

T.C
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PAREKOKSİB SODYUM'UN SIÇANLARDA TESTİS
İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA ETKİSİ**

Oğuzhan BAYRAK




**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Bahadır SÜLEYMAN**

**ERZİNCAN
2017**

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yrd.Doç.Dr.Bahadır SÜLEYMAN danışmanlığında, 15780601004 nolu Yüksek Lisans öğrencisi Oğuzhan BAYRAK tarafından hazırlanan bu çalışma 23.08.2017 tarihinde saat 10⁰⁰ da jürimiz tarafından oy birliği ile Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. 23.08.2017

	Unvan Adı Soyadı	İmza
Juri Başkanı	Prof.Dr.Halis SÜLEYMAN	
Üye	Doç.Dr.Beyzagül POLAT	
Üye	Yrd.Doç.Dr.Bahadır SÜLEYMAN	

ONAY:

Bu tez Erzincan Üniversitesi Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 11.08.2017 tarih ve 17/1 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.


Yrd.Doç.Dr. İlyas SAYAR

Enstitü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Oğuzhan BAYRAK



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1700100572
Konu : HADYEK Kararı.

31.03.2017

HUKUK MÜŞAVİRLİĞİNE

İlgi : 28.02.2017 tarihli ve 77040475-000-E.1700064319 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 30.03.2017 tarih ve 3 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 30 no'lu kararı ile sözkonusu tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 30.03.2017

Toplantı Sayısı : 3

KARAR NO 30: Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Bahadır SÜLEYMAN'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "**Parekoksib Sodyum'un Sıçanlarda Testis İskemi Reperfüzyon Hasarına Etkisi**" başlıklı tez çalışması ile ilgili 28.02.2017 tarih ve 77040475-000-E.1700064319 sayılı Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü, Hukuk Müşavirliği yazısı ekindeki Erzincan Üniversitesi Rektörlüğünün 24.02.2017 tarih ve 44495147-804.01-E.10466 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen tez çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik AĖ: <http://www.atauni.edu.tr/#birim=veteriner-fakultesi>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vETFak@atauni.edu.tr

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr



TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve tecrübesinden her zaman faydalanmama izin veren, yol gösteren ve destek olan Tıbbi Farmakoloji A.B.D. Başkanı sayın Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN hocama,

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, her konuda yardımcı olan danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Bahadır SÜLEYMAN hocama,

Tezimin deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Renad MAMMADOV hocama,

Tez çalışmamın yürütülmesinde bana her türlü kolaylığı sağlayan ve tezim ile ilgili tavsiyelerde bulunarak yol gösteren maddi ve manevi destek olan sayın Doç. Dr. Murat ÇANKAYA hocama,

Tezimin histopatolojik çalışmalarında hiçbir yardımını esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Ferda KESKİN ÇİMEN hocama,

Lisans ve Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimselliği, sabrı, azmi ve laboratuvar disiplinini öğreten, ufkumu açıp yol gösteren, maddi, manevi hiçbir yardımını esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet KUZUCU hocama,

Laboratuvar çalışmalarında tecrübelerinden yararlandığım maddi ve manevi destek olan sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe Hümeysra TAŞKIN KAFA hocama,

Bugünlere gelmemde her anımda maddi, manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen fedakar babama, anneme ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	I
TEZ BEYANI	II
ETİK KURUL ONAY RAPORU	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Testis İskemi/Reperfüzyon (İ/R) Hasarı	3
2.1.1. Etyopatogenezi	3
2.2. Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar	5
2.2.1. NSAİİ'lerin Kullanıldığı Alanlar	6
2.2.2. NSAİİ'lerin Sınıflandırılması	6
2.2.2.1. Kimyasal Yapılarına Göre NSAİİ'ler	7
2.2.2.1.1. Karboksilik Asit Türevleri	7
2.2.2.1.2. Asetilize Karboksilik Asit Türevleri	7
2.2.2.1.3. Asetilize Olmayan Karboksilik Asit Türevleri	7
2.2.2.1.4. Fenil Asetik Asit Türevleri	7
2.2.2.1.5. Fenil Propionik Asit Türevleri (Profenler)	7
2.2.2.1.6. Fenamik Asit Türevleri	7
2.2.2.1.7. Enolik Asit Türevleri	7
2.2.2.1.8. Pirazolon Türevleri	7

2.2.2.1.9. Oksikam Türevleri	7
2.2.2.1.10. Paraaminofenol Türevleri	7
2.2.2.1.11. Asidik Olmayan Ajanlar	7
2.2.2.2. Plazma Yarılanma Sürelerine Göre NSAİİ'lar	8
2.2.2.2.1. Yarılanma Süresi Kısa (Altı Saatten Az) Olan İlaçlar	8
2.2.2.2.2. Yarılanma Süresi Uzun (10 Saatten Fazla) Olan İlaçlar	8
2.2.2.3. Siklooksijenaz Enzim İnhibisyonuna göre NSAİİ'lar	8
2.2.2.3.1. Selektif COX-1 İnhibitörleri	8
2.2.2.3.2. Selektif Olmayan Siklooksijenaz İnhibitörleri	8
2.2.2.3.3. Rölatif Selektif COX-2 İnhibitörleri	8
2.2.2.3.4. Yüksek Düzeyde Selektif COX-2 İnhibitörleri	9
2.2.3. NSAİİ'ların Etki Mekanizması	9
2.2.4. NSAİİ'ların Yan Etkileri	10
2.2.4.1. Gastrointestinal Sistem (GİS) Yan Etkileri	10
2.2.4.2. Renal Yan Etkiler	11
2.2.4.3. Hematolojik Sistem Yan Etkileri	11
2.2.4.4. Kardiyο-Vasküler Sistem Yan Etkileri	11
2.2.4.5. Pulmoner ve Allerjik Yan Etkiler	12
2.3. Parekoksib Sodyum.....	12
2.4. Siklooksijenaz (COX) Enzim Sistemi	14
3. MATERYAL VE METOT	18
3.1. Materyal	18
3.1.1. Deney Hayvanları	18
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	18
3.2. Metot	21
3.2.1. Deney Grupları	21
3.2.2. Deney Prosedürü	21
3.2.3. Biyokimyasal Analizler	22

3.2.3.1. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü	22
3.2.3.2. COX Aktivitesinin Ölçümü	23
3.2.3.2.1. COX Aktivitesi Analizi için Reaktiflerin Hazırlanması	24
3.2.3.2.2. COX Aktivitesi için Yöntemin Uygulanması	24
3.2.4. Histopatolojik Analizler	25
3.2.5. İstatistiksel Analizler	25
4. BULGULAR	26
4.1. Biyokimyasal Bulgular	26
4.1.1. MDA ve tGSH Analiz Sonuçları	26
4.1.2. COX-1 ve COX-2 Analiz Sonuçları	28
4.1.3. IL-1β ve TNF-α Analiz sonuçları	30
4.2. Histopatolojik Bulgular	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
6. KAYNAKÇA	42
ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

O₂	: Moleküler Oksijen
Na⁺	: Sodyum İyonu
K⁺	: Potasyum İyonu
Ca²⁺	: Kalsiyum İyonu
H₂O	: Su
C₉H₈O₄	: Asetil Salisilik Asit (Aspirin)
mg	: Mili Gram
mM	: Mili Molar
µmol	: Mikro Mol
L	: Litre
kDa	: Kilo Dalton
kb	: Kilo Baz

Kısaltmalar

I/R	: İskemi/Reperfüzyon
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
MDA	: Malondialdehit
SOD	: Süper Oksit Dismutaz
PC	: Protein Karbonil
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
IL-1β	: İnterlökin-1β
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü α
CAT	: Katalaz Enzimi

GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
COX	: Siklooksijenaz Enzimi
COX-1	: Siklooksijenaz-1 Enzimi
COX-2	: Siklooksijenaz-2 Enzimi
LPS	: Lipopolisakkarit
PG	: Prostaglandin
ACE	: Anjiyotensin Converter (Dönüştürücü) Enzim
GİS	: Gastrointestinal Sistem
PGD₂	: Prosta Glandin D ₂
PGF₂	: Prosta Glandin F ₂
PGI₂	: Prosta Glandin I ₂
PGE₂	: Prosta Glandin E ₂
PGG₂	: Prosta Glandin G ₂
PGH₂	: Prosta Glandin H ₂
TxA₂	: Tromboksan A ₂
FAP	: Family (Ailesel) Adenomatöz Polipozis
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
TSP	: Trombositopeni
CV	: Kardiyo Vasküler
İV	: İntra Venöz
İM	: İntra Muskular
VAL	: Valin
İLE	: İzolösin
PHE	: Fenilalanin
AA	: Araşidonik Asit
POX	: Peroksidaz
RA	: Romatoid Artrit

SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
CYP 450	: Sitokrom P 450
CYP2C9	: Sitokrom 2C9
CYP 3A4	: Sitokrom 3A4



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Şekil 1. Parakoksib Sodyum'un Yapısı	13
Şekil 2. Testis Dokularında MDA ve tGSH Düzeyleri	27
Şekil 3. Testis dokularında COX-1 ve COX-2 Düzeyleri	29
Şekil 4. Testis dokularında IL-1 β ve TNF- α Düzeyleri.....	31
Şekil 5. SG Grubu Testis Dokusunun Histopatolojik Görünümü	32
Şekil 6A. TİR Grubu Testis Dokusunun Histopatolojik Görünümü	33
Şekil 6B. TİR Grubu Testis Dokusunun Histopatolojik Görünümü	34
Şekil 6C. TİR Grubu Testis Dokusunun Histopatolojik Görünümü	35
Şekil 7. PİR-10 Grubu Testis Dokusunun Histopatolojik Görünümü	36
Şekil 8. PİR-20 Grubu Testis Dokusunun Histopatolojik Görünümü	37

ÖZET

Testis torsiyonu'nun tanı ve tedavisindeki gecikmeler testis doku iskemisine ve geri dönüşümsüz hasara neden olmaktadır. Bu nedenle, torsiyone olmuş testis dokusuna yapılacak ilk müdahale detorsiyonla dokunun yeniden kanlanması (reperfüzyonu) sağlamaktır. Ancak, reperfüzyon esnasında iskemili dokuya arteriyel kanla bol miktarda sunulan moleküler oksijen dokuda, iskeminin oluşturduğu hasardan daha şiddetli hasar oluşturmaktadır. Bu olay iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı olarak bilinmektedir. Literatürlerde İ/R hasarının patogeneğinde, oksidatif stres ve inflamasyon major komponent olarak gösterilmektedir. Edinilen bu bilgiler, torsiyone olmuş testisin detorsiyonundan önce ve sonrasında antioksidan özelliğe sahip antiinflamatuvar ilaçların kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada amacımız antioksidan özelliğe sahip selektif COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaç olan parekoksibin sıçanlarda torsiyon ve detorsiyonla oluşturulan testis hasarına etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Çalışmamızda albino wistar türü erkek sıçanlar torsiyon detorsiyon uygulanan (TİR), torsiyon detorsiyon+10 mg/kg parekoksib (PİR-10), torsiyon detorsiyon+20 mg/kg parekoksib (PİR-20) ve sham operasyonu uygulanacak (SG) gruplara ayrıldı. Parekoksib, hayvan gruplarına torsiyon detorsiyon uygulamadan önce bir defa intraperitoneal yoldan enjekte edildi. TİR ve SG hayvan gruplarına ise aynı hacimde distile su verildi. İlaçlar ve distile su verildikten bir saat sonra PİR-10, PİR-20 ve TİR gruplarına iki saat torsiyon ve iki saat detorsiyon uygulandı. Bu süre sonunda TİR, PİR-10, PİR-20 ve SG gruplarındaki hayvanlar yüksek doz anestezik (tiyopental sodyum 50 mg/kg) ile sakrifiye edildikten sonra sol testisleri çıkarıldı ve testis dokularında biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler yapıldı.

Biyokimyasal deney sonuçları parekoksibin torsiyon detorsiyon uygulanan testis dokusunda MDA, COX-2, IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin artmasını, tGSH ve COX-1 in azalmasını 20 mg/kg dozda 10 mg/kg dozuna göre daha anlamlı önlediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, parekoksibin 20 mg/kg dozda torsiyon detorsiyon hasarını 10 mg/kg dozuna göre daha iyi önlediği histopatolojik olarakta gösterilmiştir. Deney sonuçları, parekoksibin klinikte torsiyon detorsiyona bağlı testis iskemi reperfüzyon hasarının tedavisinde yararlı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Testis, Torsiyon Detorsiyon, Parekoksib.

ABSTRACT

Any delay in diagnosis and treatment of testicular torsion may lead to ischemia and irreversible damage to the testis tissue. Therefore, the urgent intervention to the torsioned testis should aim for detorsion and reperfusion to the tissue. However, during reperfusion, the abundance of molecular oxygen brought to the ischemic tissue by arterial blood causes a severe reperfusion damage that is more serious than the damage caused by ischemia itself. This is known as the ischemia reperfusion (I/R) damage. Studies indicate oxidative stress and inflammation as the major component in the pathogenesis of I/R damage. Available data suggests that use of antiinflammatory agents with antioxidant properties both before and after detorsion of the torsioned testis may have benefits.

To investigate the effect of parecoxib, a selective COX-2 inhibitor nonsteroid antiinflammatory drug with antioxidant property, on testicular damage induced in rats via torsion and detorsion, by biochemical and histopathological means.

Albino Wistar strain male rats were assigned to one of the four groups as (1) torsion detorsion group (TIR), (2) torsion detorsion + 10 mg/kg parecoxib group (PIR-10), (3) torsion detorsion + 20 mg/kg parecoxib group (PIR-20), and (4) sham group (SG). Parecoxib was injected in experiment groups via intraperitoneal route once before applying torsion and detorsion. Instead of parecoxib, an equal volume of distilled water was injected in the TIR and SG groups. After one hour from injection of the drug or distilled water, two hours of torsion followed by two hours of detorsion were applied in the TIR, PIR-10 and PIR-20 groups. At the end of this time, all rats in TIR, PIR-10, PIR-20 and SG groups were sacrificed with high dose anesthetics, and consequently, their left testes were removed for biochemical analysis and histopathological examinations.

Biochemical analysis results showed that parecoxib administered in 20 mg/kg dose significantly prevented the increase of MDA, COX-2, IL-1 β and TNF- α levels and the decrease of tGSH and COX-1 levels in the testis tissue subjected to torsion and detorsion, when compared to 10 mg/kg dose. Additionally, histopathological examination results showed that parecoxib could prevent torsion detorsion damage in a dose-dependent manner. The results of the experiment suggest that parecoxib can be beneficial in the clinical treatment of testicular ischemia reperfusion damage caused by torsion detorsion.

Keywords: Testis, Torsion Detorsion, Parecoxib.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi, damarların pıhtı veya herhangi bir mekanik etkenle tıkanması sonucu dokuya sunulan kan ve moleküler oksijenin (O_2) azalması veya tamamen kesilmesi durumudur (1, 2). İskemi, hücrelerde toksik metabolitlerin birikmesine, hücre fonksiyon bozukluğuna ve sonrasında hücrelerin nekrozuna kadar gidecek bir dizi kombine biyokimyasal olayların başlamasına neden olmaktadır (3, 4). Dokuda oluşan iskemi hasarının şiddeti, iskemi süresinin uzamasına paralel olarak artmaktadır (5).

Bu nedenle, dokuya yapılacak ilk müdahale en kısa sürede dokunun tekrar kanlanmasını (reperfüzyonu) sağlamaktır.

Ancak, reperfüzyonla iskemili dokuya arteryel kanla bol miktarda sunulan O_2 , dokuda aşırı miktarlarda serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşmasına neden olmaktadır. Bu SOR'lar hücrelerde membran lipitlerini, proteinlerini, nükleik asit moleküllerini ve hücre organellerini oksidasyona uğratarak ciddi hasara yol açmaktadır (6, 7). Hasarın oluşmasında, hücrelerde reperfüzyon esnasında yükselen SOR lara karşı doğal antioksidan savunma sisteminin aşırı harcanmasından ileri geldiği ifade edilmektedir (8). Bu bilgiler, iskemili dokuya uygulanan reperfüzyon işleminin dokuda iskeminin oluşturduğu hasardan daha şiddetli hasar oluşturduğunu göstermektedir. Bu olay literatürde iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı olarak bilinmektedir (2). Bilindiği gibi, İ/R'ye bağlı doku hasarının en önemli göstergesi malondialdehit (MDA) seviyesidir. MDA, SOR kaynaklı hücre lipit peroksidasyonu'nun son ürünüdür. Bu nedenle, MDA ölçümü ile lipit peroksidasyonu'nun değerlendirilmesi yapılabilmektedir (9). Ayrıca deneysel çalışmalarda antioksidan savunma sistemini değerlendirmek için endojen total glutasyon seviyesi ölçülmektedir (10). Hayvanlarda İ/R hasarını değerlendirmek için yaygın kullanılan parametrelerden biride proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen interlökin bir beta ($IL-1\beta$) ve tümör nekrozis faktörü alfa ($TNF-\alpha$)'dır (11). Bazı çalışmalarda İ/R hasarının temel mekanizmalarından bir diğerinin siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin olduğu savunulmaktadır (12). COX-2 enzimi hasarlı dokularda indüklenir ve araşidonik asitten proinflamatuvar prostaglandinlerin üretiminde ve inflamasyonun şekillenmesinde rol oynar (13). Dokularda indüklenebilir COX-2

enzimi dışında, sitoprotektif aktiviteden sorumlu COX-1 enzimi de bulunmaktadır (13).

Klinikte testis İ/R hasarı, torsiyone testisin cerrahi müdahale ile detorsiyonu sonucu ortaya çıktığı patolojik bir durumdur (14). Torsiyone testis vakalarında tedavinin gecikmesi testis kaybı ve infertiliteye yol açabilmektedir. Erken müdahalelerde detorsiyon ile ilk 6 saat içerisinde testis % 90 korunabilirken geç kalınmış müdahalelerde bu oran 12 saat sonra % 50, 24 saat sonra ise bu oran % 10 lara kadar düşmektedir (15).Literatürden edinilen bu bilgiler, torsiyone olmuş testisin cerrahi girişimden önce ve sonrasında antioksidan özelliğe sahip proinflamatuvar sitokin ve COX-2 enzimini selektif inhibe eden ilaçların kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda testis torsiyon detorsiyon hasarına etkisini deneyeceğimiz parekoksib, antioksidan özelliğe sahip selektif COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır (16). Yapılan literatür taramalarında, parekoksibin testis İ/R hasarı üzerindeki koruyucu etkisine ait herhangi bir bilgiye rastlanmadı. Bu nedenle çalışmamızın amacı, parekoksibin sıçan testisinde İ/R ile oluşturulan hasara etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testis İskemi/Reperfüzyon (İ/R) Hasarı

İlk kez 1800'lerde tanımlanan testiküler torsiyon, yeni doğan çocuklarda ve ergenlik dönemindeki erkek bireylerde yaygın olarak gözlemlenen ve testiküler iskemi ile ortaya çıkan üro-patolojik acil bir durumdur ve kan akışını düzeltmek için cerrahi girişim genellikle zorunludur (14). Testiküler İ/R hasarının yıllık görülme sıklığı, 25 yaşından küçük erkeklerde 1/4000'dir. Başlangıçta venöz dönüşte tıkanıklığa neden olan torsiyon, daha sonra venöz ve arteriyel basınçların eşitlenmesiyle dengelenir. Eğer hızlı ve doğru bir müdahale yapılmaz tedavi edilmezse kısırlığa kadar gidebilecek düzeltilemez testis hasarına ve gonad kaybına yol açar. Meydana gelen hasarın şiddeti torsiyonun süresine ve spermatik kordun dönme derecesine bağlıdır. Klinik vakalarda, iskemi belirtilerinin başlangıcından 6 saat sonra yapılan müdahale sonucu reperfüze edilen testis dokusunun kurtarılma oranı yaklaşık % 90, bu oran 12 saat sonra % 50'ye, 24 saat sonra % 10'a kadar düşmektedir. Cerrahi girişim ile testiküler dokunun kurtarılma oranlarının % 42 ila % 88 aralığının da olduğu bildirilmiştir (9, 17, 18). Testiküler İ/R çocuklukta akut skrotal hastalıkların % 25-35'ini oluşturmaktadır (19). Testiküler torsiyon ekstravajinal veya intravajinal oluşabilmektedir. Ekstravajinal torsiyon sadece yeni doğan döneminde görülmesine rağmen çocukluk ve yetişkinlik döneminde intravajinal torsiyon görülür. Literatürde bildirilen yetişkinlerde ekstravajinal torsiyon sayısı çok azdır (20). Genellikle yeni doğan döneminde bilateral torsiyon oluşmakla birlikte literatürde bilateral torsiyon sayısı çok az sayıda olduğu bilinmektedir ve bildirilen 48 vaka bulunmaktadır. Ancak bunların yapılan müdahalelere rağmen sağ kalım oranı (% 3,1) gibi oldukça düşüktür (21).

2.1.1. Etiopatogenezi

Bilindiği gibi, İ/R travma'nın iskemik fazında, testis dokusunda kan akışının bozulması ya da tamamen kesilmesi sebebiyle dokuda hipoksik ortam oluşur. Sonuçta dokuda ihtiyaç duyulan moleküler O₂ miktarı çok düşük seviyelerdedir ve

dokunun ihtiyacı olan moleküler O_2 'yi karşılayamaz. Dokudaki mevcut sınırlı oksijen nedeniyle dokudaki hücrelerde aerobik solunum azalır ya da tamamen durur. Bunun sonucunda ATP üretimi azalmaktadır. Adenozin trifosfat (ATP)'nin hücre içi düzeylerinin düşmesi ya da tamamen tükenmesi sonucu, hücre zarında bulunan Na^+ , K^+ -ATP az pompasının inaktive olmasıyla hücre içinde Na^+ ve Ca^{2+} iyon konsantrasyonları'nın artmasına neden olur. Ayrıca normal fizyolojik metabolizmanın bir gereği olarak yüksek düzeyde bölünme ve çoğalma kabiliyetinde olan ve enerjiye ihtiyaç duyan spermatozoidlerin ve spermaların canlılığının tehlikeye girmesine neden olur (22). Testisin reperfüze edilmesinin ardından dokuya kanla birlikte sunulan bol miktardaki moleküler O_2 , reaktif oksijen radikallerinin ve reaktif nitrojen radikallerinin oluşmasına neden olur. Oluşan reaktif oksijen türleri (SOR) lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA üzerindeki oksidatif hasar gibi toksik etkilere neden olur. Malondialdehit (MDA), bu oksidatif hasarın belirteçlerinden biridir ve İ/R hasarına maruz kalan dokulardaki seviyeleri yükselir. Süperoksit dismutaz, toksik süperoksit radikallerini moleküler oksijen ve hidrojen peroksit haline dönüştüren bir antioksidan enzimdir. Malondialdehit (MDA)'ya benzer şekilde, SOD aktivitesi dokudaki oksidatif stresi yansıtır (19).

Testiküler iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan yüksek düzeydeki SOR hücre zarı lipidleri, proteinleri ve DNA'nın oksidasyonu ile iskemik dokuda önemli hasarlara neden olur. SOR'lar reperfüzyon sonrası üretilir ve interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinlerin salınımını, nötrofillerin ve makrofajların doku içine göç etmesini indükleyerek testiküler atrofi, germ hücreli apoptozise ve spermatogenezin bozulmasına sebebiyet verir. SOR'lar hücre zarı lipid peroksidasyonu, protein denatürasyonu veya inhibisyonu ve nükleik asit bozulması yoluyla doku hasarına veya dokunun ölümüne neden olur. Testiküler torsiyon esnasında meydana gelen iskemi kemotaktik faktörleri uyarır ve polimorfonükleer lökositlerin, iskemik bölgeye göç etmesine neden olur. Lökositlerin iskemik bölgeye migrasyonu kaynaklı inflamasyon süreci başlar (19, 23). İ/R'ye bağlı akut enflamasyona cevap olarak, interlökin-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınması sonucu, inflamatuvar moleküllerin indüklenmesi ile inflamatuvar süreçleri hızlandırarak apoptozu stimüle eder (24). Başta spermatogonia ve spermatozoidler olmak üzere germ hücrelerinin testis torsiyonuna en duyarlı hücreler

olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (19). Sperm membranları yüksek miktarda doymamış yağ asidi bulundurduklarından dolayı, bu hücreler SOR'un neden olduğu peroksidasyon hasarından ciddi şekilde hasar görürler. Lipitlerin peroksidasyonu, spermatozoa membranlarındaki lipitlerin konformasyon yapısına büyük oranda zarar vererek spermlerin hareket kabiliyetinde büyük oranda azalma ve membran bütünlüğünde ciddi bozulmalara neden olur (25).

Normal fizyolojik koşullar içerisinde, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px)'de dâhil olmak üzere doğal antioksidan savunma mekanizmasına ait enzimler, hücresel metabolizmanın normal bir sonucu olarak salınan SOR'u su (H₂O) molekülüne indirgeyerek ya da diğer zararsız moleküllere dönüştürerek ortamdaki SOR düzeyleri özellikle doymamış yağ asitlerini hedef alırlar ve bu da hücre zarında çok miktarda bulunan doymamış yağ asitlerinin yapısını bozarak hücre zar bütünlüğü üzerinde önemli olumsuz bir rol oynamaktadır (25). Bu tür yaralanmaların akut evresinde biyokimyasal belirteçler ve parametreler daha duyarlıdır. Biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler morfolojik değişikliklerle karşılaştırıldığında daha erken ortaya çıkmaktadır (22). İ/R hasarıyla meydana gelen lipit peroksidasyonu ve protein oksidasyonu bunların nihai ürünleri olan MDA ve protein karbonil (PC) seviyelerini artırır. MDA ve PC iskemi-reperfüzyon sonucu meydana gelen SOR dokuda oluşturdukları lipit peroksidasyonu'nun ve protein oksidasyonu'nun dolaylı bir göstergesidir (22, 25).

2.2. Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), steroid olmayan analjezik (ağrı kesici) antipiretik (ateş düşürücü) anti inflamatuvar (inflamasyon önleyici) bir ilaç grubu olarak benzer şekilde farmakolojik etki ve yan etkiler gösteren, büyük bir kısmı organik asit yapısında olan ve moleküler yapıları birbirlerinden farklı olan ilaçlar grubudur. Bir organik asit türevi olan asetil salisilik asit herkesin bildiği adıyla aspirin bu grup ilaçların proto tipidir. NSAİİ'lar analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar (ağrı, ateş ve inflamasyonu azaltıcı) etki gösterirler. NSAİİ'lar narkotik değildirler (26). Opioidlerden farklı olarak genel itibari ile mide bulantısı, baş

dönmesi solunum depresyonu gibi yan etkiler oluşturmadıklarından kullanan kişilerde ilaç bağımlılığı, uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelendirilen narkoz halini meydana getirmediklerinden ağrılı ve ateşli hastalarda tercihen reçete edilirler (27- 31). ‘Non-steroid’ terimi bu ilaçları benzer etkileri olan steroidlerden ayırmak için kullanılmaktadır. En yaygın alım yolu oraldır, ayrıca parenteral, rektal veya topikal yollarla da uygulanabilmektedirler.

İnsanlar NSAİİ’leri farmakolojik olarak çok eski dönemlerde kullanmaya başlamışlardır. Ağrıyı azaltmak ve ateşi düşürmek amacıyla çok uzun yıllar boyunca beyaz söğüt (*Salix alba*) ağacının kabuklarından elde edilen özüt ilaç olarak kullanılmıştır (32-34). İtalyan kimyager Raffaele Piria ve Fransız farmakolog Henri Leroux 1828 yılında söğüt ağacından elde edilen bu özüte salisin adını vermişlerdir. Daha sonra Piria salisin’i oksidasyon işlemi ile oksitlemesi sonucu salisilik asit’i elde etmiştir (32- 34). Arthur Eichengrun ve Felix Hoffmann 1897’de, salisilik asitin hidroksil gruplarından birine asetil grubunu bağlayarak asetilsalisilik asiti [aspirin ($C_9H_8O_4$)] sentezlemişlerdir. 1899 yılında salisilik asidin asetillenmesiyle meydana gelen asetilsalisilik asit ilk non-steroid antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (32-34). Vane ve arkadaşları 1971 yılında aspirin ve o zamana kadar keşfedilmiş diğer NSAİİ’lerin prostaglandin biyosentezini baskılayarak veya inaktive ederek etki gösterdiklerini ortaya çıkarmışlardır (35, 36).

2.2.1. NSAİİ’lerin Kullanıldığı Alanlar

Romatoid artrit, osteoartrit, inflamatuvar artropatiler (örneğin: spondilit, psöriyatik artrit, reiter’s sendromu), akut gut, dismenore, metazatik kemik ağrısı, baş ağrısı ve migren, ameliyat sonrası ağrı, iltihaplanma ve doku zedelenmesi yüzünden oluşan hafiften orta dereceye kadar ağrılar, ateş, böbrek sancısı.

2.2.2. NSAİİ’lerin Sınıflandırılması

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kimyasal yapılarına göre, yarılanma sürelerine göre ve COX inhibisyonuna göre sınıflandırılabilir (30, 37- 40).

2.2.2.1. Kimyasal Yapılarına göre NSAİİ'ler

2.2.2.1.1. Karboksilik Asit Türevleri

2.2.2.1.2. Asetilize Karboksilik Asit Türevleri: Asetilsalisilik asit.

2.2.2.1.3. Asetilize Olmayan Karboksilik Asit Türevleri: Diflunisal, Dolin salisilat, Metil salisilat, Magnezyum salisilat, Salisil salisilat (salsalat) (30, 37-40).

2.2.2.1.4. Fenil Asetik Asit Türevleri: Diklofenak Sodyum, Etodolak, Indometazin, Sulindak, Tolmetin.

2.2.2.1.5. Fenil Propionik Asit Türevleri (Profenler): Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Pirprofen, Naproksen, Benaksopropen, İndiprofen, Tiaprofenik asit, Soprofen, Karprofen, Oksaprozin (30, 37- 40).

2.2.2.1.6. Fenamik Asit Türevleri: Flufenamik asit, Meklofenamik asit, Mefenamik asit, Niflumik asit.

2.2.2.1.7. Enolik Asit Türevleri

2.2.2.1.8. Pirazolon Türevleri: Fenilbutazon, Oksifenil Butazon, Metamizol Sodyum, Aminopirin, Propifenazon.

2.2.2.1.9. Oksikam Türevleri: İsoksikam, Piroksikam, Tenoksikam, Meloksikam, Azopropazon, Pesoksikam, Sudoksikam.

2.2.2.1.10. Paraaminofenol Türevleri: Parasetamol, Fenasetin.

2.2.2.1.11. Asidik Olmayan Ajanlar: Nabumeton.

Paraaminofenol grubu dışında tümü analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidir. Paraaminofenol grubu ise antiinflamatuvar etki göstermez. Analjezik ve antipiretik etkilidir.

Klinik uygulamada kısa etkili olanlar akut olarak analjeziye gerek olan durumlarda (spora bağlı travma, gut atağı gibi), uzun etkili olanlar romatoid artrit, kronik eklem iltihabı gibi durumlarda etkilidir (30, 37- 40).

2.2.2.2. Plazma Yarılanma Sürelerine göre NSAİİ'lar

2.2.2.2.1. Yarılanma Süresi Kısa (Altı Saatten az) Olan İlaçlar

Asetilsalisilik asit, Diklofenak, Etodolak, Fenoprofen, Flufenamik asit, İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Ketorolak, Piroprofen, Tiaprofenik asit, Tolmetin (30, 37-40).

2.2.2.2.2. Yarılanma Süresi Uzun (10 Saatten Fazla) Olan İlaçlar

Diflunisal, Fenbufen, Nabumeton, Naproksen, Fenilbutazon, Piroksikam, Salisilat, Sulindak, Tenoksikam.

2.2.2.3. Siklooksijenaz Enzim İnhibisyonuna göre NSAİİ'lar

Klasik NSAİİ'lar platelet agregasyonunu inhibe etmelerine karşın, koksibler böyle bir etki meydana getirmezler. Bu nedenle, kardiyovasküler sistem üzerinde tromboksan A₂ (TxA₂)'nin etkinliğinin artması beklenebilir. Bu olay, koksiblerin etki mekanizmasının PGI₂ ve TxA₂ arasındaki dengenin bozulmasıyla ilişkili olduğunu gösterir. COX-2 enziminin inflamasyon sırasında indüklendiğinin anlaşılmasına bağlı olarak, NSAİİ'ların antiinflamatuvar etkilerinin COX-2 inhibisyonuna, mide kanalındaki irritasyon ve böbrek üzerindeki zararlı etkilerinin ise COX-1'in inhibisyonuna bağlı olduğu ve bu nedenle COX-2'yi selektif olarak inhibe eden bir ilacın selektif olmayan NSAİİ'lardan daha güvenli olduğu düşünülmektedir. COX-1 etkinliği düşük olan ilaçların antiinflamatuvar etkinliği fazla iken, gastrik ve renal yan etkileri daha azdır. NSAİİ'ların siklooksijenaz enzimlerine farklı seçiciliğinin saptanması sebebiyle 1999 yılında selektif siklooksijenaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Siklooksijenaz enzim seçiciliğine göre de NSAİİ'lar sınıflandırılabilir (30, 37- 40).

Buna göre;

2.2.2.3.1. Selektif COX-1 İnhibitörleri: Düşük doz asetilsalisilik asit.

2.2.2.3.2. Selektif Olmayan Siklooksijenaz İnhibitörleri: Yüksek doz Asetilsalisilik asit, İndometazin.

2.2.2.3.3. Rölatif Selektif COX-2 İnhibitörleri: Meloksikam, Nimesulid, Diklofenak.

2.2.2.3.4. Yüksek Düzeyde Selektif COX-2 İnhibitörleri: Selekoksisib, Rofekoksisib, Valdekoksisib, Parekoksisib, Eterikoksisib (30, 37- 40).

2.2.3. NSAİİ'lerin Etki Mekanizması

Temel olarak NSAİİ'ler siklooksijenaz 1 ve/veya 2 (COX-1 ve COX -2) enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler. Prostaglandinlerin prekürsörü olan araşidonik asit, membran fosfolipidlerinde bulunan 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asit esteridir (41-43). Prostaglandin sentezinde ilk basamak fosfolipaz A₂ enzim aktivitesi ile membran fosfolipidlerinin hidrolizi ve araşidonik asit salınımıdır. Çeşitli faktörlerin etkisiyle aktive olan fosfolipaz A₂ membran fosfolipitlerini hidroliz ederek araşidonik asitin salınımını sağlar. İkinci reaksiyon ise siklooksijenaz (COX) enzimi tarafından katalizlenir. COX enzimi'nin siklooksijenaz ve peroksidaz aktif bölgeleri olmak üzere iki katalitik bölgesi vardır. COX prostaglandin sentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Bu aşama da NSAİİ'ler COX enzimini inhibe eder. COX enziminin bu aşamada inhibe edilmesi prostaglandinlerin sentezlenememesine neden olur (41, 44-46). Deneysel çalışmalar sonucu NSAİİ'lerin apoptozu uyardıkları ve proliferasyonu inhibe ettikleri gösterilmiştir (41-43). İki NSAİİ olan sulindak ve selektif COX-2 inhibitörü selekoksisibin randomize klinik çalışmalar sonucu, adenomatöz poliplerin büyüüp gelişmesini etkili bir şekilde inhibe ettiği ve olağandışı kalıtsal duruma sahip ailelerde adenomatöz polipozis (FAP) olan hastalarda mevcut poliplerin gerilemesine neden olduğu tespit edilmiştir. NSAİİ'lerin güçlü antikororektal kanser özelliklerine sahip oldukları epidemiyolojik çalışmalar ve hayvanlarla yapılan deneyler sonucu tespit edilmiştir (41- 43). NSAİİ'lerin COX-1 ve COX-2'yi inhibe etme yetenek ve dereceleri farklı dokularda ve farklı konsantrasyonlar da farklılık göstermektedir. Mesela aspirin günde 50-100 mg dozlarda alındığında trombositlerde COX-1'in nispeten seçici bir inhibitörü olarak etki etmekte ancak COX-2'yi sadece 0.5 mM'dan daha yüksek plazma konsantrasyonlarında inhibe edebilmektedir. İbuprofen, sulindak ve indometasin gibi diğer geleneksel NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2'yi aynı ölçüde inhibe ederken, Dünya Sağlık Örgütü tarafından coxib olarak adlandırılan NSAİİ sınıfı ilaçlar seçici olarak COX-2'yi inhibe etmektedir. Coxibler, COX-1'in prostaglandin I₂ (PGI₂) ve prostaglandin E₂'nin (PGE₂) mide epitelindeki

koruyucu etkilerini değiştirmeksizin, inflamasyonda COX-2 ile prostanoid oluşumunu baskılamak için geliştirilmişlerdir (41- 43).

Duşuk doz aspirin (günlük 30-150 mg), trombositlerdeki COX-1'i seçici bir şekilde inhibe ederek tromboksan A₂ üretimini, trombosit agregasyonunu, vazokonstriksiyon ve homeostazı domine eder. Bu anti-trombotik etki, tıkayıcı vasküler hastalık riski yüksek olan hastaların çoğunda faydalı olabilmektedir, lakin kanama komplikasyon potansiyeli yüksek olan hastalar için son derece tehlikelidir (41- 43). Antienflamatuar dozlardaki NSAİİ'lar osteoartrit veya romatoid artritli hastalar gibi uzun süre kullanmak zorunda kalanlarda renal hemodinaminin bozulmasına, gastrointestinal ülserasyona veya kanamaya neden olabilmektedirler. Günümüzde bilim insanları, gastrointestinal hasarı en aza duşüren COX-2 inhibitörlerinin uzun süre kullanılmasının, vasküler endotel hücrelerinde prostasiklinin sentezlenmesini baskılamak suretiyle, duşuk doz aspirinin kardiyovasküler faydalarını telafi edebileceği ve trombozu artırabileceği konusunda araştırmalara devam etmektedir (41- 43).

2.2.4. NSAİİ'ların Yan Etkileri

Farklı NSAİİ'ların etkileri bakımından gözlemlenen bireysel farklılıklar, yan etkiler açısından da gözlemlenen farklılıklar içinde geçerlidir ve genel itibarı ile doza bağımlı olarak farklı bireylerde farklı derecelerde gözlemlenmektedir (47).

Yan etkilerin çok görülmemesinin nedeni bu ilaçların yüksek dozda uzun süre kullanılmaları ve genellikle 65 yaş üstü hastalarda kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Bu ilaçların en önemli yan etkisi gastrointestinal sistemde görülmektedir (48).

2.2.4.1. Gastrointestinal Sistem (GİS) Yan Etkileri

Bu ilaçları kullanan hastaların gastrointestinal sistem hücreleri, dokuları ve organları üzerinde koruyucu etkisi olan prostaglandinlerin sentezlenmesini sağlayan COX enziminin inhibe edilmesi ve koruyucu etkisi olan prostaglandinlerin sentezlenememesinden kaynaklı hastaların yaklaşık % 25'inde yaygın karın ağrısı dispepsi, hazımsızlık, yanma, gibi GİS'e ait olumsuz etkiler görülür. Bu olumsuz

etkinin derecesi farklı çalışmalarda 3-10 kat arasında olduğu belirtilmektedir (27, 30, 38).

2.2.4.2. Renal Yan Etkiler

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) böbrekte vazodilatatör etkili olan PGE₂ ve prostasiklin sentezini inhibe ederek glomerüler filtrasyon hızında (GFR), renin salgılanması düzeyinde ve renal kan akım hızında azalmaya neden olur. Suyun ve tuzun atılımını azaltarak retansiyona sebep olur ve hipertansif hastalarda kan basıncının artmasına neden olurlar. Oluşan bu yan etkilerden kaynaklı yaşlılarda ve yüksek doz NSAİİ alan hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilmektedirler. Tiazid ve benzeri diüretik alan hastalarda, bu ilaçların antihipertansif, natriüretik ve diüretik etkileri azalır. Hasta NSAİİ'lerle birlikte ACE inhibitörü ve diüretik kullanıyorsa, renal yetmezlik riski yükselir. NSAİİ'ler nadiren akut renal yetmezlik, interstisyel nefrit, veya akut tubuler nekroz gibi daha ciddi renal hastalıklara da sebep olabilmektedirler (27, 30, 38).

2.2.4.3. Hematolojik Sistem Yan Etkileri

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tromboksan A₂ sentezini inhibe ederek antitrombotik etki, kanama süresinde uzama hemostazda yavaşlama, ve daha nadir olarak da agranülositoz, trombositopeni (TSP), aplastik anemi ve kan diskrazilerine neden olabilirler (27, 30, 38).

2.2.4.4. Kardiyovasküler Sistem Yan Etkileri

Bağırsaklardan suyun kana geçişini artırdıkları için yüksek dozlarda NSAİİ kullanımı dolaşan kan hacminde artışa neden olmaktadır ve kalp atış hızını artırabilmektedirler. Ayrıca hiperkalemiye bağlı EKG değişiklikleri ortaya çıkarabilmektedirler. İnflamatuvar süreçleri barındıran aterosklerozda, seçici COX-2 inhibitörleri, inflamasyonu inhibe ederek potansiyel olarak anti-aterojenik etkilere yol açarlar (27, 30, 38).

2.2.4.5. Pulmoner ve Allerjik Yan Etkiler

Kullanıldıklarında NSAİİ'lerin PG'lerin sentezini inhibe etmesinden kaynaklı bronkospazma neden olabilmektedirler. Aspirine hassas kişilerde bu durum daha sık görülmektedir. Bronkodilatatör etkili PG sentezinin inhibisyonundan kaynaklı mast hücre stabilizasyonunun bozulması ve histamin gibi vazoaktif aminlerin salınmasından ötürü serum hastalığı, ürtiker, astım nöbetleri, veya anjiödem meydana gelebilmektedir (27, 30, 38).

2.3. Parekoksib Sodyum

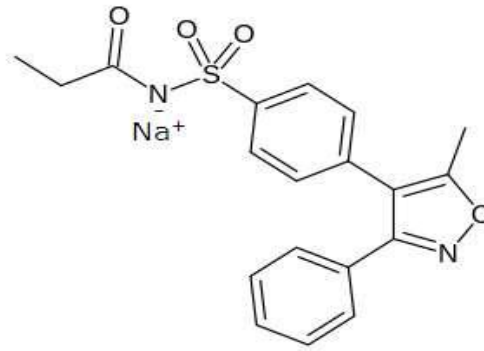
Parekoksib, anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik faaliyetleri olan COX-2'yi selektif olarak inhibe eden NSAİİ olan valdekoksibin bir amid ön ilacıdır (49, 50). Parekoksib, enjekte edilebilir bir COX-2 spesifik inhibitör olup, orta ve ağır cerrahi sonrası ağrı da dahil olmak üzere akut ağrının yönetimi (önlenmesi ve tedavisi) için kullanılmaktadır (49-51). Hastaya uygulandıktan sonra, parekoksib karaciğer karboksi esterazlar tarafından valdekoksib aktif formuna hidroliz edilir. Valdekoksib seçici olarak COX-2'ye bağlanır ve inhibe eder. Bu, araziidonik asidin ağrı, inflamasyon ve ateşin düzenlenmesinde rol oynayan prostaglandinlere dönüşmesini engeller (49). Parekoksib, hızlı biotransformasyona uğrayan valdekoksibin suda çözünür ve enjekteabl bir ön ilacıdır. Enzim aktivitesini % 50 oranında inhibe etmek için gerekli olan valdekoksib dozu, indüklenebilir insan COX-2 izoformuna karşı 0.005 µmol / L'dir; buna karşın, COX-1 izoformuna karşı 140 µmol / L'dir (49).

Parekoksib opioid gereksinimlerini düşürür, harekette ağrıyı azaltır ve çeşitli büyük ameliyat modellerinde opioidle ilgili olumsuz etkileri azaltır. Non-selektif NSAİİ'lerin aksine, kısa süreli kullanımda gastrointestinal ülserasyon insidansını arttırmaz. Buna ek olarak, parekoksib trombosit işlevine müdahale etmez, bu aşırı kanamanın hastaya güvenlik riskleri getirdiği cerrahi girişimler için özellikle avantajlıdır. COX-2 selektif inhibitörlerin günlük olarak uzun süreli kullanımı ile artmış kardiyovasküler (CV) tromboembolik risk durumu bulunduğunu gösteren veriler, 2004 yılında rofekoksibin ve 2005 yılında valdekoksibin geri çekilmesine neden olmuştur (50).

Konvansiyonel NSAİİ'lar COX-1'i inhibe ederek üst GİS ve hematolojik yan etkilere neden olurken, COX-2'ye spesifik inhibitörler terapötik konsantrasyonlarda COX-1'i inhibe etmezler ve bu nedenle üstün bir güvenlik ve tolerabilite profiline sahiptirler (51).

Akut NSAİİ uygulaması, üst GİS'de kanama, akut böbrek yetmezliği ve aşırı intra-veya postoperatif kanama riskini artırır (51).

Bu NSAİİ (parekoksib), terapötik konsantrasyonlarda COX-1'i inhibe etmez ve bu nedenle kan koagülasyonuna müdahale etmez. Günde iki defa 40 mg'a kadar olan dozlarda parekoksib sodyumun trombosit fonksiyonu ve mide mukozasında herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (52). Enjekte edilebilir olduğundan, hastalar ağızdan ilaç alamadığında perioperatif olarak kullanılabilir (69). Akut ağrı tedavisi için önerilen dozlarda verildiğinde analjezinin başlangıcı 7-14 dakika olup 2 saat içinde tepe etkisine ulaşır. Tek bir dozdan sonra, analjezi süreleri 6'dan 24 saate kadar değişir (53). Parekoksib enjeksiyonunun opioid analjezik ajanlarda görülen bağımlılık, sedasyon veya solunum depresyonu gibi yan etkileri göstermemektedir. Seçici COX-2 inhibitörleri, antiplatelet etkileri olmadığı için kardiyovasküler tromboembolik hastalıkların profilaksisinde asetilsalisilik asit gibi etki göstermezler. Bu nedenle anti-platelet tedaviler kesilmemelidir (54).



Şekil 1. Parakoksib Sodyum'un Yapısı

Parekoksib, 40 mg'lık bir dozda verilir, ardından her altı ila 12 saatte bir, günde maksimum 80 mg olacak şekilde 20 veya 40 mg'lık daha dozlarla uygulanabilir. Enjeksiyon, hızlıca ve doğrudan bir damara veya mevcut bir intravenöz hattına verilebilir veya kas içine yavaşça ve derinden verilebilir. Parekoksib, opioid ağrı

kesici (morfinle ilişkili ilaçlar) ile aynı anda verilebilir sakıncası yoktur (49, 55). Parekoksib, gebeliğin son üç ayında kadınlara veya emziren kadınlara verilmemelidir. Gebelikteki kategorisi C'dir. Gebelik sırasında parekoksib kullanımı önerilmemektedir. Koroner baypas ameliyatından sonra kullanılmamalıdır. Avrupa Komisyonu, 22 Mart 2002 tarihinde parekoksib için Avrupa Birliği genelinde geçerli bir pazarlama izni vermiştir (55).

İntra venöz (IV) ve intra muskular (IM) dozlarında 20 mg parekoksibin ardından valdekoksibin C_{max}'ına sırasıyla yaklaşık 30 dakika ve yaklaşık 1-1,5 saat içinde ulaşılır (49, 55). İntra venöz uygulamada direk damara uygulandığı için parekoksib kısa sürede karaciğere ulaşır ve karaciğerde valdekoksibe metabolize olarak tekrar kana karışır. Damara uygulama anından karaciğerde metabolize olup tekrar kana geçme süresi yaklaşık 30 dk'dır. İntra muskular uygulamada ise, uygulama anından kana karışıp karaciğere ulaşması ve valdekoksibe metabolize olup tekrar kana karışması yaklaşık 60 dk'dır (55). Parekoksib, yaklaşık 22 dakikalık bir plazma yarılanma ömrü ile hızlı ve neredeyse tamamen *invivo* olarak valdekoksib ve propionik asite dönüştürülür. Valdekoksibin ortadan kaldırılması, sitokrom P 450 (CYP 450) 3A4 ve CYP2C9 izoenzimleri ve sülfonamid parçasının glukuronidasyonu (yaklaşık % 20) dâhil olmak üzere çoklu yolları kapsayan geniş çaplı karaciğer metabolizmasına dayanmaktadır (49).

Valdekoksib'in IV uygulamasından sonraki dağılım hacmi yaklaşık 55 (L) litredir. Plazma proteinine bağlanma, önerilen en yüksek doz, 80 mg / gün ile elde edilen konsantrasyon aralığına göre yaklaşık % 98'dir (55). Değiştirilmemiş parekoksib idrarda ve dışkıda sadece iz miktarda (% 5 ten küçük) tespit edilmiştir. Dozun yaklaşık % 70'i inaktif metabolitler olarak idrarla atılır. Parekoksib sodyumun IV veya IM dozajından sonra valdekoksibin eliminasyon yarı ömrü (T_{1/2}) yaklaşık 8 saattir. Valdekoksib için plazma klirensi (CL_p) yaklaşık 6 L / saat'tir (55).

2.4. Siklooksijenaz (COX) Enzim Sistemi

Siklooksijenaz (COX) enzimleri hücrelerde araşidonik asitten eikozanoidlerin sentezlenmesine aracılık ederler. COX enzim kompleksinin iki tip izoformu iyi bilinmektedir. Bunlar, COX-1 ve COX-2'dir (56, 57). Bilim insanlarının çalışmaları

sonucu COX enzimi 1971, COX-2 enzimi ise 1991 yılında tespit edilmişlerdir. COX enzimi, ilk kez 1976 yılında saflaştırılmış, 1988'de klonlanmıştır (58). Daha sonra araştırmalar sonucu bu iki izoforma ek olarak özellikle asetaminofen inhibisyonuna duyarlı bir COX-1 varyantı olan COX-3 izoformunun da var olduğu tespit edilmiştir. Ancak COX-3 izoformunun fonksiyonunun ne olduğu bilinmemekle birlikte üzerindeki çalışmalar sürdürülmektedir (56, 57, 59, 60). Bu COX izoformlarının aminoasit dizilimi % 60 homoloji göstermesine rağmen COX-1 enziminin katalitik aktif bölgesi COX-2'den % 20 daha küçüktür ve yapı olarak biraz farklılık göstermektedir (44, 60, 61, 62).

Enzim COX-1'in COX-2'den farklı olmasındaki en büyük gösterge COX-1'in yapısallık özelliği göstererek hücrelerde sürekli olarak sentezlenmesi sebebiyle daima mevcut olmasıdır. Her iki enzimin de büyük oranda birbirlerine yapısal olarak benzerliği vardır. Ancak COX-2 den farklı olarak COX-1 vücutta baskın olarak ifade edilmektedir (63, 64). Aralarında ki moleküler farklılık, aminoasit dizilimindeki iki aminoasidin değişiminden ileri gelen bir durumdur. COX-2'de 523. konumunda valin (val) bulunurken COX-1'de bu aminoasit, izolösin (Ile) ile yer değiştirmiştir. Ayrıca COX-1 de Ile- 434'un COX-2'de val- ile değişimi ve komşusundaki fenilalanin (Phe)-518 aminoasiti, COX-2'de quaterner yapıyı oluşturmak üzere enzimin aktif bölgesinde fark edilebilir bir hacim arttırmak suretiyle ana hatta COX-2'nin uyarılmasını ve seçici COX-2 inhibitörlerinin bağlanarak COX-2'nin inhibisyonuna neden olan özel hidrofilik bir yan cebe sahip olmasını sağlayan farklılıklardır. Daha çok substratın hidrofilik yan cebe ulaşmasını sağlamak amacıyla Phe-518 aminoasiti bu cep için alanı genişletmektedir (44, 60- 62).

Endoplazmik retikulumlarda yer alan COX-1 ve COX-2 enzimlerinin moleküler ağırlıkları sırası ile 72 ve 74 kDa dur. Gen büyükleri sırasıyla 22 kb ve 8,3 kb'dır. Gen büyüklükleri ve moleküler ağırlıkları farklı olduğundan jel elektro forez de yürütüldüklerinde farklı bantlar şeklinde görülebilmektedirler. Nükleik asitlerde COX-1 gen bölgesi 9'uncu kromozom üzerinde yer alırken, COX-2 gen bölgesi ise 1'inci kromozom üzerinde yer almaktadır (65). COX-1 enziminin inhibisyonu doku hasarına neden olurken, COX-2 enziminin inhibisyonu ise antiinflamatuvar aktiviteye neden olur. Bilim insanlarının çalışmaları, birçok hastalığın epidemiyolojisinde COX enzim kompleksinin büyük rolünün olduğunu göstermiştir (63, 64).

Prostaglandinlerin üretiminde COX-1 ve COX-2 enzimleri anahtar görevi sahiptirler. Yapısal olan COX-1 enzimi araşidonik asitten (AA) tromboksan A₂ sentezini katalizlemektedir. Memeli vücudun da birçok doku ve organlarda (mide, böbrek, beyin vs) bulunmakta ve önemli hücre, doku ve organ koruyucu görevi yapmaktadır. COX-2 ise her dokuda her an hazır olarak bulunmamakla birlikte, ancak hormonlar, pro-inflamatuar sitokinler, peroksizomal proliferatörler, hipoksi, iyonize radyasyon, büyüme faktörleri, tümör promotörleri ve bazı karsinojenler COX-2 sentezinin stimüle edilmesine neden olurlar (56, 57).

Bu enzim sistemi COX-1 ve COX-2 enzimleri aracılığı ile araşidonik asitten (AA) prostaglandinler (PG) ve tromboksan A₂ (TXA₂) sentezini yapmaktadır (66). Birçok dokuda COX-1, yapılandırıcı olarak eksprese edilmektedir. COX-1 enzimi trombosit agregasyonu ve mide sitoproteksiyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. COX-2, insan böbreği ve beyinde yapısal olarak sürekli ifade edilmesine rağmen, iltihaplanma, yara iyileşmesi ve neoplazi esnasında birçok dokuda biyosentezi indüklenmektedir. COX-1 ve COX-2, transmembran G-proteini ile birleşmiş reseptörlere bağlanarak menşee (öz) hücre (otokrin) ve komşu hücreler (parakrin) arasındaki sinyalleşmeyi koordine eden biyolojik açıdan önemli prostanooidlerin sentezlenmesini başlatırlar (41). PG sentezinde ilk basamak, araşidonik asidin (AA)'in prostaglandin G₂ (PGG₂) ve prostaglandin H₂ (PGH₂)'yi sentezlemek üzere COX enzim kompleksi tarafından araşidonik asidin yapısına moleküler oksijeni bağlayarak araşidonik asidin oksitlenmesi ve dairesel yapı almasıdır. Bu enzim kompleksi, birisi COX, diğeri ise peroksidaz (POX) olmak üzere iki katalitik aktiviteye sahiptir (67, 68).

Bu COX enzim yolağında PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ ve TxA₂ bulunmaktadır. Bunların her biri kendilerine özel bir enzimin biyokimyasal aktivitesi ile meydana gelir. Bunların bazıları ara ürün bazıları ise son ürünlerdir. Non-selektif NSAİİ hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe edebilmektedirler. NSAİİ'lerin GİS ve diğer organlar üzerindeki yan etkileri COX-1 enziminin inhibe edilmesine, antiinflamatuar etkinliği ise COX-2 enziminin inhibe edilmesine bağlıdır. GİS'e yan etkilerinden dolayı, NSAİİ'lerin bu yan etkilerini azaltmak için COX-2 enzimini seçici bir şekilde inhibe eden selektif COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Non selektif NSAİİ'lerin COX-2'ye oranla COX-1'e olan affinite seviyeleri,

antiinflamatuvar dozlarda gösterdikleri yan etki derecelerindeki farklılıkları açıklamaktadır. Yalnızca COX-2'ye yüksek düzeyde selektivite gösteren ilaçlar koksibler olarak adlandırılmış olup mide ve böbreklerde daha az yan etki yaparak antiinflamatuvar etki sağlamaktadırlar (39).

İfadesinin değeri biraz daha yüksek olduğu, beyin, böbrekler ve üreme sistemi dışında COX-2, birçok dokuda normal durumlarda tespit edilemeyecek kadar çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (69). COX-2 indüksiyonunu uyaran mediyatörler bakteriyel endotoksinler, lipopolisakaritler (LPS), serbest radikaller, interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü alfa (TNF α), büyüme faktörleri ve sitokinler olup ayrıca romatoid artrit (RA) hastalarının COX-2'yi aşırı ifade eden sinovya dokusunda görülmektedir (69). COX-2, insanlardaki ülser çevreleyen dokularda tespit edilmiştir. COX-2 her ne kadar ülserlerin iyileşmesinde rol alıyor olsa da deney hayvanlarında ve insanlarda mide ülserlerinin iyileşmesi ile ilgili bir bulgu yoktur. Selektif COX-2 inhibitörlerinin gastrodoudenale ülser ve kanamaya yol açma riski daha azdır (69).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları

Deney hayvanları, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deneyde kullanmak için ağırlıkları 240-250 gram arasında değişen toplam 24 adet Albino Wistar türü erkek sıçanlar rastgele seçildi. Hayvanların ortama adapte olabilmeleri için deneyden önce farmakoloji laboratuvarında bir hafta oda sıcaklığında (22-25°C) % 45-50 nem ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüde grup halinde barındırıldı, yemek ve suya serbestçe erişimleri sağlandı. Bu çalışmanın tüm aşamalarının etik kurula uygun olduğu "Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (AÜHADYEK) tarafından verilen 30.03.2017 tarihli ve 3/30 no'lu karar ile onaylanmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Tablo 1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, cihazlar ve temin edildikleri firma isimleri

Kimyasal Maddeler/Cihazlar	Modeli ve Firması
Parekoksib	Dynastat 40 mg Powder for Solution for Injection, Pfizer Limited United Kingdom
Ketamin HCl	Ketalar Enjektabl Flakon 500 mg, Pfizer Türkiye, Türkiye
Sevofluran	Sevorane Likid % 100 Solüsyon 250 ml, Abbott, Türkiye
MDA Analiz Kiti	Lipid Peroxidation (MDA) Assay Kit, Sigma-Aldrich, ABD

IL-1 β Analiz Kiti	Rat Interleukin 1 β ELISA Kit, Shanghai LZ, Çin
TNF- α Analiz Kiti	Rat Tumor Necrosis Factor α ELISA Kit, Shanghai LZ, Çin
COX aktivite analiz kiti	Cayman, Ann Arbor, MI, ABD
TBARS Ölçüm Kiti	OxiSelect™ TBARS Assay STA-330 Kit, Cell Biolabs, ABD
COX-1 İnhibitörü	SC-560, Cayman Chemical, ABD
COX-2 İnhibitörü	DuP-697, Cayman Chemical, ABD
EDTA Çözeltisi	Ethylenediaminetetraacetic Acid Solution, Sigma-Aldrich, ABD
Sükroz Çözeltisi	Sucrose Solution, Sigma-Aldrich, ABD
Tris Tamponu	Tris Buffer, BIO-RAD, ABD
N, N, N', N'-tetrametil-p-fenilendiaminin	N,N,N',N'-Tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride, Sigma-Aldrich, ABD
HPLC Grade su	Water (HPLC), Fisher Chemical, ThermoFisher Scientific, ABD
Araşidonik Asit	Arachidonic acid, Sigma-Aldrich, ABD
Streptavidin-HRP	HRP-Conjugated Streptavidin, ThermoFisher Scientific, ABD
Ultra-Turrax Homojenizer	Staufen, Almanya
Santrifüj (Soğutmalı)	Thermo Electron LEN GMBH Heraeus 4600, Almanya

Spektrofotometre	Beckman DU 500, Global Medical Instrumentation, ABD
Mikroplaka Okuyucu	PowerWave HT Microplate Spectrophotometer, Bio-Tek, ABD
Hassas Terazi	Sartoriusn AG, Almanya
Distile Su Cihazı	Easypure RF Compact Ultrapure Water System, ThermoFisher Scientific, ABD
Karıştırıcı	Vortex-Genie, Scientific Industries, ABD
Magnetik Karıştırıcı	Labincol 32, Breda, Hollanda
Plaka Çalkalayıcı	IRMA Shaker, Labsan, ABD
Su Banyosu	Nüve BM 101, Nüve malz. San. Lim. ve Tic. A.Ş., Türkiye
pH Metre	Jenway 3010 pH Meter, UK
Derin Dondurucu	Sanyo Ultra Low, Sanyo Electric Co Ltd., Japan
Otomatik Pipet	Finpipette Lasysystems, Finlandiya
Leica Bond-Max	LEICA Biosystems, Türkiye
Olympus BX 51	Olympus, Japonya

3.2. Metot

3.2.1. Deney Grupları

Deney hayvanları torsiyon detorsiyon+10 mg/kg parekoksib (PİR-10), torsiyon detorsiyon +20 mg/kg parekoksib (PİR-20), torsiyon detorsiyon kontrol (TİR) ve sham operasyonu uygulanacak (SG) gruplara ayrıldı.

3.2.2. Deney Prosedürü

Anesteziden 1 saat önce PİR-10 grubuna (n-6) 10 mg/kg ve PİR-20 grubuna (n-6) 20 mg/kg olacak şekilde parekoksib tek doz i.p. yoldan enjekte edildi, aynı zamanda TİR (n-6) ve SG (n-6) grubundaki hayvanlara da distile su aynı yöntemle uygulandı. Parekoksib ve distile su uygulandıktan bir saat sonra cerrahi girişimler steril şartlar altında, uygun laboratuvar ortamında 50 mg/kg i.p. ketamin (Ketalar Enjektabl Flakon 500 mg, Pfizer Türkiye, Türkiye) anestezisi ve uygun aralıklarla sevofluran (Sevorane Likid % 100 Solüsyon 250 ml, Abbott, Türkiye) koklatılarak gerçekleştirildi. Önce tüm deney gruplarındaki hayvanların skrotum bölgesi % 10'luk povidon iyot çözeltisi ile temizlendi. Daha sonra deneklerin skrotumuna orta hat üzerinde iki cm uzunluğunda vertikal cilt ve cilt altı kesisi uygulanarak skrotal boşluğa ulaşıldı. Ardından TİR, PİR-10, PİR-20 ve SG gruplarındaki hayvanların skrotal boşlukta bulunan sol testisleri tunika vaginalis ve spermatik kord ile birlikte gubernakulumdan künt disseksiyonla ayrılarak dışarıya alındı. Bu arada SG'daki hayvanların testislerine hiçbir işlem yapılmadan tekrar skrotuma yerleştirilerek kapatıldı. Dışarıya çıkarılan TİR, PİR-10 ve PİR-20 grubundaki hayvanların testisleri ise 720° torsiyone edilip tekrar skrotal boşluğa yerleştirildi ve iki saat torsiyon halinde bekletildi. İki saatlik bekleme süresinin sonunda testisler detorsiyone edilerek iki saat boyunca testislerin perfüzyonu sağlandı. Reperfüzyon süresinin sonunda TİR, PİR-10, PİR-20 ve SG gruplarındaki hayvanlar 50 mg/kg tiyopental anestezisi ile sakrifiye edilerek sol testisleri çıkarıldı. Çıkarılan testis dokularında biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler yapıldı. Torsiyon-detorsiyon işlemi uygulanan PİR-10, PİR-20 ve SG gruplarından elde edilen sonuçlar TİR grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.2.3. Biyokimyasal Analizler

3.2.3.1. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü

Çıkarılan her bir testis dokusundan analizler için 0.2 g tartıldı. Testisler MDA tayini için % 1.15'lik KCl çözeltisi, tGSH ölçümü için pH=7.5 olan fosfat tamponu içinde 2 ml'ye tamamlanarak buzlu ortamda homojenize edildi. Daha sonra +4° C'de 10 000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek supernatant kısımları alındı ve analiz numunesi olarak kullanıldı.

Testis dokularındaki MDA tayin yöntemi, yüksek sıcaklıkta (95°C'de) tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda absorbladığı uv ışının ölçülmesi esasına göre yapılmaktadır (70). Homojenatlar, 5 000 g'de 20 dakika santrifüj edilerek elde edilen supernatant kısımları, MDA miktarının belirlenmesinde kullanıldı. Kapaklı deney tüpleri içerisine 250 µl homojenat, 100 µl % 8 sodyum dodesil sülfat, 750 µl % 20 asetik asit, 750 µl % 0.08 TBA ve 150 µl saf su pipetlenerek vortekslendi. Karışım 100°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra üzerine 2,5 ml n-bütanol ilave edildi ve spektrofotometrik (Beckman DU 500, Global Medical Instrumentation, ABD) olarak ölçüm yapıldı. Oluşan pembe renk miktarları 532 nm'de 3 ml'lik küvetler kullanılarak spektrofotometrede okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan MDA stok çözeltisi (Lipid Peroxidation (MDA) Assay Kit, Sigma-Aldrich, ABD) kullanılarak oluşturulan standart grafikten yararlanarak numunelerin MDA miktarı belirlendi.

Testis dokusunda tGSH tayininde spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Homojenatlar, 12 000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra supernatant kısımları, tGSH miktarının tayin edilmesinde kullanıldı. Kapaklı deney tüpleri içerisine 1 500 µl ölçüm tamponu (0.2 mM EDTA içeren 200 mM Tris-HCl, pH=8.2), 500 µl supernatant, 100 µl 5,5'-Ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ve 7 900 µl metanol pipetlenerek vortekslendi. Karışım 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı ve sonra spektrofotometre ile ölçümler yapıldı. Bu yöntemde ortama eklenen DTNB disülfid bir kromojendir ve sülfidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenmektedir. Bu reaksiyona bağlı olarak meydana gelen sarı renk spektrofotometrede 3 ml'lik kuartz küvetler kullanılarak 412 nm dalga boyunda absorbansı ölçüldü ve seyreltme

katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan tGSH stok çözeltisi (Glutathione Assay Kit, Sigma-Aldrich, ABD) kullanılarak oluşturulan standart grafikten yararlanılarak numunelerin tGSH miktarı belirlendi. Testis dokularındaki MDA düzeyleri $\mu\text{mol}/\text{gr}$ protein ve tGSH nmol/gr protein olarak ifade edildi.

Testis dokularında IL-1 β ve TNF- α homojenat konsantrasyonları, sıçanlara spesifik sandviç enzim-bağımlı immunosorbent analiz kitleri (sırasıyla; Rat Interleukin 1 β ELISA Kit ve Rat Tumor Necrosis Factor α ELISA Kit, Shanghai LZ, Çin) kullanılarak ölçüldü. Analizler, üreticinin talimatlarına göre yapıldı. Sıçan IL-1 β ve TNF- α için spesifik monoklonal antikorları mikropalakaların kuyucuklarına mikro pipetle aktarıldı. Doku homojenatı, standartlar ve biyotinlenmiş spesifik monoklonal antikorlar ve streptavidin-HRP (HRP-Conjugated Streptavidin, ThermoFisher Scientific, ABD) bu kuyucuklara pipetlendi ve ardından 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Yıkamadan sonra bir renk oluşturmak için bağlı enzim üzerinden etki gösteren kromojen reaktif A ve kromojen reaktif B eklendi. Ardından reaksiyonu durdurma solüsyonu eklendi. Bu renkli ürünün yoğunluğu orjinal örnekte var olan sıçan IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonları ile doğru orantılıdır. İşlemlerin sonunda kuyucuklu plakaların absorbans değerleri 450 nm'de bir mikropalaka okuyucu (PowerWave HT Microplate Spectrophotometer, Bio-Tek, ABD) ile okundu. Örneklerin absorbansı standart grafiklerin kullanıldığı formüllerle hesaplandı. Elde edilen sonuçlar pg/mL protein olarak verildi.

3.2.3.2. COX Aktivitesinin Ölçümü

Testis dokularında COX aktivitesinin ölçümü, COX aktivite analiz kiti (Cayman, Ann Arbor, MI, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu yöntemin prensibi reaksiyon sonucu oluşan okside N,N,N,N'-tetrametil-p-fenilendiamin'in (TMPD) (N,N,N',N'-Tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride, Sigma-Aldrich, ABD) 590 nm'de kolorimetrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır.

3.2.3.2.1. COX Aktivitesi Analizi için Reaktiflerin Hazırlanması

Analiz tamponu: 3mL analiz tamponu 27 mL HPLC-grade (Water (HPLC), Fisher Chemical, ThermoFisher Scientific, ABD) su ile seyreltilerek hazırlandı. Hem Reaktifi: 88 µl hem çözeltisi, önceden hazırlanmış 1.912 mL analiz tamponu ile seyreltildi. Araşidonik asit çözeltisi: 100 µl araşidonik aside (Arachidonic acid, Sigma-Aldrich, ABD) 100 µl KOH ilave edilip karıştırıcı (Vortex-Genie, Scientific Industries, ABD) ile karıştırıldı. Bu karışım 1,8 mL HPLC-grade su ile seyreltildi. Bu reaktiflere ilaveten COX standartı, kolorimetrik substrat, DuP-697 (COX-2 inhibitörü), SC-560 (COX-1 inhibitörü) kit içerisinde kullanıma hazır olarak bulunmaktaydı.

3.2.3.2.2. COX Aktivitesi için Yöntemin Uygulanması

96 kuyucuklu mikropolanın kuyucukları karıştırılmaması için numune, numune körü, inhibitör ve standart şeklinde kuyucukları işaretlendi. Numuneler dolaptan çıkarılarak oda sıcaklığında çözünmesi için beklendi. Numuneler çözüldükten sonra numune körü için her bir numuneden 50 µl alınarak mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Tüpler kaynar su banyosunda 5 dakika kaynatıldı. Daha sonra mikrosantrifüjde, 8 000 g'de 1 dk santrifüj edilerek supernatant kısımları numune körü olarak kullanmak için alındı. Kuyucuklardan COX standart kuyucuğuna, numune ve numune körü kuyucuklarına 150 µl analiz tamponu ve 10 µl hem çözeltisi eklendi. Ardından sırasıyla kuyucuklara standart, numune ve inaktif numunelerden 10'ar µl eklendi. İnhibitör kuyucuklarına ise 140 µl analiz tamponu, 10 µl hem çözeltisi, 10 µl numune, 10 µl SC-560 çözeltisi ilave edildi. Plate çalkalayıcıda birkaç saniye çalkalandıktan sonra 5 dakika 25°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon bittikten sonra tüm kuyucuklara önce 20 µl kolorimetrik substrat sonra 20 µl araşidonik asit çözeltisi eklendi. Plaka birkaç saniye karıştırıcıda karıştırıldı ve 5 dakika 25°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon bittikten sonra 590 nm dalga boyunda absorbanslar ölçüldü. Aşağıda verilen formül yardımıyla total COX aktivitesi ve COX-1, COX-2 aktivite hesapları yapıldı. Her numune için total COX aktivitesi hesaplandıktan sonra, SC-560 ile muamele edilmiş numunelerin COX aktiviteleri aynı formülle hesaplandı. Bu sonuçlar numunelerin COX-2 aktivite

sonuçlarıydı. Total COX aktivitelerinden COX-2 aktiviteleri çıkarılarak numunelerin COX-1 aktivite sonuçları elde edilmiş oldu. Örneklerdeki enzim aktiviteleri, 25°C’de 1 dakikada 1 nmol TMPD’yi okside eden enzim miktarı 1 enzim ünitesi olarak kabul edildi ve mg yaş doku başına enzim ünitesi olarak verildi (Ünite/mg protein).

$$\begin{array}{lcl} \text{Toplam} & \Delta A_{590/5 \text{ dk}} & 0.21 \text{ mL Top. Hacim} \\ \text{COX} & = \frac{\quad}{0.00826 \mu\text{M}^{-1}} \times \frac{\quad}{0.01 \text{ mL Numune Hacmi}} & \div 2^* \\ \text{Aktivitesi} & & \end{array}$$

*Sonuçlar, 2 mol TMPD’nin PGG2’nin PGH2’ye indirgenmesi için gerekli olduğundan 2’ye bölünür.

3.2.4. Histopatolojik Analizler

Sıçanlardan çıkarılan testis dokuları % 10 formalin çözeltisinde fikse edildi. Rutin doku takibi işlemlerinden dokular parafine gömülerek parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyandı. Tüm kesitler kodlandı ve alınan kesitler hangi tedavi protokolünün uygulandığını bilmeyen bir patolog tarafından ışık mikroskobunda (Olympus BX 52, Tokyo, Japan) incelenerek görüntülendi.

3.2.5. İstatistiksel Analizler

Deneylerden elde edilen sonuçlar “ortalama değer ± standart hata” ($x \pm \text{SEM}$) olarak ifade edildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi one-way “ANOVA” testi kullanılarak tespit edildi. Sonrasında “Tukey” testi yapıldı. Tüm istatistiksel işlemler “SPSS for Windows, 22.0” istatistik programında yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

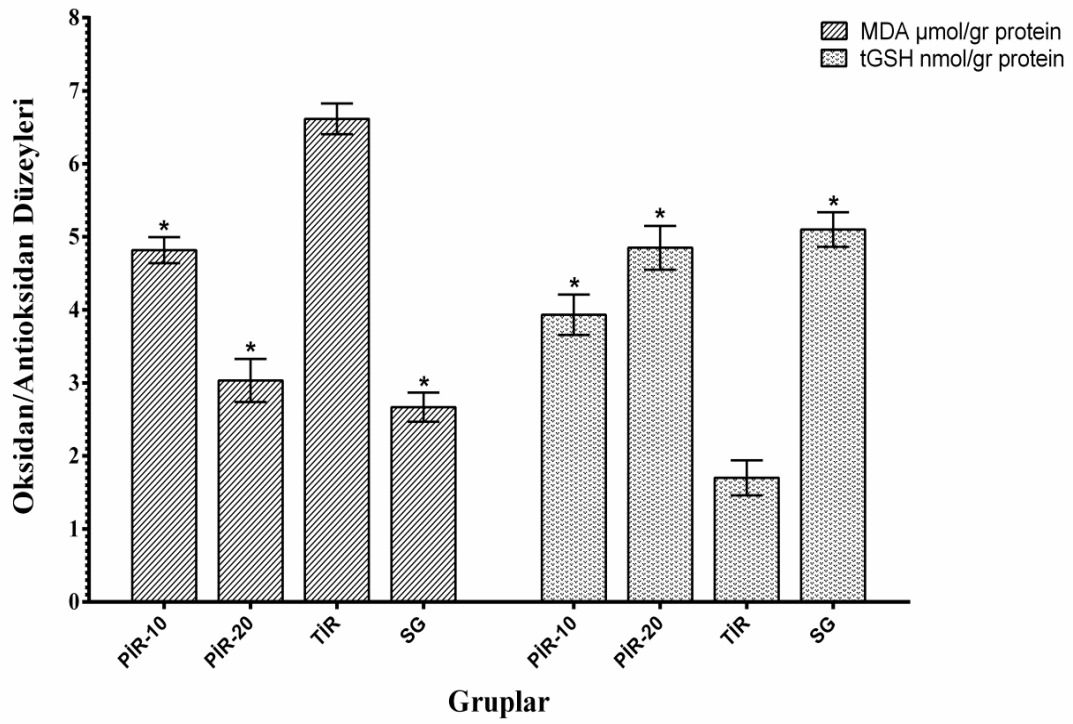
4.1.1. MDA ve tGSH Analiz Sonuçları

Tablo 2’de görüldüğü gibi dokular üzerinde yapılan analizlerden elde edilen sonuçlara göre PİR-10, PİR-20, TİR ve SG sıçan gruplarının testis dokusunda MDA miktarları sırası ile 4.81 ± 0.43 ($P < 0.001$), 3.03 ± 0.72 ($P < 0.001$), 6.61 ± 0.51 ($P > 0.05$), 2.66 ± 0.48 ($P < 0.001$) $\mu\text{mol/gr}$ protein olarak bulunmuştur, tGSH miktarları sırası ile 3.93 ± 0.67 ($P < 0.001$), 4.85 ± 0.73 ($P < 0.001$), 1.70 ± 0.58 ($P > 0.05$), 5.10 ± 0.57 ($P < 0.001$) nmol/gr protein olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre TİR ile PİR-10 ve PİR-20 grupları MDA yönünden kıyaslandığında PİR-10 ve PİR-20 gruplarında MDA değerlerinin TİR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca TİR ile PİR-10 ve PİR-20 grupları tGSH yönünden kıyaslandığında PİR-10 ve PİR-20 gruplarında tGSH miktarları TİR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 2. PİR-10, PİR-20, TİR ve SG gruplarının MDA ve tGSH düzeyleri

Gruplar	MDA		tGSH	
	$\mu\text{mol/mg}$ protein	p	nmol/mg protein	p
PİR-10	4.81 ± 0.43	$p < 0.001^*$	3.93 ± 0.67	$p < 0.001^*$
PİR-20	3.03 ± 0.72	$p < 0.001^*$	4.85 ± 0.73	$p < 0.001^*$
TİR	6.61 ± 0.51	$p > 0.05$	1.70 ± 0.58	$p > 0.05$
SG	2.66 ± 0.48	$p < 0.001^*$	5.10 ± 0.57	$p < 0.001^*$

PİR-10, PİR-20, ve SG deney grupları TİR gurubuyla karşılaştırılmıştır (*= $P < 0.001$).



Şekil 2. Testis dokularında MDA ve tGSH düzeyleri. PİR-10, PİR-20, ve SG deney grupları TİR gurubuyla karşılaştırıldı. (*= $P < 0.001$).

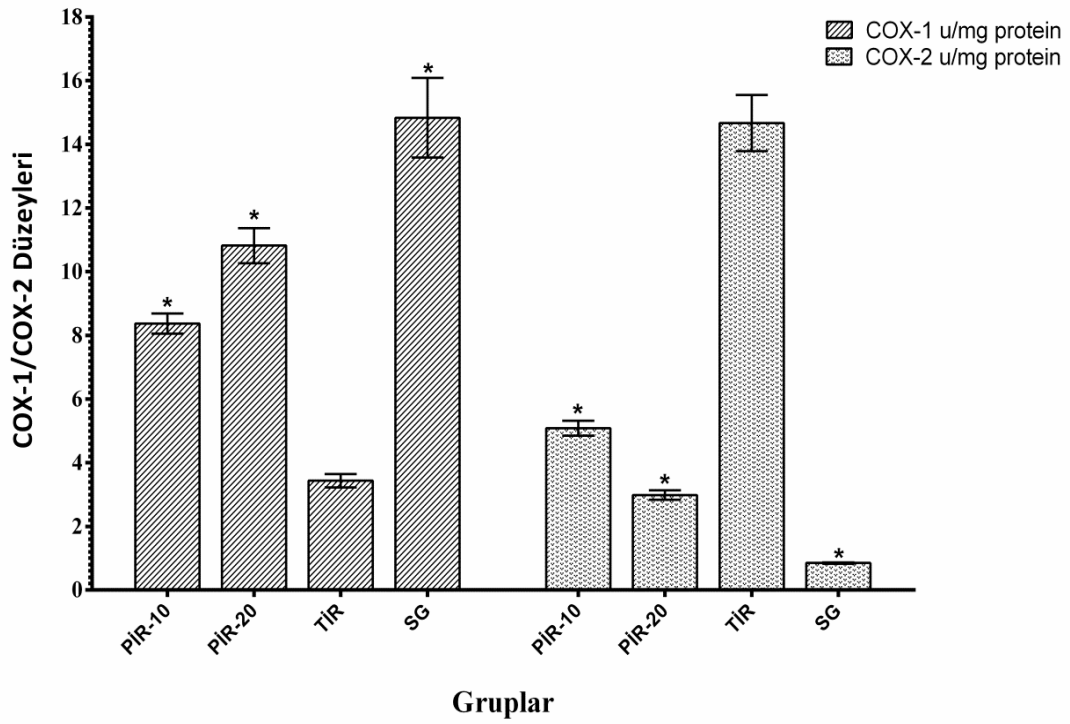
4.1.2. COX-1 ve COX-2 Analiz Sonuçları

Tablo 3'te görüldüğü gibi PİR-10, PİR-20, TİR ve SG sıçan gruplarının testis dokusunda COX-1 miktarları sırası ile 8.36 ± 0.78 ($P < 0.001$), 10.81 ± 1.34 ($P < 0.001$), 3.43 ± 0.51 ($P > 0.05$), 14.83 ± 3.06 ($P < 0.001$) U/mg protein olurken COX-2 miktarları sırası ile 5.08 ± 0.57 ($P < 0.001$), 2.98 ± 0.36 ($P < 0.001$), 14.66 ± 2.16 ($P > 0.05$), 0.84 ± 0.06 ($P < 0.001$) U/mg protein olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre TİR ile PİR-10 ve PİR-20 grupları COX-1 yönünden kıyaslandığında PİR-10 ve PİR-20 gruplarında COX-1 değerlerinin TİR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca TİR ile PİR-10 ve PİR-20 grupları COX-2 yönünden kıyaslandığında PİR-10 ve PİR-20 gruplarında COX-2 değerlerinin TİR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 3. PİR-10, PİR-20, TİR ve SG gruplarının COX-1 ve COX-2 düzeyleri

Gruplar	COX-1		COX-2	
	Ünite/mg protein	p	Ünite/mg protein	p
PİR-10	8.36 ± 0.78	$p < 0.001^*$	5.08 ± 0.57	$p < 0.001^*$
PİR-20	10.81 ± 1.34	$p < 0.001^*$	2.98 ± 0.36	$p < 0.001^*$
TİR	3.43 ± 0.51	$p > 0.05$	14.66 ± 2.16	$p > 0.05$
SG	14.83 ± 3.06	$p < 0.001^*$	0.84 ± 0.06	$p < 0.001^*$

PİR-10, PİR-20, ve SG deney grupları TİR gurubuyla karşılaştırılmıştır (*= $P < 0.001$).



Şekil 3. Testis dokularında COX-1 ve COX-2 düzeyleri. PİR-10, PİR-20, ve SG deney grupları TİR gurubuyla karşılaştırıldı. (*= $P<0.001$).

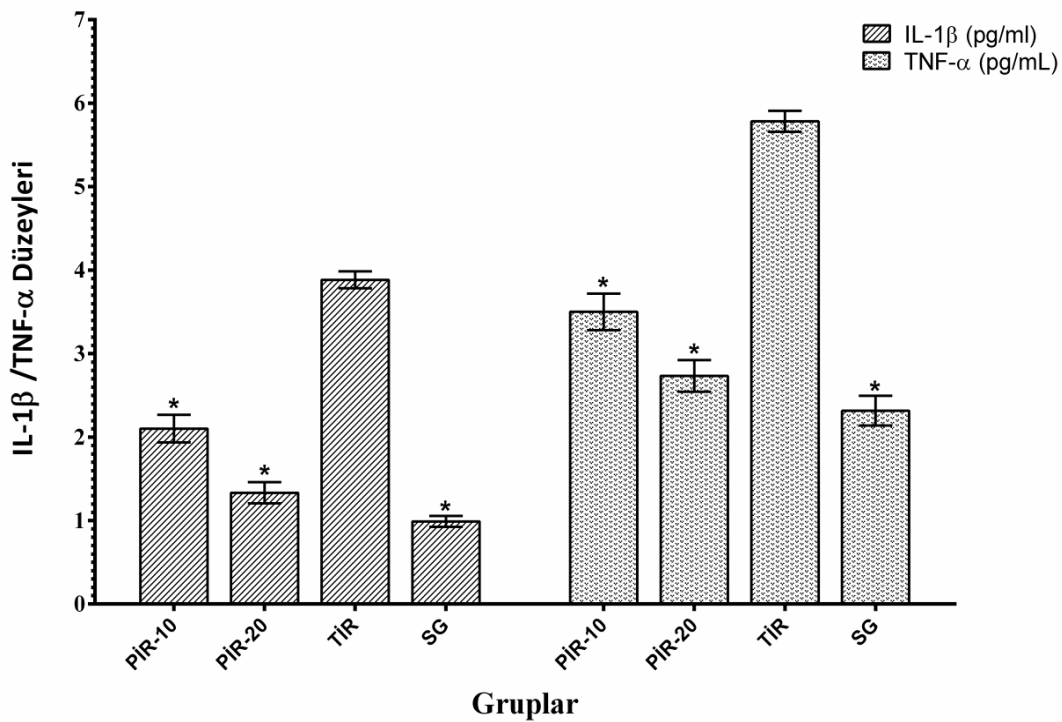
4.1.3. IL-1 β ve TNF- α Analiz sonuçları

Tablo 4'te görüldüğü gibi PİR-10, PİR-20, TİR ve SG sıçan gruplarının testis dokusunda IL-1 β miktarları sırası ile 2.10 ± 0.40 ($P<0.001$), 1.33 ± 0.30 ($P<0.001$), 3.88 ± 0.24 ($P>0.05$), 0.99 ± 0.15 ($P<0.001$) pg/mL olurken TNF- α miktarları sırası ile 3.50 ± 0.53 ($P<0.001$), 2.73 ± 0.46 ($P<0.001$), 5.78 ± 0.30 ($P>0.05$), 2.31 ± 0.43 ($P<0.001$) pg/mL olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre TİR ile PİR-10 ve PİR-20 grupları IL-1 β yönünden kıyaslandığında PİR-10 ve PİR-20 gruplarında IL-1 β değerlerinin TİR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca TİR ile PİR-10 ve PİR-20 grupları TNF- α yönünden kıyaslandığında da TNF- α değerlerinin PİR-10 ve PİR-20 grupların da TİR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. PİR-10, PİR-20, TİR ve SG gruplarının IL-1 β ve TNF- α düzeyleri

Gruplar	IL-1 β		TNF- α	
	pg/mL protein	p	pg/mL protein	p
PİR-10	2.10 ± 0.40	$p<0.001$	3.50 ± 0.53	$p<0.001$
PİR-20	1.33 ± 0.30	$p<0.001$	2.73 ± 0.46	$p<0.001$
TİR	3.88 ± 0.24	$p>0.05$	5.78 ± 0.30	$p>0.05$
SG	0.99 ± 0.15	$p<0.001$	2.31 ± 0.43	$p<0.001$

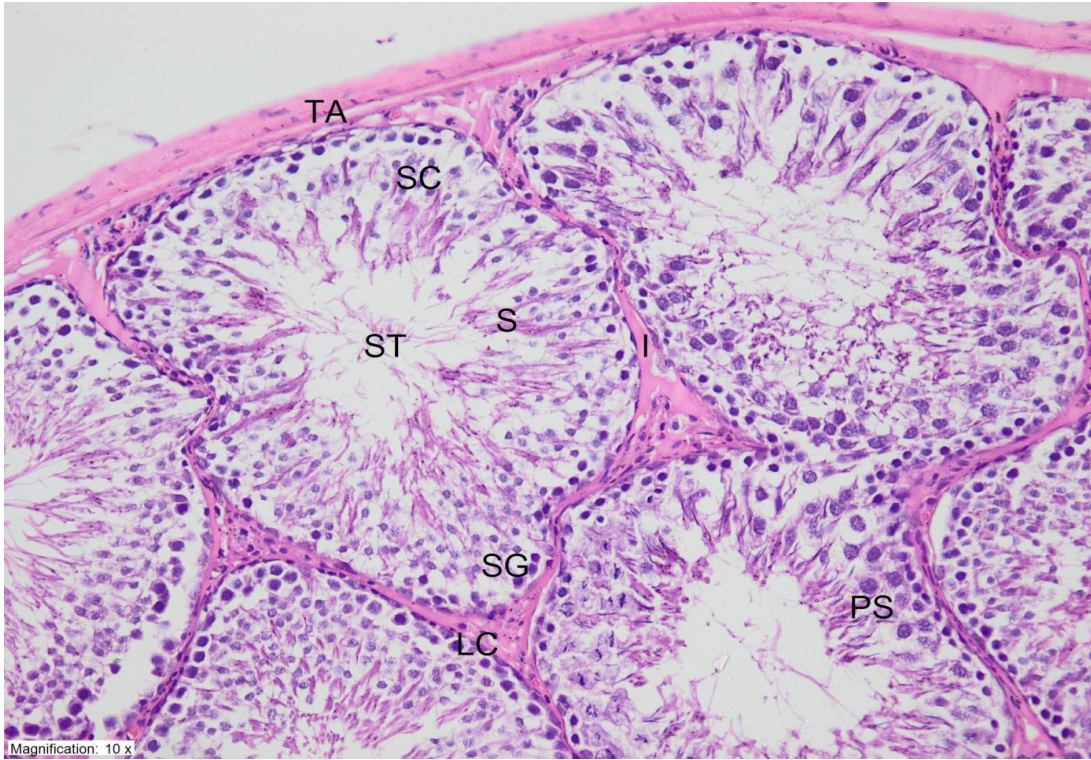
PİR-10, PİR-20, ve SG deney grupları TİR gurubuyla karşılaştırılmıştır (*= $P<0.001$).



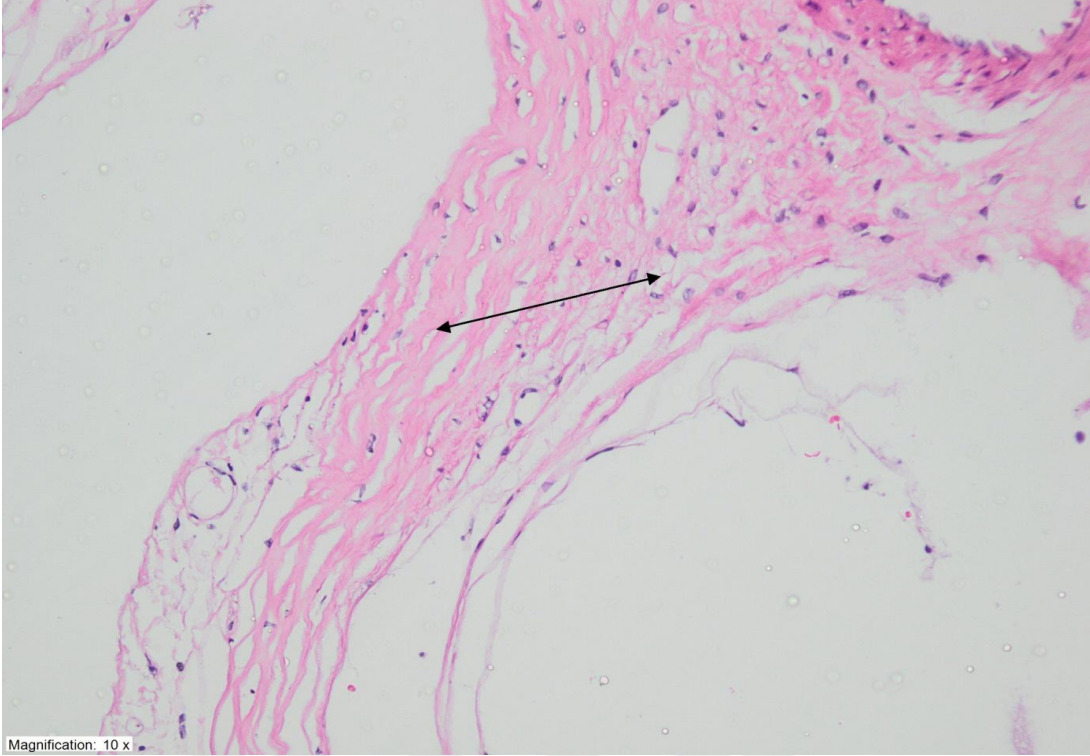
Şekil 4. Testis dokularında IL-1 β ve TNF- α düzeyleri. PİR-10, PİR-20, ve SG deney grupları TİR gurubuyla karşılaştırıldı. (*=P<0.001).

4.2. Histopatolojik Bulgular

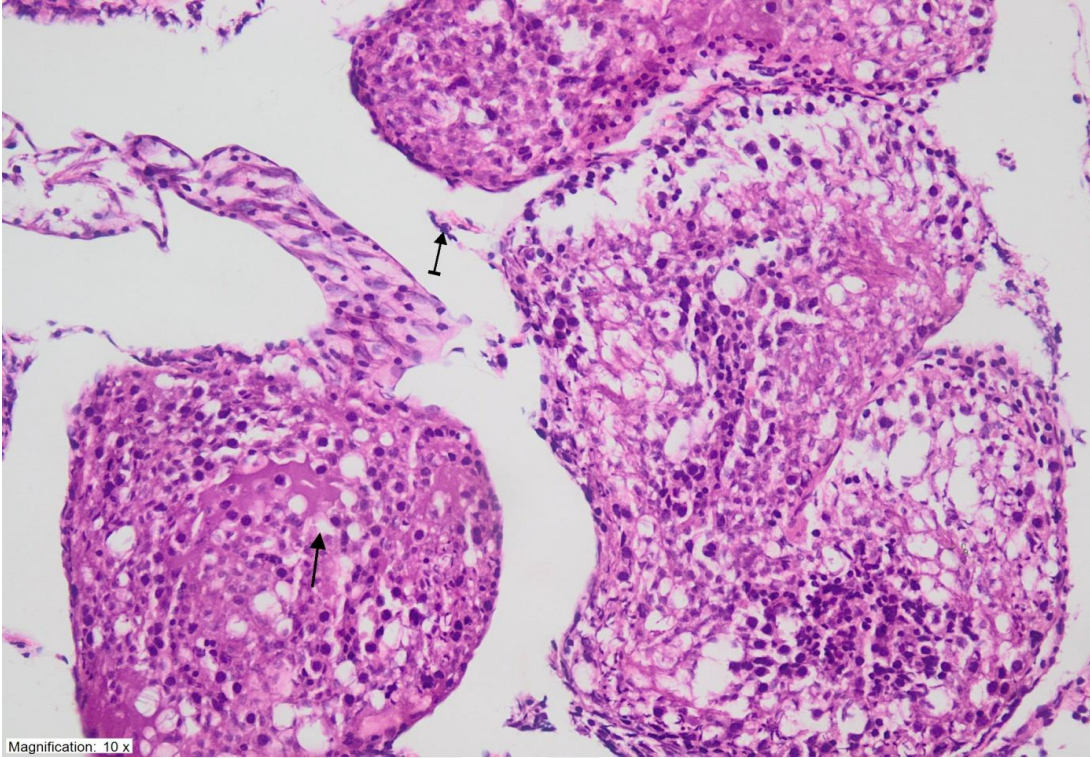
Yapılan histopatolojik analizlerden elde edilen sonuçlara göre; SG grubuna ait testis dokusunda Tunika albuginea, İntersitisyum, Leyding hücresi, Seminifer tübül, Spermatogonyum, Primer spermatit, Spermatit ve Sertoli hücresi'nin normal yapısı görülmektedir (Şekil 5). Torsiyon detorsiyon uygulanan TİR grubunda tunika albugineada dejenerasyon gözlenmektedir (Şekil 6A). Ayrıca TİR grubu testis dokusunda seminifer tübüllerde yaygın nekroz ve ödemle birlikte intersitisyel alanda destrüksiyon saptanmıştır (Şekil 6B). Yine TİR testis dokusunda dilate konjesyone kan damarı ve hasarlı seminifer tübül yapısı izlenmektedir (Şekil 6C). Parakoksib verilen PİR-10 grubunun testis dokusunda ise hafif ödem ve dilate konjesyone kan damarları ve hafif hipoplazik seminifer tübül yapıları görülmüştür (Şekil 7). Ancak, 20 mg/kg dozda parakoksib uygulanan PİR-20 grubunda sadece hafif dilate kojesyone kan damarlarına rastlanmıştır (Şekil 8).



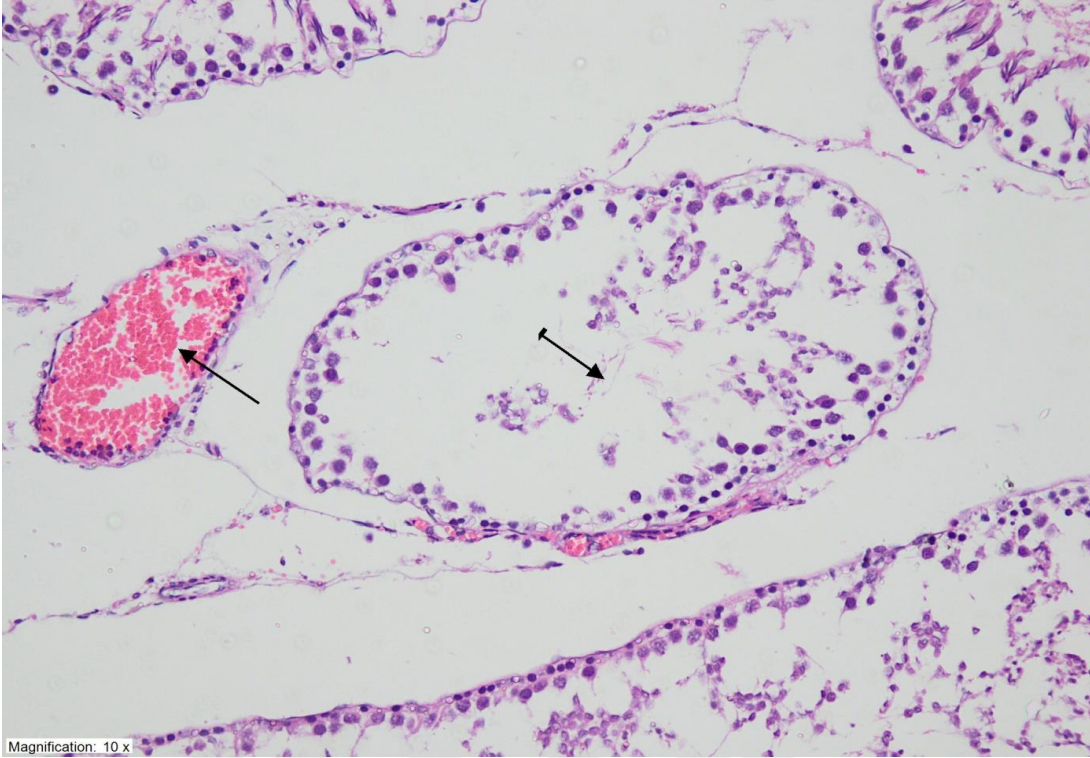
Şekil 5. SG grubundaki testis dokusunun histopatolojik görünümü: TA (Tunika albuginea), I (İntersitisyum), LC (Leyding hücresi), ST (Seminifer tübül), SG (Spermatogonyum), PS (Primer spermatit), S (Spermatit), SC (Sertoli hücresi) (HEX-200).



Şekil 6A. TİR grubu testis dokusunda tunika albugineada dejenerasyon (HEX-200).

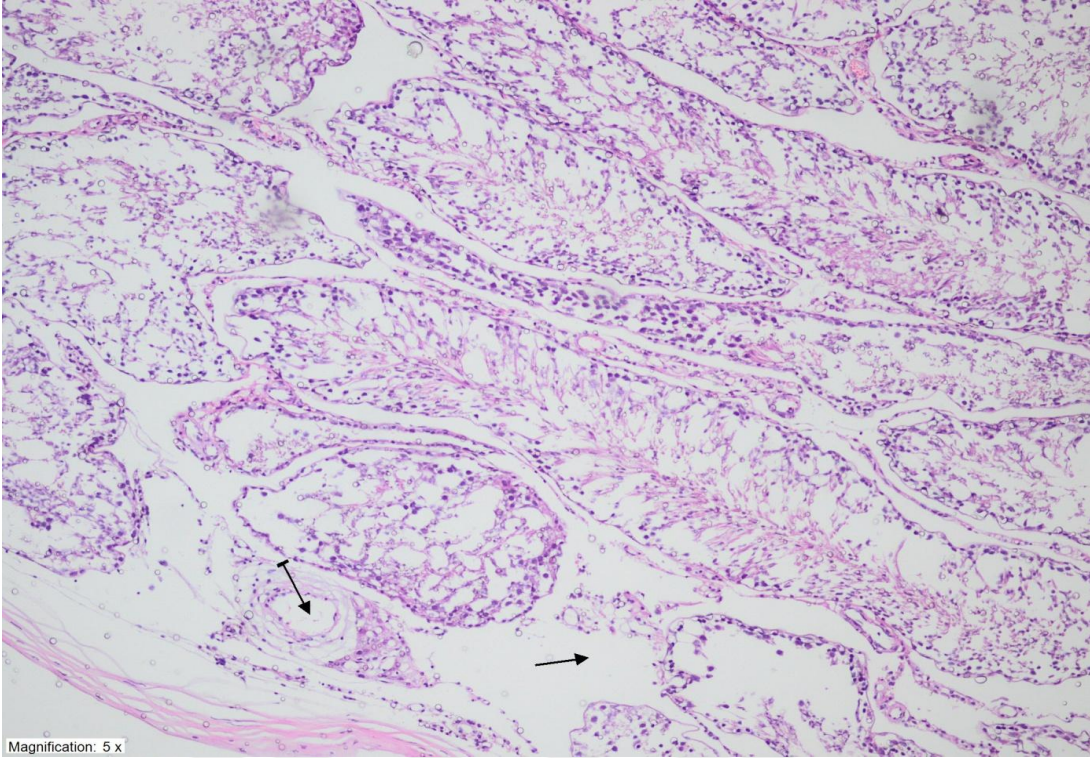


Şekil 6B. TİR grubu testis dokusunda seminifer tübüllerde yaygın nekroz (düz ok), ve ödemle birlikte intersitisyel alanda destrüksiyon (çizgili ok), (HEX-200).



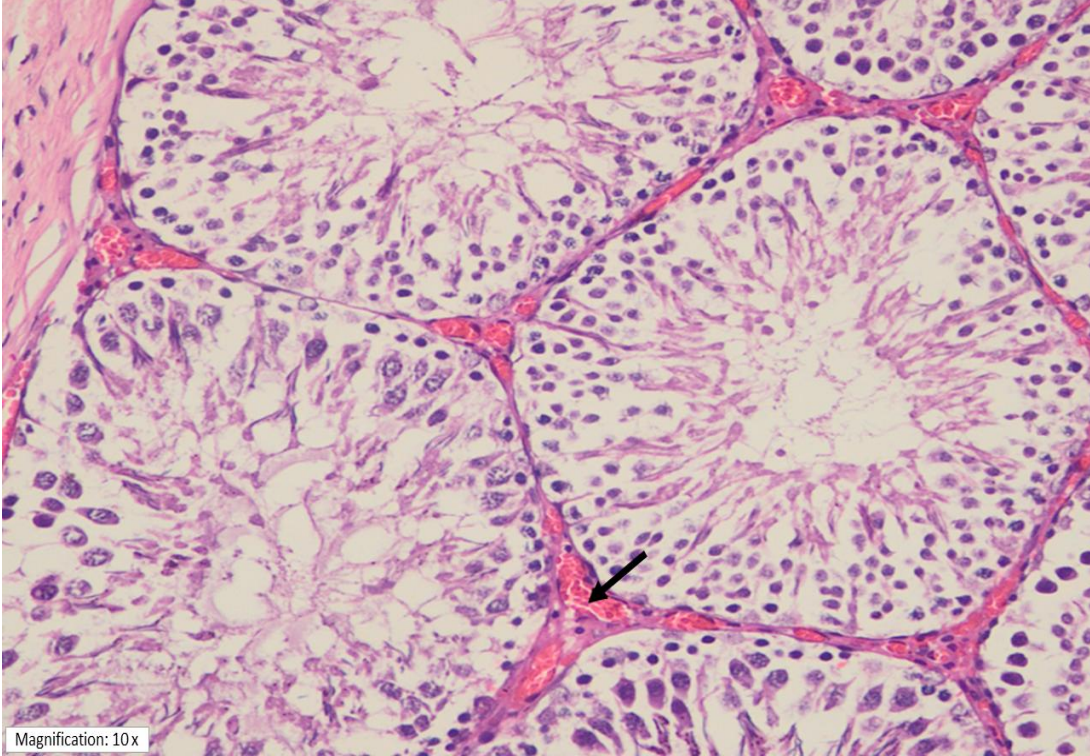
Magnification: 10 x

Şekil 6C. TİR testis dokusunda dilate konjesyone kan damarı (düz ok), ve hasarlı seminifer tübül yapısı (çizgili ok), (HEX-200).



Magnification: 5 x

Şekil 7. 10 mg/kg dozda Parekoksib verilen PİR-10 grubu testis dokusunda devam eden hafif ödem dilate konjesyone kan damarları ve hafif hipoplazik seminifer tübül yapıları ile birlikte nispeten korunmuş testis dokusu (HEX-100).



Sekil 8. PİR-20 grubu testis dokusunda hafif dilate konjesyone kan damarları (düz ok) normale yakın korunmuş testis dokusu (HEX-200).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada parekoksibin sıçanlarda İ/R ile oluşturulan testis hasarına etkisi biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırıldı. Sıçanlar'da testis İ/R hasarı oluşturmak için testisler iki saat boyunca 720° torsiyon ve iki saat detorsiyon uygulanarak gerçekleştirildi. Heindel ve ark 360° torsiyonun bir değişikliğe yol açmadığını ancak, 720° ve fazlasının patolojiye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (71). Yine başka bir çalışmada torsiyonda hasar şiddetinin süre ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72). Turner TT tarafından 360° bir saatlik torsiyonun yalnızca akut vasküler değişimlere yol açtığı, 720° ve dört saatlik torsiyonun ise tam iskekiye sonuçlandığı bildirilmiştir (73). Ayrıca, literatürlerde detorsiyonla sağlanan reperfüzyonun ilk 60-90 dakikasında dokuda bol miktarda, serbest radikallerin aşırı üretildiği gösterilmiştir (22). Çalışmamızda, iki saat boyunca 720° torsiyon ve iki saat detorsiyon reperfüze edilen TİR grubunun testis dokusunda MDA düzeyinde anlamlı yükselme kaydedildi. Bilindiği gibi, MDA, oksidatif hasarın belirteçlerinden biridir ve İ/R hasarına maruz kalan dokularda seviyeleri yükselmektedir (19). Yine, MDA'nın serbest oksijen radikaller tarafından oluşan lipit peroksidasyonu'nun güvenilir bir göstergesi olduğu ifade edilmektedir (74). Lipit peroksidasyonu'nun son ürünü olan MDA hücre membranındaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin bozulmasına yol açarak hücre ölümüne neden olur (75). Torsiyon detorsiyon uygulanan testis dokusunda MDA miktarının sağlıklı dukuya göre yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (76). Literatürlerden edinilen bu bilgiler deney sonuçlarımızla örtüştüğünü işaret etmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, MDA'nın yüksek bulunduğu TİR grubunun testis dokusunda endojen antioksidan olan tGSH miktarının sağlıklı gruba göre anlamlı azaldığı görülmüştür. Doğal antioksidan bir molekül olarak bilinen tGSH'ın SOR'ların hücrelerdeki miktarlarının fizyolojik düzeyde tutulmalarını sağlayarak doku hasarını önlediği rapor edilmiştir (77). Bu bilgiler, TİR grubunun testis dokusunda oksidan antioksidan dengenin oksidanların lehine değiştiğini ortaya koymaktadır. Bilindiği gibi, oksidan antioksidan düzeyleri arasındaki hassas denge korunamadığı takdirde, hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır (78). Dokularda oksidan antioksidan denge antioksidanların üstünlüğüyle sürdürülür. Bu

dengenin bozulması doku hasarına yol açar. Bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (79). Bundan önce yapılan çalışmalarda da torsiyon detorsiyona bağlı hasarlı testis dokusunda MDA miktarının yükseldiği, tGSH'nin ise azaldığı rapor edilmiştir (80). Sadece İ/R oluşturulan TİR grubu testis dokusunda MDA, SG gruba göre yüksek, tGSH ise düşük bulunması literatür bilgileri ile de örtüşüğünü ortaya koymaktadır.

Biyokimyasal deney sonuçlarımız, MDA'nın yükseldiği TİR grubunun testis dokusunda COX-2 aktivitesinin yükseldiğini, COX-1 aktivitesinin ise düştüğünü göstermiştir. COX-2, iskemi sonrası reperfüzyon uygulanmış dokularda serbest oksijen radikal kaynağıdır (81). COX-2 enzimi hasarlı dokularda indüklenir ve araşidonik asitten proinflatuar prostoglandinlerin üretiminde ve inflamasyonun şekillenmesinde rol oynar (13). COX enziminin bir diğer izoformu COX-1 dir. COX-1 enzimi ise dokularda sitoprotektif aktiviteden sorumlu yapısal bir enzimdir (82). Deneyden elde edilen bu biyokimyasal sonuçlar İ/R işleminin testis dokusunda inflamasyonu indüklediğini göstermektedir. Ayrıca sitoprotektif mekanizmanın baskılandığını ortaya koymaktadır. Literatürlerde torsiyon detorsiyon işlemi uygulanan hayvanların testis dokusunda COX-1 ve COX-2 düzeyini araştıran ve testis İ/R hasarını COX enzimleri ile ilişkilendiren bilgilere rastlanmadı. Ancak, Demiryılmaz ve arkadaşları, karaciğer İ/R hasarında COX-1 aktivitesinde belirgin azalma, COX-2 aktivitesinde ise artma görüldüğünü bildirmişlerdir (79). Yapca O.E ve arkadaşlarının çalışmalarında ise İ/R işleminin over dokusunda COX-1'in azalmasına, COX-2 nin artmasına yol açtığı vurgulanmıştır (83). Deney sonuçlarımız ve literatürlerden edinilen bu bilgiler İ/R hasarının patogenezinde oksidatif stresin yanı sıra inflamasyonunda önemli rol üstlendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, torsiyon detorsiyon uygulanan testis dokusunda IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ölçülerek değerlendirildi. Deney sonuçlarımızdan anlaşılacağı gibi, testis torsiyon ve detorsiyon olayı dokuda IL-1 β ve TNF- α 'nın sağlıklı dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı artışına neden olmuştur. Literatürlerde de IL-1 β ve TNF- α 'ların testislerde fonksiyonel rolleri belgelenmiştir (84). Literatürlerde IL-1 β ve TNF- α 'ların testis İ/R hasarının major komponentlerinden olduğu savunulmaktadır (84). IL-1 β ve TNF- α 'nın sitotoksik etkisi yanında, inflamatuvar reaksiyon ve inflamasyonun regülasyonunda önemli bir role sahip oldukları bilinmektedir (85, 86).

TNF- α ve IL-1 β inflamasyonun erken döneminde ortaya çıkarlar ve benzer ortak sinyal molekülleri üzerinden nötrofillerin oksidatif patlaması ve serbest radikallerin salınması gibi birçok fonksiyonları bulunur (87). Bundan önce yapılan çalışmalarda da testis torsiyon ve detorsiyon hasarında IL-1 β ve TNF- α miktar artışının rolü öne sürülmüştür (88). Son yıllarda yapılan çalışmalarda 720° torsiyon sonrası detorsiyon uygulanmış testis dokusunda IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin arttığını gösteren bilgilere rastlanmaktadır (80). Bu literatür bilgileri deney sonuçlarımızla bire bir örtüşmektedir.

Biyokimyasal deney sonuçlarımız, torsiyon detorsiyon işleminin testis dokusunda oksidan ve proinflamatuvar parametrelerin artmasına neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca biyokimyasal deney sonuçlarımız, parekoksibin torsiyon detorsiyon uygulanmış testis dokularında MDA, COX-2, IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin yükselmesini, COX-1 ve tGSH'ın düşmesini doza bağlı olarak önlediğini ortaya koymaktadır. Parekoksibin torsiyon detorsiyon işlemi uygulanan testis dokusunda oksidan antioksidan, COX enzimi ve sitokinler üzerindeki etkisine ait çalışmalara rastlanmadı. Ancak, parekoksibin farklı dokularda İ/R hasarını antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile önlediği ifade edilmektedir (16). Peng M ve arkadaşları parekoksibin IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (89).

Parekoksibin, doza bağlı olarak testis dokusunu İ/R hasarına karşı koruduğu biyokimyasal ve histopatolojik olarak aydınlatılmıştır. Bu çalışmada, tüm gruplardan elde edilen biyokimyasal deney sonuçları histopatolojik bulgularla örtüşmektedir. Torsiyon detorsiyon uygulanan TİR grubunun testis dokusunda dilate konjesyone kan damarları, ödem, tunika albugineada dejenerasyon seminifer tübüllerde yaygın nekroz ve intersitisyel alanda destrüksiyon izlenirken, bu histopatolojik bulgular parekoksib verilen gruplarda doza bağlı olarak azalmıştır. Bundan önce yapılan çalışmalarda da İ/R'nun testis dokusunda ciddi histopatolojik hasara yol açabileceği vurgulanmıştır (90). Torsiyon detorsiyonun, seminifer tübülde disorganizasyon, germinal hücrelerin nekrozu, interstisyel ödem gibi patolojik değişikliklere yol açabildiği deneysel olarak gösterilmiştir (9, 80). Torsiyon detorsiyona bağlı histopatolojik testis doku hasarını oksidan ve sitokinlerle ilişkilendiren çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (73, 91).

Sonuç olarak; testislere uygulanan torsiyon detorsiyon işlemi, testis dokusunda endojen MDA artmasına, tGSH azalmasına neden olmuştur.

Torsiyon detorsiyon işlemi testis dokusunda proinflamatuvar COX-2 aktivitesini artırmış, protektif COX-1 aktivitesini azaltmıştır.

Testis dokusunda torsiyon detorsiyon işlemi IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin üretiminin indüklenmesine sebep olmuştur.

Oksidan ve proinflamatuvar belirteçlerin artış gösterdiği testis dokusunda belirgin histopatolojik hasarın geliştiği anlaşılmıştır.

Parekoksib, 20 mg/kg dozda torsiyon detorsiyona bağlı testis hasarını, 10 mg/kg dozuna göre daha anlamlı önlediği biyokimyasal ve histopatolojik olarak gösterilmiştir.

Parekoksibin antioksidan ve selektif antiinflamatuvar özelliği klinikte torsiyon detorsiyona bağlı testis iskemisi reperfüzyon hasarının tedavisinde yararlı ve güvenli olacağını düşündürmektedir.

6. KAYNAKÇA

1. Schaller, B., Graf, R. (2004). Cerebral İschemia and Reperfusion: The Pathophysiologic Concept As A Basis For Clinical Therapy. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 24(4), 351-371.
2. Zimmerman, B. J., and Granger, D. N. (1992). Reperfusion İnjury. *Surgical Clinics of North America*, 72(1), 65-83.
3. Conesa, E.L., Valero, F., Nadal, J.C., Fenoy, F.J., Lopez, B., Arregui, B., Salom, M.G. (2001). NAcetyl-L-Cysteine İmproves Renal Medullary Hypoperfusion in Acute Renal Failure. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 281, (730-737).
4. Welbourn, C.R., Goldman, G., Paterson, I.S., Valeri, C.R., Shepro, D., Hechtman, H.B. (1991). Pathophysiology of İschaemia Reperfusion İnjury: Central Role of The Neutrophil. *British Journal of Surgery*, 78, (651-655).
5. Woolfson, R.G., Millar, C.G., Neild, G.H. (1994). İschaemia and Reperfusion İnjury İn The Kidney: Current Status and Future Direction. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 9, (1529-1531).
6. Lindsay, T.F., Liauw, S., Romaschin, A.D., Walker, P.M. (1990). The Effect of İschemia/Reperfusion on Adenine Nucleotide Metabolism and Xanthine Oxidase Production İn Skeletal Muscle. *Journal of Vascular Surgery*, 12, (8-15).
7. Sasaki, M., Joh, T. (2007). Oxidative Stress and İschemia-Reperfusion İnjury İn Gastrointestinal Tract and Antioxidant, Protective Agents. *J Clin Biochem Nutr*, 40(1), (1-12).
8. Khalil, A.A.M., Aziz, F.A.M.R.C.S., Hall, J.C.D.S. (2006). Reperfusion İnjury. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(3), 1024-1033
9. Chi, K.K., Zhang, W. H., Chen, Z., Cui, Y., He,W., Wang, S.G., Zhang, C., Chen, J., Wang, G. C. (2016). Comparison Of Quercetin And Resveratrol İn The Prevention Of İnjury Due To Testicular Torsion/Detorsion İn Rats. *Asian journal of andrology*, 18(6), 908.
10. Aksoy, Y. (2002). Antioksidan Mekanizmada Glutatyonun Rolü. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 22(4), 442-448.
11. Ahmed, A. I., Lasheen, N. N., and El-Zawahry, K. M. (2016). Ginkgo Biloba Ameliorates Subfertility Induced by Testicular İschemia/Reperfusion İnjury

in Adult Wistar Rats: A Possible New Mitochondrial Mechanism. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

12. Kunak, C. S., Kukula, O., Mutlu, E., Genç, F., Güleç Peker, G., Kuyruklu Yıldız, U., Binici, O., Altuner, D., Alp, H. H. (2015). The Effect Of Etoricoxib On Hepatic İschemia-Reperfusion İnjury İn Rats. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2015.
13. Vilanova, J. M., Figueras-Aloy, J., Rosello, J., Gomez, G., Gelpi, E., and Jimenez, R. (1998). Arachidonic Acid Metabolites İn CSF İn Hypoxic-İschaemic Encephalopathy Of Newborn İnfants. *Acta Paediatrica*, 87(5), 588-592.
14. Tuglu, D., Yuvanc, E., Yılmaz, E., Gencay, I. Y., Atasoy, P., Kisa, U., and Batislam, E. (2015). The Antioxidant Effect Of Dexmedetomidine On Testicular İschemia-Reperfusion İnjury. *Acta Cirurgica Brasileira*, 30(6), 414-421.
15. Coley, B. D. (2006). The Acute Pediatric Scrotum. *Ultrasound Clinics*, 1(3), 485-496.
16. Zhang, T., Ma, Y., Xu, K. Q., and Huang, W. Q. (2015). Pretreatment Of Parecoxib Attenuates Hepatic İschemia/Reperfusion İnjury İn Rats. *BMC Anesthesiology*, 15(1), 165.
17. Józsa, T., Klárik, Z., Kiss, F., Tóth, E., Mester, A., Hargitai, Z., Changchien, Y.C., Fossum, M., Németh, N. (2016). Morphological and Microcirculatory Evaluation Of The Rat Testis After Detorsion With Or Without A Capsular Release With A Tunica Vaginalis Flap. *Asian Journal of Andrology*, 18, (462–466).
18. Özcan, L., Otunctemur, A., Can Polat, E., Özbek, E., Kirecci, S.L., Somay, A. (2016). Selective Nuclear Factor Kappa β (NF κ B) Inhibitor, Pyrrolidium Dithiocarbamate Prevents, Long-Term Histologic Damage in Ischemia-Reperfusion Injuries after Delayed Testicular Torsion. *Urology Journal*, 13(3), 2702-2706.
19. Kemahli, E., Yıldız, M., Firat, T., Özyalvaçlı, M.E., Üyetürk, U., Yılmaz, B., Gücük, A. (2016). An Experimental Study On Effects Of Pyrrolidine Dithiocarbamate On İschemia-Reperfusion İnjury İn Testis. *CUAJ*, 10, (3-4).
20. Albayrak, S., Göktaş, C., Cangüven Ö., Horuz, R. (2004). Testis Torsiyonunun Erişkinde Görülen Nadir Şekli: Ekstravajinal Testis Torsiyonu, *Türk Üroloji Dergisi*, 30(4), 474–475.
21. Bağlaj, M., Carachi, M. (2007). Neonatal Bilateral Testicular Torsion: A Plea For Emergency Exploration, *The journal of urology*, 177(6), 2296-2299.

22. Parlaktaş, B.S., Atilgan, D., Özyurt, H., Gençten, Y., Akbaş, A., Erdemir, F., Uluocak, N. (2014). The Biochemical Effects Of İschemia-Reperfusion İnjury İn The İpsilateral And Contralateral Testes Of Rats and The Protective Role Of Melatonin. *Asian Journal of Andrology*, 16, (314–318).
23. Özmerdiven, G., Coşkun, B., Kaygisiz, O., Aytac Vuruskan, B., Asiltas, B., Kilicarslan, H. (2017). The Protective Effect Of L-Arginine, Tadalafil, and Their Combination İn Rat Testes After İschemia And Reperfusion İnjury. *CUAJ*, 11, (19-25).
24. Skondras, I., Lambropoulou, M., Tsaroucha, A., Gardikis, S., Tripsianis, G., Simopoulos, C., Vaos, G. (2015). The Role Of Apigenin İn Testicular Damage İn Experimental İschemia-Reperfusion İnjury İn Rats. *Hippokratia*, 19(3) 225-230.
25. Atilgan, D., Parlaktaş, B., Uluocak, N., Gençten, Y., Erdemir, F., Özyurt, H., Erkorkmaz, U., Aslan, H. (2014). Pomegranate (*Punica granatum*) Juice Reduces Oxidative İnjury and İmproves Sperm Concentration İn A Rat Model Of Testicular Torsion-Detorsion. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 8, (478-482).
26. Ardoin, S. P., Sundry, J. S. (2006). Update On Nonsteriodal Anti-İnflammatory Drugs. *Current Opinion İn Rheumatology*, 18(3), 221-226.
27. Özbudak, H., Ünal, A.Z., Sabuncuoğlu, S. (2016). Gebelikte Non-Steroidall Antiinflamatuar İlaçların Kullanımının Değerlendirilmesi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20, (64-71).
28. Meek, I.L., Van de Laar, M.A., E Vonkeman, H. (2010). Non-Steroidall Anti-İnflammatory Drugs: An Overview Of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*, 3(7), 2146-2162.
29. Woolf, C.J., Wall, P.D. (1986). Morphine-Sensitive And Morphine-İnsensitive Actions Of C-Fibre Input On The Rat Spinal Cord. *Neuroscience letters*, 64(2), 221-225.
30. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Kayaalp, S.O. (2012). *Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar*. (Edit: S. Oğuz Kayaalp) Pelikan Yayıncılık, 13.baskı, 2. Cilt, syf: 869-902.
31. Moote, C. (1992). Efficacy Of Nonsteriodal Anti-İnflammatory Drugs İn The Management Of Postoperative Pain. *Drugs*, 44(5), 14-30.
32. Rodnan, G.P., Benedek, T.G. (1970). The Early History of Antirheumatic Drugs, *Arthritis Rheumatology*, 13(2), 145-165.
33. Vane, J.R., Flower, R.J., Botting, R.M. (1990). History of Aspirin and Its Mechanism of Action. *Stroke Journal*, 21(12), 12-23.

34. Levesque, H. (2000). Aspirin and Venous Thromboembolism: Some Indications, but No Certitude. *Rev. Med. Int*, 21(11), 943-945.
35. Vane, J.R., Botting, R.M. (1998). Anti-Inflammatory Drugs and Their Mechanism Of Action. *Inflammation Research*, 47(2), 78-87.
36. Vane, J.R., Botting, R.M. (1998). Mechanism Of Action Of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Med*, 104(3A), 2S-8S; discussion 21S-22S.
37. Kowalski, M. L., Asero, R., Bavbek, S., Blanca, M., Blanca-Lopez, N., Bochenek, G., Brockow, K., Campo, P., Celik, G., Cernadas, J., Cortellini, G., Gomes, E., Nizankowska-Mogilnicka, E., Romano, A., Szczeklik, A., Testi, S., Torres, M.J., Wohrl, S., Mokowska, J. (2013). Classification and Practical Approach To The Diagnosis and Management Of Hypersensitivity To Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergy*, 68(10), 1219-1232.
38. Şentürk, T. (2014). Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ). *İç Hastalıkları Derg*, 2 (490-495).
39. Süleyman, H., Demircan, B., Karagoz, Y. (2007). Anti-Inflammatory and Side Effects Of Cyclo-Oxygenase İnhibitors. *Pharmacological Reports*, 59(3), 247-258.
40. Patrignani, P. (2000). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, COX-2 and Colorectal Cancer. *Toxicology letters*, 112, 493-498.
41. Thun, M. J., Henley, S. J., Patrono, C. (2002). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs As Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical İssues. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(4), 252-266.
42. Shiff, S. J., Koutsos, M. I., Qiao, L., Rigas, B. (1996). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs İnhibit The Proliferation Of Colon Adenocarcinoma Cells: Effects On Cell Cycle and Apoptosis. *Experimental cell research*, 222(1), 179-188.
43. Chan, T.A. (2002). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Apoptosis, and Colon-Cancer Chemoprevention. *The lancet oncology*, 3(3), 166-174.
44. Gökşen, U.S., Kelekçi, N.G. (2010). Antiinflamatuvar Tedavide Yeni Bir Yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-Lipooksijenazın Dual İnhibitörleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(1), 81-118.
45. Tüzün İnce, A., Övünç, O. (2005). Cyclooxygenase-2 ve Karsinogenez. *Güncel Gastroenteroloji* 9(1), 70-77.
46. AK, Ö., Gençer, S. (2013). Enfeksiyon Hastalıklarında Antipiretik Kullanımı. *İç Hastalıkları Dergisi*, 20, (1-11).

47. Karadaş, B., Can, H., Yılmaz, İ., Demir, Ö., Temiz, T. K., Kaplan, Y. C. (2014). İlaçların Gebelikte Kullanımlarına Dair Risk İletişiminde Yeni Dönem: FDA Gebelik Risk Kategorileri Değişiyor. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 18(4), 195-198.
48. Ince-Askan, H., Dolhain, R.J. (2015). Pregnancy and Rheumatoid Arthritis. *Best Practice Research Clinical Rheumatology*, 29(4), 580-596.
49. Cheer, S.M., Goa, K.L. (2001). Parecoxib (Parecoxib Sodium). *International Limited, Auckland, New Zealand, Drugs*, 61(8), 1133-1141.
50. Schug, S.A., Joshi, G.P., Camu, F., Pan, S., Cheung, R. (2009). Cardiovascular Safety Of The Cyclooxygenase-2 Selective İnhibitors Parecoxib and Valdecoxib İn The Postoperative Setting: An Analysis Of İntegrated Data. *Anesthesia and Analgesia*, 108(1), 299-307.
51. Barton, S.F., Langeland, F.F., Snabes, M.C., LeComte, D., Kuss, M.E., Dhadda, S.S., Hubbard, R.C. (2002). Efficacy and Safety Of İntravenous Parecoxib Sodium İn Relieving Acute Postoperative Pain Following Gynecologic Laparotomy Surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 97(2), 306-314.
52. Hubbard, R.C., Naumann, T.M., Traylor, L., Dhadda, S. (2003). Parecoxib Sodium Has Opioid-Sparing Effects İn Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty Under Spinal Anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 90(2), 166-172.
53. Sarridou, D.G., Chalmouki, G., Braoudaki, M., Koutsoupaki, A., Mela, A., Vadalouka, A. (2015). İntravenous Parecoxib and Continuous Femoral Block For Postoperative Analgesia After Total Knee Arthroplasty. A Randomized, Double-Blind, Prospective Trial. *Pain physician*, 18(3), 267-276.
54. Liu, W.F., Shu, H.H., Zhao, G.D., Peng, S.L., Xiao, J.F., Zhang, G.R., Huang, W. Q. (2016). Effect of Parecoxib as an Adjunct to Patient-Controlled Epidural Analgesia after Abdominal Hysterectomy: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PloS one*, 11(9), e0162589.
55. European Medicines Agency Science Medicines Health. www.ema.europa.eu (15.05.2017).
56. Hla, T., Bishop-Bailey, D., Liu, C.H., Schaefer, H.J., Trifan, O. C. (1999). Cyclooxygenase-1 and-2 İsoenzymes. *The International Journal Of Biochemistry and Cell Biology*, 31(5), 551-557.
57. Singh, B., Lucci, A. (2002). Role Of Cyclooxygenase-2 İn Breast Cancer. *Journal Of Surgical Research*, 108(1), 173-179.

58. Xie, W.L., Chipman, J.G., Robertson, D.L., Erikson, R.L., Simmons, D.L. (1991). Expression Of A Mitogen-Responsive Gene Encoding Prostaglandin Synthase Is Regulated By mRNA Splicing. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 88(7), 2692-2696.
59. Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L.T., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S., Simmons, D. L. (2002). COX-3, A Cyclooxygenase-1 Variant Inhibited By Acetaminophen and Other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, and Expression. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 99(21), 13926-13931.
60. Güngör, H. (2014). *Deneysel Kolorektal Kanser Modelinde Siklooksijenaz-2 İnhibitörlerinin Etkinliği ve Anjiyogenezisin Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ.
61. Xie, W., Robertson, D.L., Simmons, D.L. (1992). Mitogen-İnducible Prostaglandin G/H Synthase: A New Target For Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Drug Development Research*, 25(4), 249-265.
62. Grosser, T., Fries, S., FitzGerald, G.A. (2006). Biological Basis For The Cardiovascular Consequences Of COX-2 Inhibition: Therapeutic Challenges and Opportunities. *The J Clinical Inv*, 116(1), 4-15.
63. Singh-Ranger, G., Mokbel, K. (2002). The Role Of Cyclooxygenase-2 (COX-2) İn Breast Cancer, and İmplications Of COX-2 İnhibition. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 28(7), 729-737.
64. Arun B, Goss P. (2004). The Role Of COX-2 İnhibition in Breast Cancer Treatment and Prevention. In *Seminars in Oncology*, 31, (22-29).
65. Dannenberg, A.J., Altorki, N.K., Boyle, J.O., Dang, C., Howe, L.R., Weksler, B.B., Subbaramaiah, K. (2001). Cyclo-Oxygenase 2: A Pharmacological Target For The Prevention Of Cancer. *The Lancet Oncology*, 2(9), 544-551.
66. Süleyman, B. (2014). *Etorikoksibin Siçanlarda Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarına Etkisi*. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum
67. Vane, J.R., Bakhle, Y.S., Botting, R.M. (1998). Cyclooxygenase 1 and 2. *Annual Review Of Pharmacology and Toxicology*, 38(1), 97-120.
68. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M. (2000). Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology. *Annual Review Of Biochemistry*, 69(1), 145-182.

69. Duratovic, S. (2007). *En Analyse Av Rofekoksib-Brukere I Norge Før Og Etter Tilbaketrekningen Av Rofekoksib (Vioxx) Fra Verdensmarkedet: En Reseptregisterstudie* (Master's Thesis). Universitas Osloensis, Norveç.
70. Ohkawa H., Ohishi N. ve Yagi K. (1979). Assay For Lipid Peroxides in Animal Tissues By Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem*, 95(2), 351-358.
71. Heindel, R. M., Pakyz, R. E., Reinking, L. N., and Cosentino, M. J. (1990). The Effect Of Various Degrees Of Unilateral Spermatic Cord Torsion On Fertility İn The Rat. *The Journal of urology*, 144(2), 366-369.
72. Janetschek, G., Schreckenber, F., Grimm, W., and Marberger, M. (1987). Hemodynamic Effects Of Experimental Testicular Torsion. *Urological Research*, 15(5), 303-306.
73. Turner, T. T. (1985). Acute Experimental Testicular Torsion: No Effect On The Contralateral Testis. *Journal Of Andrology*, 6(1), 65-72.
74. Serafini, M., and Del Rio, D. (2004). Understanding The Association Between Dietary Antioxidants, Redox Status And Disease: Is The Total Antioxidant Capacity The Right Tool?. *Redox Report*, 9(3), 145-152.
75. Caraceni, P. A. O. L. O., Rosenblum, E. R., Van Thiel, D. H., and Borle, A. B. (1994). Reoxygenation Injury İn Isolated Rat Hepatocytes: Relation To Oxygen Free Radicals And Lipid Peroxidation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 266(5), G799-G806.
76. Hirik, E., Süleyman, B., Mammadov, R., Yapanoglu, T., Cimen, F. K., Cetin, N., and Kurt, N. (2017). Effect Of Anakinra, An İnterleukin One Beta Antagonist, On Oxidative Testicular Damage İnduced İn Rats With İschemia Reperfusion. *Revista Internacional de Andrología*.
77. Ajaikumar, K. B., Asheef, M., Babu, B. H., and Padikkala, J. (2005). The İnhibition Of Gastric Mucosal İnjury By Punicagranatum L.(Pomegranate) Methanolic Extract. *Journal Of Ethnopharmacology*, 96(1), 171-176.
78. Gutteridge, J. M. (1995). Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clinical Chemistry*, 41(12), 1819-1828.
79. Demiryilmaz, I., Turan, M. I., Kisaoglu, A., Gulapoglu, M., Yilmaz, I., and Süleyman, H. (2014). Protective Effect Of Nimesulide Against Hepatic İschemia/Reperfusion İnjury İn Rats: Effects On Oxidant/Antioxidants, DNA Mutation and COX-1/COX-2 Levels. *Pharmacological Reports*, 66(4), 647-652.
80. Yapanoglu, T., Ozkaya, F., Yilmaz, A. H., Mammadov, R., Keskin Cimen, F., Hirik, E., and Altuner, D. (201x). Effect Of Etoricoxib On Experimental

Oxidative Testicular Ischemia–Reperfusion Damage In Rats Induced With Torsion– Detorsion. *Korean J Physiol Pharmacol* XX(X):361-368 (inpress).

81. Miettinen, S., Fusco, F. R., Yrjänheikki, J., Keinänen, R., Hirvonen, T., Roivainen, R., Narhi, M., Hokfelt, T., Koistinaho, J. (1997). Spreading Depression and Focal Brain Ischemia Induce Cyclooxygenase-2 In Cortical Neurons Through N-Methyl-D-Aspartic Acid-Receptors and Phospholipase A2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(12), 6500-6505.
82. Süleyman, H., Cadirci, E., Albayrak, A., and Halici, Z. (2008). Nimesulide Is A Selective COX-2 Inhibitory, Atypical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. *Current Medicinal Chemistry*, 15(3), 278-283.
83. Yapca, O. E., Turan, M. I., Yilmaz, I., Salman, S., Gulapoglu, M., and Süleyman, H. (2014). Benefits Of The Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity Of Etoricoxib In The Prevention Of Ovarian Ischemia/Reperfusion Injury Induced Experimentally In Rats. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(6), 1674-1679.
84. Lysiak, J. J. (2004). The Role Of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1 In The Mammalian Testis and Their Involvement In Testicular Torsion and Autoimmune Orchitis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2(1), 9.
85. Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508.
86. Semenzato, G. (1990). Tumour Necrosis Factor: A Cytokine With Multiple Biological Activities. *British Journal Of Cancer*, 61(3), 354.
87. Altınors, N. (2009). Analysis Of Serum Pro-Inflammatory Cytokine Levels After Rat Spinal Cord Ischemia/Reperfusion Injury and Correlation With Tissue Damage. *Turkish Neurosurgery*, 19(4), 353-359.
88. Shih, H. J., Yen, J. C., Chiu, A. W., Chow, Y. C., Pan, W. H., Wang, T. Y., and Huang, C. J. (2015). FTY720 Mitigates Torsion/Detorsion-Induced Testicular Injury In Rats. *Journal of Surgical Research*, 196(2), 325-331.
89. Peng, M., Wang, Y. L., Wang, F. F., Chen, C., and Wang, C. Y. (2012). The Cyclooxygenase-2 Inhibitor Parecoxib Inhibits Surgery-Induced Proinflammatory Cytokine Expression In The Hippocampus In Aged Rats. *Journal of Surgical Research*, 178(1), e1-e8.
90. Minutoli, L., Antonuccio, P., Squadrito, F., Bitto, A., Nicotina, P. A., Fazzari, C., and Morgia, G. (2012). Effects Of Polydeoxyribonucleotide On The Histological Damage and The Altered Spermatogenesis Induced By Testicular Ischaemia and Reperfusion In Rats. *International Journal Of Andrology*, 35(2), 133-144.

91. Read, M. A., Whitley, M. Z., Gupta, S., Pierce, J. W., Best, J., Davis, R. J., and Collins, T. (1997). Tumor Necrosis Factor A-Induced E-Selectin Expression Is Activated By The Nuclear Factor-Kb and C-JUN N-Terminal Kinase/P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 272(5), 2753-2761.



ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı, 1986 yılında Erzurumu'un Narman ilçesinde doğmuştur. İlköğretim ve lise eğitimini Narman'da tamamlamıştır. 2007 yılında askere gitmiş 2009 yılında teskere almıştır. 2010 yılında Erzincan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünde lisans eğitimine başlamıştır. Lisans eğitimini 2014 yılında tamamlayan araştırmacı, 2016 yılında Erzincan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji A.B.D.'de yüksek lisans eğitimine başlamıştır. Akademik çalışmalarına devam etmektedir.

