyon sonrasında kapillere gelen lökositlerden kaynaklanan reaktif oksijen radikallerinin belirgin rol aldığı Turner ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir(28).

2.5. Propofol

Propofol, anestezi indüksiyonunda ve idamesinde sürekli sedasyon sağlamak amacıyla yararlanılan kısa etkili, intravenöz kullanılan sedatif ve hipnotik ajandır.

Propofol kimyasal yapı olarak 2,6 diizopropilfenol'dur



Şekil 1. Propofolün yapısal formülü

2.5.1. Propofolün anestezi dışı etkileri etkileri

Propofolün anestezi etki dışında klinik kullanımını genişletebilecek, antioksidan, immunomodülatör, antiemetik, nöroprotektif ve trombosit agregasyonunu engelleyici özellikleri mevcuttur. Bunlar üzerinde araştırmalar devam etmektedir (30).

2.5.2. Antioksidan özelliği

Propofolün antioksidan özelliği bilinen antioksidan olan alfa tokoferol (vit-E) ile kimyasal yapı benzerliğinden kaynaklanır (9). Propofolün insanda plazmanın antioksidan kapasitesini artırarak hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu, bunu da lipit peroksidasyonunu önleyerek yaptığı çeşitli deneysel modellerde gösterilmiştir (30).

Propofol sadece lipit peroksidasyonunu önlemekle kalmaz, aynı zamanda bir antioksidan olan glutatyonun aktivitesini de artırır. Propofolün glutatyon ile ilgili enzimler üzerine olan etkileri, bu ilacın antioksidan etkinliğini artırır. Propofol; glutatyon redüktaz (GSHrd) ve glutatyon transferaz (GSHtf) aktivitesini arttırarak okside glutatyondan, redükte glutatyona dönüşümü indükler. GSHrd ve GSHtf aktivasyonunu diğer proteinlerdeki sülfidril grupları aracılığı ile yapmaktadır . De la Cruz ve ark ; propofolün,

tiyobarbitürük asit reaktif ürünlerinin üretimini %25,7 oranında azaltırken glutatyon içeriğini %24,6 artırdığını ve glutatyonun okside formu normalde %29,5 iken, propofol ile anestetize edilmiş olgularda daha düşük bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca propofol ile glutatyon peroksidaz aktivitesinde %28,3 glutatyon transferaz aktivitesinde %41 oranında azalma olurken, glutatyon redüktazda belirgin bir değişikliğin olmadığı ve sonuç olarak propofolün insanlarda antioksidan özelliğinin olduğu bildirilmektedir (31).

İnflamasyon bölgesinde aktif hale gelen PMNL den serbestlenen peroksinitrit (ONOO-) güçlü bir doğal oksidandır ve proteinlerin nitrasyonunu sağlar. Yapılan çalışmalarda propofolün doza bağımlı olarak nitrasyonu azalttığı gösterilmiştir (29).

Propofolün antioksidan etkisinin varlığı, trombosit membranında lipid peroksidaz üretimini azaltması ve glutatyon antioksidan sisteminde değişiklik yapmasıyla kanıtlanmıştır. Propofolün hayvan dokularındaki lipid peroksidat üretimini azaltıcı etkisinin derecesinin özellikle karaciğer ve serebral mikrozomlar, araşidonik asit ve linoleik asitten zengin kimyasal ortam, Vit E eksikliği olan rat karaciğer dokusu, iskemi-reperfüzyon uygulanmış rat beyin dokusu gibi deney ortamlarındaki farklılıklara bağlı olduğu bildirilmiştir (31).

Hironori ve ark. yaptığı çalışmada propofolün lipozomal membranlarda peroksinitritin sebep olduğu lipid peroksidasyonunu %50 azalttığı gösterilmiştir(32).

Ünsal ve ark. yaptığı çalışmada, testis torsiyonu modeli oluşturulmuş ve detorsiyondan 30 dakika önce propofol verilerek doku MDA seviyesi ve histolojisi bakılmış, kısa süreli olan bu çalışmada propofolün doku MDA seviyesini anlamlı şekilde azalttığı histolojik bakıda da detorsiyon sonrası germ hücrelerinde ve seminifer tübüllerdeki hasarlanmayı azalttığı gösterilmiştir (10).

Yağmurdur ve ark. yaptığı testis torsiyonunda tiyopental ve propofolün karşılaştırıldığı çalışmada, propofolün hem MDA seviyesini azalttığını hem de histolojik iyileşme sağladığını göstermişlerdir (11).

3. MATERYAL METOD

Deneysel testis iskemi ve reperfüzyonunda propofolün antioksidan özelliğinin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Bölümü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Tez çalışması için protokole başlanmadan önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen Sprague Dawley cinsi, 400–425 gr ağırlığında, toplam 24 adet erişkin erkek rat kullanılmıştır.

Deney boyunca ratlar oda sıcaklığında özel bir kısıtlama olmadan kemirgenlere özel palet yem ve su ile beslenmiştir. Hayvan atıklarının uzaklaştırılması, su ve yemlerinin sağlanması, kafeslerinin temizlenmesi ve kontrolü merkezin veteriner hekimi ve personeli tarafından yapılmıştır.

Ratlar ağırlıklarına göre homojenize edilmiş ve her birinde 6 rat olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır.

Tablo-1: Deney grupları

Grup 1	Kontrol grubu
Grup 2	Sham grubu
Grup 3	Torsiyon-Detorsiyon grubu
Grup 4	Torsiyon-Detorsiyon + propofol grubu

Deney grupları ve yöntem

Grup 1: Kontrol grubu, bu grupta 6 rat bulunmaktadır. Kontrol grubu aynı ortamda bulunan ratların testis ağırlığı ve histopatolojik bazal değerlerini belirlemek için kullanıldı.

Grup 2: Sham grubu, bu grupta 6 rat bulunmaktadır. Sham grubuna cerrahi prosedür uygulandı , testisler dışarı çıkarıldıktan sonra torsiyon uygulanmadan tekrar skrotuma yerleştirildi.Cerrahi stresin testis üzerine olan etkilerini belirlemek için kullanıldı.

Grup 3: Torsion – Detorsion grubu, bu grupta 6 rat bulunmaktadır. Grup 3’te testis dışarı alındıktan sonra torsiyone edildi ve 2 saat sonra detorsiyone edilerek skrotuma yerleştirildi. Detorsiyonun testisler üzerine olan etkisini belirlemek için kullanıldı.

Grup 4: Torsion – Detorsion + Propofol grubu,bu grupta 6 rat bulunmaktadır. Grup 4’te testis dışarı alındıktan sonra torsiyone edilip 2 saat beklenirken detorsiyondan 30 dakika önce (90. dakikada) 50mg propofol verildi. Propofolün antioksidan etkinliğinin incelendiği grup, olarak kullanıldı.

Tüm cerrahi işlemlerde anestezi intraperitoneal yolla 80 mg/kg ketamin verilerek yapıldı. Ameliyat bölgesi Betadin solüsyonu ile temizlendi. İlioinguinal insizyonla sol testis dışarıya alınarak torsiyone edildi. Torsiyon 720 derece, 2 saat süreyle oluşturuldu. Sadece grup 4’e detorsiyondan 30 dakika önce 50 mg/kg propofol intraperitoneal yolla verildi. Torsiyonun sürdürülebilmesi için testisler tunika albugineasından skrotuma ipek sütür ile tespit edildi. İşlem sonrası insizyon kapatıldı. Her bir grubun deneysel prosedürü tamamlandıktan sonra testisler detorsiyone edildi ve skrotuma yerleştirildi. Ardından kesi yeri iki tabaka olacak şekilde sütüre edildi. Tüm gruplar cerrahi prosedürden sonra 30 gün süreyle takip edildi. Ratlar kafeslerde tek tek olacak şekilde tutuldu. Protokol tamamlandığında ratlara yüksek doz anestezi ile kurban edilerek testisleri çıkarıldı.



A



B

Şekil 2 : A - Ratların ketamin anestezisi ile uyutulmasında sonra, ayaklarından dolaşımı bozulmayacak şekilde zemine tespit edilmesi ve ilioinguinal bölgelerinin traş edilmesi
B - Betadin ile temizlenmesinden sonra steril olarak örtülmesi.



A



B

Şekil 3 : A - Ratlara sol ilioinguinal insizyon yapıldıktan sonra testisin bulunup doğurtulması

B – Testisin kendi etrafında 720 derece torsiyonu



A



B

Şekil 4 : A – Torsiyone edilen testislerin skrotuma ipek sütür ile tespit edilmesi.

B – İnsizyonun geçici olarak kapatılması

Makroskopik değerlendirme

İzole edilen testisler gruplar için ayrı ayrı kaydedilecek Şekilde Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda hassas terazi ile tartıldı. Testisler daha önce hazırlanmıŐ ve etiketlenmiŐ Bouin solüsyonu içeren kavanozlara alınıp, daha sonra histopatolojik inceleme için Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi.

Mikroskopik değerlendirme

Testisler Bouin solüsyonu içinde 24 saat, formaldehit içinde 48 saat tespit edildi. Alkol, ksilol ve parafin serilerinden oluşan rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlığında alınan doku kesitleri, Hematoksilen-Eozin (H+E) ile boyandı ve Nikon E 200 model ışık mikroskopunda incelendi.

Hazırlanan örnekler değerlendirilirken Johnsen tarafından ortaya konulan ve incelenen her bir seminifer tubul için 1'den 10'a kadar skorlamanın yapıldığı yöntem kullanıldı. Bu yöntemde skora şu kriterlere göre yapılmaktadır:

- 10 Çok sıralı, bol spermatozoa ve merkezde açık lümen içeren tubuller
- 9 Germinal epitelde çok sıralı, ancak dizorganize görünüm, lümeninde obliterasyona neden olan hücre dökülmesi
- 8 Germinal epitel çok sıralı, ancak lümeninde 10'dan az sayıda spermatozoa var
- 7 Spermatozoa yok, ancak çok sayıda spermatid mevcut
- 6 Spermatozoa yok, sadece 10'dan az spermatid mevcut
- 5 Spermatozoa veya spermatid yok, ancak spermatositler mevcut
- 4 Spermatozoa veya spermatid yok, 5'ten az spermatosit mevcut
- 3 Sadece spermatogoniumlar mevcut
- 2 Germ hücreleri yok, sadece Sertoli hücreleri mevcut
- 1 Seminifer tubullerde hücre yok

İstatiksel analiz

Testis ağırlığı ve Patoloji laboratuvarından elde edilen ölçümsel veriler ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, iki grup karşılaştırılmasında ise Bonferoni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0.05/karşılaştırma sayısı ($p < 0.013$) alındı.

4. BULGULAR

Testis iskemisi reperfüzyon hasarlanması üzerine propofolün antioksidan etkinliğinin uzun dönemdeki etkilerinin incelendiği çalışmada, testis ağırlıkları ve gruplara göre dağılımı tablo 2’de gösterilmiştir. Ayrıca tablo 3’te grupların testis ağırlık ortalamaları ve standart sapmaları gösterilmektedir.

Tablo - 2 : Gruplardaki deneklerin testis ağırlıkları

GRUP 1	1.518	1.360	1.713	1.670	1.670	1.628
GRUP 2	1.901	1.770	1.658	1.700	1.648	0.883
GRUP 3	0.678	1.234	0.814	0.724	0.738	0.884
GRUP 4	0.600	1.340	0.985	1.240	0.767	0.494

Tablo - 3: Gruplarda hesaplanan testis ağırlık ortalamaları ve standart sapmaları*

Kontrol grubu	1.57 +/- 0.12 gr
Sham grubu	1.59 +/- 0.35 gr
Torsiyon-Detorsiyon grubu	0.84 +/- 0.21 gr
Torsiyon-Detorsiyon + propofol	0.93 +/- 0.34 gr

*Testis ağırlık ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. $P < 0.0005$ (Kruskal – Wallis testi)

Johnsen skorunun gruptaki dağılımı tablo 4’te, gruplara göre Johnsen skoru ortalamaları ve standart sapmaları tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo - 4 : Gruptaki deneklerin Johnsen kriterlerine göre skorları

GRUP 1	9	9	10	10	9	10
GRUP 2	10	10	10	10	10	9
GRUP 3	4	8	5	4	4	7
GRUP 4	5	9	7	5	9	8

Tablo - 5 : Grupta hesaplanan Johnsen skorları ve standart sapmaları*

Kontrol grubu	9.5 +/- 0.5
Sham grubu	9.8 +/- 0.4
Torsiyon-Detorsiyon grubu	5.3 +/- 1.7
Torsiyon-Detorsiyon + propofol	7.2 +/- 1.8

*Johnsen skoru ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır $P < 0.002$ (Kruskal – Wallis testi)

Oluşan bu farkı ortaya koymak için ”kontrol grubu” ile ”sham grubu”, ”kontrol grubu” ile ”torsiyon-detorsiyon grubu”, “kontrol grubu” ile “torsiyon –detorsiyon+ propofol grubu” ve “torsiyon-detorsiyon grubu” ile “torsiyon detorsiyon+propofol grubu” nun ikili karşılaştırılmaları Mann – Whitney U testi ile yapıldığında elde edilen sonuçlar tablo 6, 7, 8, 9’da sunulmuştur.

Tablo – 6 : Kontrol ve sham gruplarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları*

	Kontrol grubu	Sham grubu	P değeri
Testis ağırlığı	1.57 +/- 0.12 gr	1.59 +/- 0.35	0.262
Johnsen skoru	9.5 +/- 0.5 gr	9.8 +/- 0.4	0.241

*Kontrol ve sham grubunun ikili karşılaştırılmalarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.013$) (Mann – Whitney U testi)

Tablo – 7 : Kontrol ve torsiyon - detorsiyon gruplarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları*

	Kontrol grubu	Torsiyon-Detorsiyon grubu	P değeri
Testis ağırlığı	1.57 +/- 0.12 gr	0.84 +/- 0.21 gr	0.004
Johnsen skoru	9.5 +/- 0.5	5.3 +/- 1.7	0.003

*Kontrol ve torsiyon-detorsiyon grubunun karşılaştırılmalarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0.013$) (Mann – Whitney U testi)

Tablo – 8 : Kontrol ve torsiyon – detorsiyon + propofol gruplarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları*

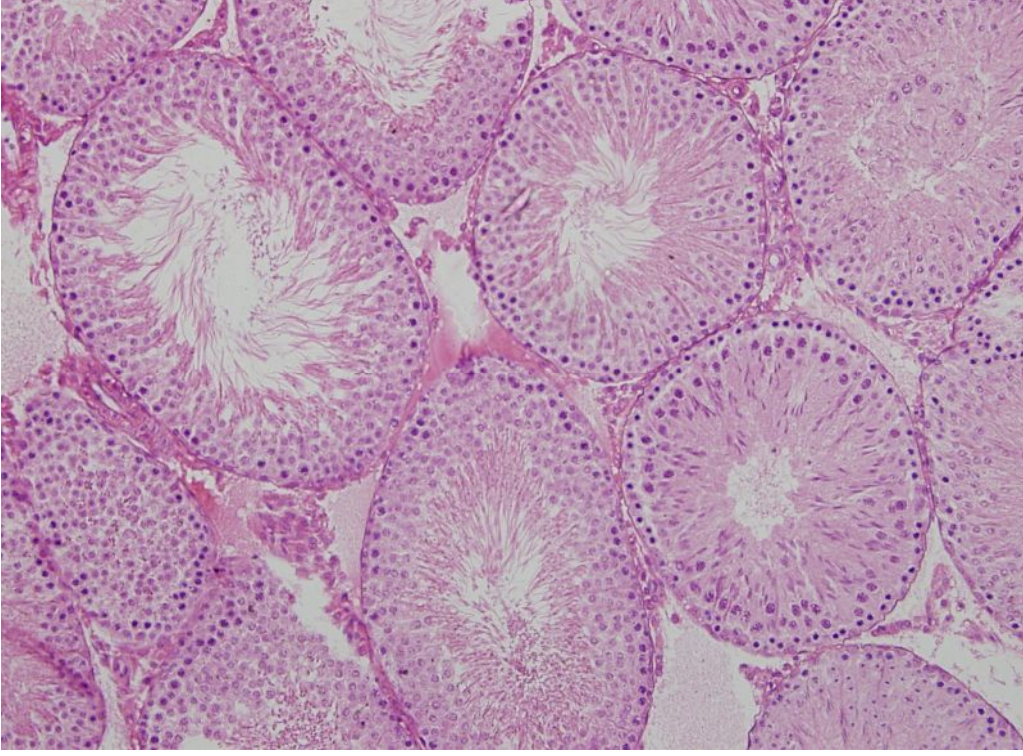
	Kontrol grubu	Torsiyon-Detorsiyon +propofol grubu	P değeri
Testis ağırlığı	1.57 +/- 0.12 gr	0.90 +/- 0.34 gr	0.004
Johnsen skoru	9.5 +/- 0.5	7.17 +/- 1.8	0.012

*Kontrol ve torsiyon-detorsiyon + propofol grubunun karşılaştırılmalarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P < 0.013) (Mann – Whitney U testi)

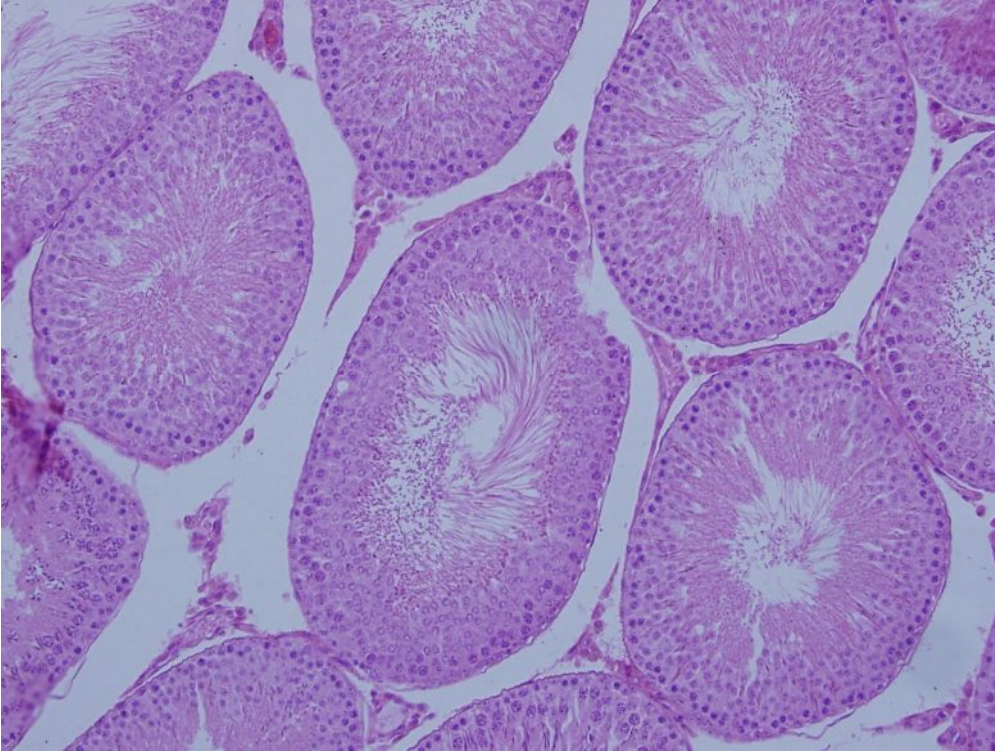
Tablo -9 : Torsiyon-Detorsiyon grubu ve torsiyon – detorsiyon + propofol gruplarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları*

	Torsiyon-Detorsiyon grubu	Torsiyon-Detorsiyon +propofol grubu	P değeri
Testis ağırlığı	0.84 +/- 0.21 gr	0.90 +/- 0.34 gr	0.749
Johnsen skoru	5.3 +/- 1.7	7.17 +/- 1.8	0.072

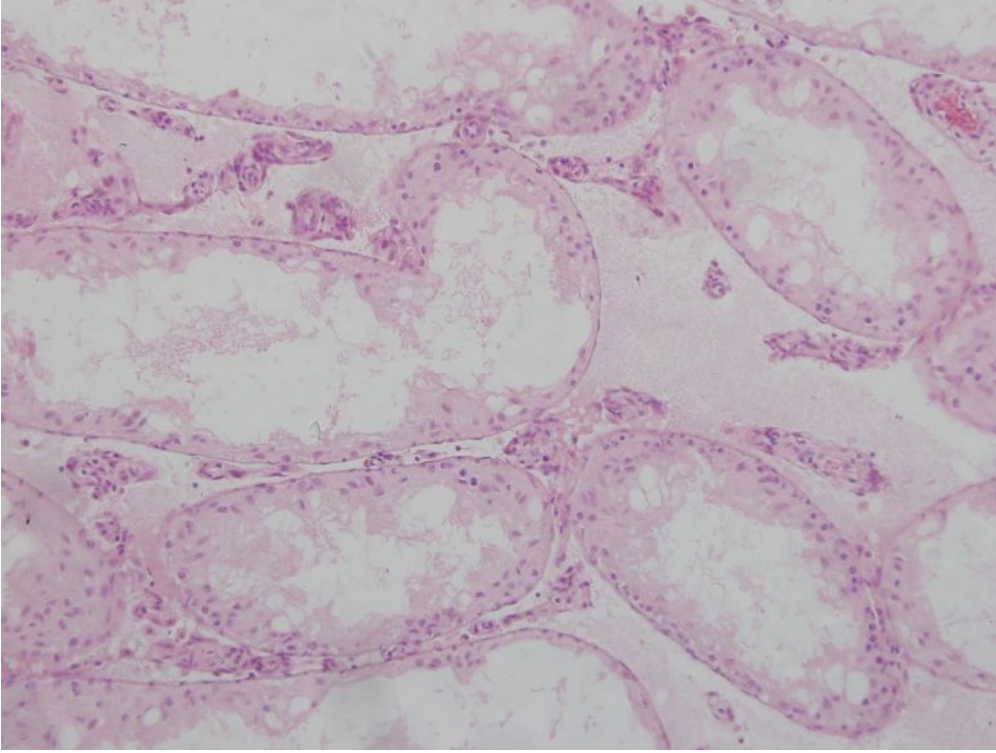
*Torsiyon – detorsiyon grubu ve torsiyon – detorsiyon + propofol gruplarının karşılaştırılmalarında testis ağırlıkları ve Johnsen skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P > 0.013) (Mann – Whitney U testi)



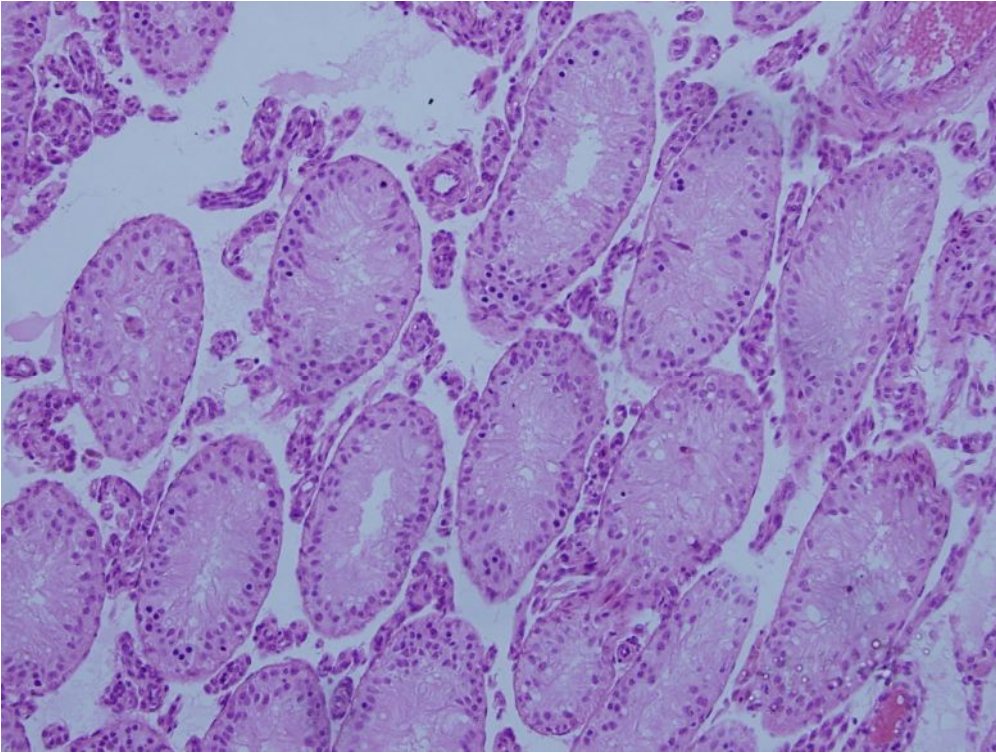
Şekil 5 : Kontrol grubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (çok sıralı epitelyum, bol spermatozoa ve tübül lümenleri açık olarak izlenmekte)



Şekil 6 : Sham grubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (kontrol grubuna ait denekle benzer görünüm)



Şekil 7 : Torsiyon detorsiyon grubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (spermatozoa, spermatit yok, 5'den az spermatosit mevcut).



Şekil 8 : Torsiyon-detorsiyon+propofol grubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (spermatozoa ve spermatitler yok, ancak spermatositler var).

5. TARTIŞMA

Testis torsiyonu akut skrotumun en önemli nedenidir. Testisin, vasküler pedikülü etrafında dönüş yapması sonucu dolaşımının bozulmasıyla karakterizedir. Testis torsiyonu en sık pubertede görülmesine rağmen her yaşta meydana gelebilir. Tedavi edilmeyen hastaların hemen hemen hepsinde testis atrofi gelişmektedir.

Testisin intravajinal veya ekstrasvajinal torsiyonu oluşabilir. İntravajinal torsiyonla daha sık karşılaşılır (%90). İntravajinal torsiyon, tunika vajinalise göre spermatik kordun anormal yüksek yerleşimi ile karakterizedir. Tunika vajinalis spermatik korda olması gereken yerden daha yukarıdan tutunur, testisin tunika vajinalis içinde bir çan tokmağı şeklinde asılı durmasına yol açar. “Bell-clapper deformitesi” adı verilen bu durum torsiyon için temel neden kabul edilir ve spermatik kordun hareketlerle veya kremasterik kontraksiyonlarla rahatça dönmesine neden olur.

Pubertede testosteron seviyesinin artışı ile testisin hızlı büyümesi de predispozan bir faktör olabilir. Ekstrasvajinal torsiyon daha az sıklıkla görülür (%10). Yenidoğan döneminde görülen torsiyon tipidir. Gonadal dokuların skrotumla olan bağlantılarının yokluğu ya da yetersizliği sonucu oluştuğu sanılmaktadır. Torsiyonun başlangıç evresinde venöz tıkanıklık oluşur. Bu durum testiste ani başlayan ağrı ve ödeme neden olur. Venöz dolaşımın düzelmemesi arteriyel dolaşımın bozulmasına yol açar. Venöz, arteriyel ve kapiller düzeyde oluşan trombüsler testiste iskemi ve devamında nekroza neden olur (19).

Akut skrotum bulguları olan bir hastada mutlaka testis torsiyonu olabileceği düşünülerek testislerdeki kan akımı Doppler ultrasonografi ve/veya sintigrafik yöntemlerle tespit edilmelidir. Tedavide testiste kalıcı hasar oluşmadan acil testis detorsiyonu ile testis kan akımının döndürülmesi amaçlanır. Bir tarafta testis torsiyonuna neden olabilecek anatomik sorunlar, karşı tarafta da olabileceğinden testislerin iki taraflı fiksasyonu önerilir.

Testis torsiyonunun derecesi ve süresi testisin kurtarılmasındaki en önemli iki faktördür. Hastanın erken başvurması, erken tanı ve acil cerrahi kararı vererek bu sağlanabilir. Erken tanı ve tedavi tıp öğrencileri, doktorları eğiterek sağlanabilir. Oysa ki hastanın erken başvurusunu sağlamak için toplumu eğitmek gereklidir. Torsiyon sonrası karşı taraf testis hasarını gösteren çalışmalar bulunsa da henüz bunlar deneysel çalışmalardır. Ciddi klinik çalışmalar mevcut değildir (16).

Testis torsiyonu gelişip, ameliyat ile detorsiyone edilen testiste reperfüzyon sonrası hasarlanma devam etmektedir. Bu durumdan testiste oluşan “iskemik hasara” ek olarak testisin kan akımının ameliyat ile yeniden sağlanması sırasında oluşan “reperfüzyon hasarı” sorumlu tutulmaktadır.

Testis torsiyonunda oluşan I-R hasarını önlemek için antioksidan etkinliği olduğu düşünülen çok sayıda madde kullanılmıştır (ibuprofen, dehidroepiandrosteron, CAPE (Kafeik asit fenil ester), N-asetilsistein, morfin, erdostein, allopurinol, resveratrol, selenyum, propofol v.b)(4,5,6,7,8). Ancak şu ana kadar hiçbir madde klinik kullanıma girmemiştir.

Propofol, anestezi indüksiyonunda ve idamesinde sürekli sedasyon sağlamak amacıyla yararlanılan kısa etkili, intravenöz kullanılan sedatif ve hipnotik ajandır. Propofol, endojen antioksidan E vitamini ve hidrokstitoluenbutilat gibi fenol bazlı oksijen radikal tüketicileri ile kimyasal yapı benzerliği göstermektedir. Bu yüzden antioksidan özelliği olabileceği düşünülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır.

Propofolün, lipit peroksidasyonu ürünü olan malonildialdehid (MDA) oluşumunu etkili biçimde bloke ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu etkinliğin doz bağımlı olduğu antioksidan etkinlik gösterdiği plazma konsantrasyonunun anestezi dozlarından yüksek olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.

Murphy ve arkadaşlarının yaptıkları iki çalışmada; propofolün eritrositleri oksidan strese karşı koruduğu, ayrıca yine karaciğer mikrozomlarında lipit peroksidasyonunu geciktirdiği ve bunu anestezi dozlarında yaptığı gösterilmiştir (29).

Gülçin ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada in vitro olarak propofolün değişik dozlarda antioksidan etkisini göstermişler ve hatta bu etkinin BHT, BHA ve alfa tokoferolden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (33).

Öztürk ve ark. kafâ travması modelinde ratlarda MDA düzeylerinin propofol verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı oranlarda düştüğünü tesbit etmişlerdir (34).

Ergün ve ark. ratlarda global serebral iskemiden sonra propofolün nöroprotektif etkisini incelemişler, bu çalışmada ratlarda “4 damar kapatma yöntemi” kullanarak serebral iskemi-reperfüzyon injurisinde propofolün nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. MDA düzeyini, iskemik dokudaki lipit peroksidasyonunu gösteren bir marker olarak kullanmışlar ve propofolün beyin iskemisinin indüklediği nöronal ölümün inhibisyonunda rol oynadığı sonucuna varmışlardır (35).

Kaptanoğlu ve ark., deneysel omurilik travmasında tiyopental ve propofolün antioksidan etkileri ve mikro yapısal bulgularını araştırmışlardır. Kontüzyon injurisi uygulanan ratlarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA düzeylerinin arttığını bulmuşlardır. Tiyopental ve propofolün LP'yi azalttığını ancak propofolün mikro yapıyı düzeltmediğini göstermişlerdir (36).

İn vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda propofolün antioksidan etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen klinik kullanımdaki kan konsantrasyonlarında etkinliği hala araştırma konusudur (29). Testis torsiyonunda reperfüzyon hasarını önlemek için propofolün kullanıldığı diğer iki çalışmada propofolün antioksidan özelliğinin olduğu gösterilmiştir.

Yağmurdur ve ark. yaptığı çalışmada tiyopental ve propofol ile anestezi yapılan ratların testislerinde oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarında MDA düzeyi ve NO düzeyleri bakılmış ve testislerin histopatolojik incelemesi yapılmıştır. Ratlar 4 gruba ayrılmış, grup 1-2 ye tiyopental, grup 3-4 e propofol verilmiş. Grup 1 ve 3 kontrol grubu , grup 2-4 ise torsiyon grupları olarak alınmıştır. Propofol verilen grupta tiyopental grubuna göre MDA seviyeleri ve NO düzeyi belirgin azalmış olarak saptanmıştır. Histopatolojik incelemede de propofol lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (11).

Ünsal ve ark. yaptığı çalışmada ratlar 5 gruba ayrılmıştır, grup 1 kontrol, grup 2 sham, grup 3 torsiyon, grup 4 torsiyon-detorsiyon, grup 5 torsiyon-detorsiyon ve detorsiyon öncesi propofol verilen grup olarak ayrılmıştır. Ratlarda MDA, XO, GPH-X, katalaz seviyeleri ölçülmüş, ayrıca histolojik değerlendirilmeleri yapılmış. Ölçülen MDA seviyeleri kontrol grubunda 0,247, sham grubunda 0,268, torsiyon grubunda 0,566, torsiyon-detorsiyon grubunda 0,783, torsiyon – detorsiyon + propofol grubunda 0,610 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre reperfüzyonun torsiyon sonrası oluşan iskemik hasarı artırdığı ve propofolünse serbest radikal oluşumunu ve histopatolojik hasarlanmayı azalttığı sonucuna varılmıştır (10).

Bu çalışmada propofolün kısa dönemde saptanan antioksidan etkinliğinin uzun dönem takipteki sonuçları, testis ağırlığı ölçülerek ve histopatolojik incelemesi gerçekleştirilerek (Johnsen testis biyopsi skorlaması yapılarak) araştırılmak istendi. Daha önceki torsiyon uygulanan çalışmalarda, biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışma uzun dönemli olduğu için histopatolojik incelemeye ek olarak testis ağırlıkları da ölçüldü ve bu şekilde ağırlık ile histopatolojik bulgular ilişkilendirildi.

Kontrol grubuna göre sham grubunda belirgin değişiklik yok iken, torsiyon-detorsiyon grubunda Johnsen skoru ve testis ağırlıklarının belirgin azaldığı görüldü. Bu bulgular aynı zamanda cerrahi stresin etkisinin olmadığını gösterdi.

Torsiyon – detorsiyonun testise olan etkilerinin uzun dönemde de sürdüğünün kanıtlarını bulduğumuz bu çalışmada detorsiyondan 30 dakika önce verilen propofolün bu duruma etkisini incelediğimizde daha önce yapılmış kısa dönemli çalışmalarda olumlu bulgulara neden olan propofolün uzun dönemde aynı derecede olumlulukla sonuçlanmadığı yönünde bulgulara ulaştık.

Propofolün eklenmesinin bu hasarlanmayı önleyemediği görüldü. Propofol kullanılan diğer iki çalışmada MDA düzeyinde anlamlı derecede düzelleme saptanmış olması, ancak buna karşın bu çalışmada ağırlık ve histolojik bakıda fark saptanamaması, MDA düzeyinde ortaya konulan bu düzelmelerin histolojik iyileşmeye yansiyacak kadar belirgin olmadığı kanısının doğmasına neden oldu.

Torsiyon oluşturulan ratlarda kısa dönemde MDA seviyesi bakılarak, uzun dönemde de histolojik bakı yapılarak hangi MDA seviyesinden sonra istatistiksel anlamlı histolojik fark oluştuğu ortaya konabilirse kısa ve uzun dönem çalışmaların daha rahat karşılaştırılabilir olacağı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1 – Testis torsiyonu ve detorsiyonu sonrası 30. günde incelenen testislerde ağırlık kaybı izlenmiştir.

2 – Testis torsiyonu ve detorsiyonu sonrası 30. günde incelenen testislerde Johnsen testis biyopsi skorlarında kötüleşme görüldü.

3 – Torsiyon sonrası 90. dakikada (detorsiyondan otuz dakika önce) propofol verilmesi oluşan iskemi reperfüzyon hasarını anlamlı derecede azaltmadı.

4 – Uzun dönem incelemenin yapıldığı çalışmamızda propofolle ilgili erken dönem çalışmalarda elde edilen bulguların bulunamaması, propofolün koruyuculuğunun testisin korunmasında (ağırlık ve histolojik olarak) yeterli olamadığı kanısının doğmasına neden oldu.

7. ÖZET

Deneysel testis iskemi - reperfüzyonunda propofolün antioksidan etkinliğinin uzun dönem sonuçlarının incelenmesi.

Testiste iskemi ve sonrasında reperfüzyonun hasar verici etkisini azaltmak amacıyla çok sayıda ajan çalışılmıştır. Propofolün testiste iskemi ve reperfüzyon sonrasında erken dönemde hasarlanmayı azaltıcı etkisi olduğu yönünde veriler de bulunmaktadır. Bu çalışmada, propofolün koruyuculuğunun uzun dönemde sürüp sürmediği testis boyutları ve histolojik inceleme ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmada 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanılmıştır (her birinde altışar denek bulunan 4 grup: kontrol grubu, sham grubu, torsiyon-detorsiyon grubu, torsiyon-detorsiyon+propofol grubu). İskemi süresi 2 saat olarak belirlenmiştir. Torsiyon-detorsiyon+propofol grubuna detorsiyondan 30 dakika önce propofol verilmiştir. Cerrahi işlemden 30 gün sonra orşiektomi uygulanarak testis ağırlıkları ölçülmüş ve histopatolojik olarak Johnsen skorlaması ile değerlendirme yapılmıştır.

Sham grubunun kontrol grubundan farksız bulunduğu çalışmamızda, torsiyon-detorsiyon ve torsiyon-detorsiyon+propofol grupları kontrol grubundan farklı bulundu. Ağırlık ve Johnsen skorlarının kontrol grubuna oranla farklı olduğu ortaya konulan torsiyon-detorsiyon ve torsiyon-detorsiyon+propofol grupları arasında ise fark bulunmadı.

Sonuç olarak, iskemi- reperfüzyon hasarlanması konusunda erken dönemde umutlu bulgular veren propofolün uzun dönemde testis korunmasında yeterli olamadığı kanısına varıldı.

8. SUMMARY

Antioxidant effect of propofol in experimental testicular torsion: Evaluation in the long term

Several agents, to prevent testicular ischemia-reperfusion injury, were studied. Propofol, in the short term, was shown to reduce ischemia-reperfusion injury. We aimed to investigate the preventive effect of propofol in a long term study.

Twenty-four male Sprague-Dawley rats were used for the study (4 groups, namely: control, sham, torsion-detorsion, torsion-detorsion+propofol; 6 rats in each group). Ischemic period was chosen to be 2 hours. The rats in the torsion-detorsion+propofol group were given propofol 30 minutes before detorsion. Thirty days after the surgical operations, testes were excised. Weights of each were noted and histopathological evaluation (Johnsen scoring) was done.

Sham group was not found to be different from controls, where torsion-detorsion and torsion-detorsion+propofol groups were different from controls. Torsion-detorsion and torsion-detorsion+propofol groups were not found to be different.

In conclusion, we thought that propofol, shown to be effective in preventing ischemia-reperfusion injury in the short term, was insufficient in the long term.

9. KAYNAKLAR

1. Sade, M., Esen, A., Çelebi, İ. ve Mungan U: Ürogenital sistemin acil yaklaşım gerektiren hastalıkları; Göğüş O., Anafarta K., Bedük Y., Arıkan N. (eds): Temel Üroloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 963, 1998
2. Elmore, j., Becker, JR. ve Terry, T., Turner:Endocrine and exocrine effects of testicular Torsion in the prepubertal and adult rat, Journal of Andrology 1995 16(4).
3. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant Therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol Rev 53: 135, 2001
4. Aksoy H, Yapanoglu T, Aksoy Y, Ozbey I, Turhan H, Gursan N : dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats .J Pediatr Surg. 2007 Oct;42(10):1740-4
5. Dokmeci D, Kanter M, Inan M, Aydogdu N, Basaran UN, Yalcin O, Turan FN : protective effects of ibuprofen testicular torsion / detorsion-induced ishemia reperfusion injury in rats., Arch toxicol. 2007 81(9) : 655-63.
6. Cay A, Alver A,Küçük M, Işık O, Eminağaoğlu MS, Karahan SC, Değer O: The effects of N-acetylcysteine on antioxidant enzyme activities in experimental testicular torsion, J. Surg. Res. 2006 131(2) 199-203
7. Salmasi AH, Beheshtian A, Payabvash S, Demehri S, Ebrahimkhani MR, Karizmadegan M, Bahadori M,Pasalar P, Dehpour AR. Effect of morphine on ischemia-reperfusion injury:experimental study in testicular torsion rat model, J.Urology 2005 66(6).1338-42
8. Koc A, Narci A, Duru M, Gergerlioglu HS, Akaydin Y, Sogut S: The protective role of erdosteine on testicular tissue after testicular torsion and detorsion, Mol Cell Biochem 2005 280(1-2):193-9
9. Chiara A, Luna V, Domenico E,Pellegrini-Giampietro: Neuroprotective Effects of Propofol in Acute Cerebral Injury, CNS Drug Reviews vol.13,No.3,pp.333-351

10. Unsal A, Devrim E, Guven C, Eroglu M, Durak I, Bozoklu A, Balbay MD: Propofol attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion, World.J.Urol 2004 22(6):461-5
11. Yagmurdur H, Ayyildiz A, Karagüzel E, Ogus E, Surer E, Caydere M, Nuhoglu B, Germiyanoglu C: The preventive effects of thiopental and propofol on testicular ischemia reperfusion injury, Acta Anaesthesiol Scand. 2006 50 (10):1238-43
12. Linda A, Baker and Terry T. Turner : Leydig cell Function after Experimental Testicular Torsion Despite Loss of Spermatogenesis, Journal of Andrology, vol. 16, No.1, January/February 1995
13. Karadeniz T, Erkek üreme fizyolojisi. Türk üroloji yeterlilik kurulları sınavı beşinci hazırlık kursu ders notları kitabı. 12 – 16 Ekim 2008, Abant., 286 – 290
14. Gürbüz N., Testisin vasküler anatomisi, Androloji bülteni, 19, (2006), 333 - 336
15. Kadioğlu, A., Çayan, S., Semerci, B., Orhan, İ., Aşçı, R., Yaman, M.Ö., Usta, M.F., ve Kendirci, M., Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi 1. baskı, Türk Androloji Derneği, Acar matbaacılık, s., 35 – 60.
16. Visser, A.J., Heyns, C.F., Testicular function after torsion of the spermatic cord, BJU. Int., Augst 2003, 92 (3), 200 – 3.
17. Albayrak, S., Göktaş, C., Cangüven Ö.ve Horuz, R., Testis torsiyonunun erişkinde görülen nadir şekli : Ekstravajinal testis torsiyonu, Türk Üroloji Dergisi 30,4 (2004), 474–475.
18. Bağlaj, M.and Carachi, M., Neonatal bilateral testicular torsion: A Plea for emergency exploration, The journal of urology, 177,6 (2007) 2296-2299.
19. Francis, X., Schneck, MD., Mark, F.and Bellinger, MD., Abnormalites of the testes and scrotum and their surgical manegement, İn: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell's Urology. 8th ed. Vol 3.Philadelphia: Saunders Co; 2002. p. 2365-2369.
20. Cuckov, PM., and Frank, JD., Torsion of the testis, BJU. International, 86 (2000) 349-353.
21. Ringdahl, E. and Teaque, L., Testicular torsion, Am Fam Physician, 15:74,10 (2006) 1739-1743.
22. Çavdar, C., Sifil, A. ve Çamsarı, T., Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma, Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi, 3-4 (1997) 92-95.

23. Tarrin, JJ., Brincs, J. and Cano, A., Serbest radikaller antioksidanlar ve infertilite ile ilgili klinik ilişkiler, Hum Reprod, 13,9 (1999) 2371-2376.
24. Aydoğdu, N., Kaymak, K. ve Yalçın, Ö., Sıçanlarda böbrek iskemi reperfüzyon hasarında N-Asetilsisteinin etkileri, Fırat tıp dergisi, 10,4 (2005) 151-155.
25. Çakan, M., Çakan, T., Aydos, T., Yılmaz, D., Ögüş, E. ve S.Kılınç, A., Sıçan testisindeki iskemi reperfüzyon hasarı sonucu oluşan oksidatif stres ve histopatolojik değişiklikler üzerine ketoprofenin koruyucu etkisi, Türk üroloji dergisi, 33,1 (2007) 50-55.
26. Görür, S., Helli, A. ve Orhan, İ., Testis torsiyonu patofizyolojisi ve tedavisindeki yenilikler, Androloji bülteni, 30 (2007) 219-224.
27. Baker, LA. and Turner, TT., Leydig cell function after experimental testicular torsion despite loss of spermatogenesis, Journal of andrology, 16,1 (1995) 12-17
28. Turner, TT., Tungh SK., Tomomasa, H. and Wilson, LW., Acute testicular ischemia result in germ cell-specific apoptosis in the rat, Biology of reproduction, 57 (1997) 1267-1274.
29. Vanlersberghe, C. and Camu, F., Propofol, Schüttler, J. and Schwilden, H., Modern anesthetics, 182, springer, 2008, 227-267.
30. Vasileiou, I., Xanthos, T., Koudouna, E., Perrea, D., Clonaris, C., Katsargyris, C. and Papadimitriou, L., Propofol: A review of its non-anaesthetic effects, European journal of pharmacology, 605 (2009) 1-8.
31. De La Cruz A-JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The effect of propofol on oksidative stress in platelets from surgical patients, Anesth Analg, 89 (1999) 1050- 5
32. Tsuchiya, H., Ueno, T., Mizogami M. and Takakura, K., Antioxidant activity analysis by liposomal membrane system application to anesthetics, Analytical sciences, 24 (2008) 1557.
33. Gülçin, İ., Alici, HA. and Cesur, M., Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol, Chem. Pharm. Bull., 53(3) (2005) 281-285.
34. Oztürk, E., Demirbilek, S., Kadir But, A., Sariçiçek, V., Gülec, M., Akyol, O. and Ozcan Ersoy, M., Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats, Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 29(6) (2005) 922-927.

35. Ergün, R., Akdemir, G., Sen, S., Taşçı, A. and Ergüngör, F., Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats, Neurosurg Rev, 25 (2002) 95-98.
36. Kaptanoğlu, E., Sen, S., Beşkonaklı, E., Surucu, HS., Tuncel, M., Kilinc, K. and Taksin, Y., Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental of propofol in experimental spinal cord injury, Neurosurg Anesthesiol, 14(2) (2002) 114-122.