

Testis torsiyonundaki iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede rosuvastatin tedavisinin etkinliğinin araştırılması

Investigation of the effectiveness of rosuvastatin treatment in preventing ischemia-reperfusion injury in testicular torsion.

Doğan Sabri Tok¹, Abdullah Sivrikaya², Ümit Çobanoğlu³, Murat Topbaş⁴, Ahmet Alver⁵, Ömer Kutlu⁶, İlke Onur Kazaz²

ÖZ

AMAÇ: Testiste iskemi ve sonrasında reperfüzyonun hasar verici etkisini azaltmak amacıyla çok sayıda ajan çalışılmıştır. Rosuvastatinin testiste iskemi ve reperfüzyon sırasında renkli doppler ile kan akımını artırdığı yönünde veriler bulunmaktadır. Bu çalışmada, rosuvastatinin kan akımını artırması yanında biyokimyasal ve histopatolojik olarak da yararlı etkisinin olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Bu çalışmada 18 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanılmıştır (Her birinde altışar denek bulunan üç grup oluşturuldu: Sham grubu, torsiyon-detorsiyon grubu, torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grubu). İskemi süresi iki saat olarak belirlenmiştir. Torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grubuna detorsiyondan 30 dakika önce rosuvastatin verilmiştir. Cerrahi işlemden dört saat sonra orşiektomi uygulanarak MDA değerleri ölçülmüş ve histopatolojik olarak Cosentino skorlaması ile değerlendirme yapılmıştır.

BULGULAR: Cosentino skorlaması ile değerlendirme yapıldığında histopatolojik olarak sham grubu ile torsiyon-detorsiyon grubu arasında anlamlı fark görüldü. Torsiyon-detorsiyon grubu ile torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grupları arasında anlamlı fark görüldü. Malondialdehit değerleri bakımından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ: Histopatolojik olarak rosuvastatinin varlığında izlenen iyileşme, MDA düzeyleri ile ortaya konamamıştır. Torsiyon +detorsiyon modelinde uzun süreli rosuvastatin uygulamasının planlandığı çalışmaların yarar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: iskemi, MDA (malondialdehit), rosuvastatin, testis torsiyonu

ABSTRACT

OBJECTIVE: Many agents have been studied to reduce the damaging effects of ischemia in the testis and subsequent reperfusion. There is evidence that rosuvastatin increases blood flow in the testis during ischemia and reperfusion as observed with color Doppler. In this study, it was aimed to determine whether rosuvastatin, in addition to increasing blood flow, also has beneficial biochemical and histopathological effects.

MATERIAL and METHODS: In this study, 18 male rats of the Sprague-Dawley strain were used (3 groups were formed, each containing six subjects: Sham group, torsion-detorsion group, torsion-detorsion+rosuvastatin group). The ischemia duration was determined as 2 hours. Rosuvastatin was administered to the torsion-detorsion+rosuvastatin group 30 minutes before detorsion. Four hours after the surgical procedure, orchiectomy was performed, MDA levels were measured, and histopathological evaluation was conducted using Cosentino scoring.

RESULTS: When evaluated using Cosentino scoring, a histopathologically significant difference was observed between the sham group and the torsion-detorsion group. A significant difference was observed between the torsion-detorsion group and the torsion-detorsion+rosuvastatin groups. However, in terms of MDA values, no statistically significant difference was found between the groups.

CONCLUSION: Histopathologically, the improvement observed in the presence of rosuvastatin could not be demonstrated by MDA levels. It was concluded that studies in which long-term rosuvastatin administration is planned in the torsion+detorsion model would be beneficial.

Keywords: ischemia, MDA (malondialdehyde), rosuvastatin, testicular torsion

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Giresun

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji, Anabilim Dalı, Antalya

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Doğan Sabri Tok
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye
Tel: +90 533 349 31 40
E-mail: dogan.tok@giresun.edu.tr

Geliş/ Received: 01.05.2026

Kabul/ Accepted: 03.06.2026

GİRİŞ

Testis torsiyonu, özellikle çocuklar ve genç erişkinlerde görülen, zamanında müdahale edilmediğinde geri dönüşümsüz testis hasarı ile sonuçlanabilen önemli bir ürolojik acil durumdur.^[1] Spermatik kord torsiyonunda patofizyolojik süreç öncelikle venöz dönüşün bozulmasıyla başlamakta, bunu interstisyel ödem ve hemoraji gelişimi izlemektedir. Sürecin ilerlemesiyle birlikte arteriyel kan akımında azalma meydana gelmekte ve sonuç olarak testis dokusunda



hipoksi ile iskemi gelişmektedir. Deneysel çalışmalarda, testiküler iskemiye karşı en duyarlı hücre grubunun başta spermatogonia ve spermatositler olmak üzere germ hücreleri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca detorsiyon sonrasında testiküler kan akımının yeniden sağlanması, iskemi-reperfüzyon hasarının ortaya çıkmasına neden olarak mevcut doku hasarının şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır.^[2]

Reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri hasara neden olmaktadır.^[3] İskemi-reperfüzyon hasarının patogeneğinde, artmış nötrofil infiltrasyonu ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi önemli rol oynamaktadır. Açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, hücre membran lipidlerinde peroksidasyona, protein yapılarında bozulmaya ve nihayetinde DNA hasarına yol açarak hücresel düzeyde ciddi doku hasarı oluşturmaktadır.^[4]

Rosuvastatin, hidrofilik özelliklere sahip sentetik bir statin türevidir. Temel kullanım alanı hiperkolesterolemi tedavisi olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda antienflamatuvar etkilerinin de bulunduğu bildirilmiştir.^[5-7] Literatürde yer alan çalışmalarda, rosuvastatin kullanımının lökosit adezyonunu azalttığı, trombosit agregasyonunu baskıladığı ve santral dolaşımın düzenlenmesine olumlu katkı sağladığı bildirilmektedir.^[8,9] Deneysel hayvan modellerinde, rosuvastatin tedavisinin beyin ve kalp başta olmak üzere çeşitli dokularda iskemi-reperfüzyon sonrasında ortaya çıkan doku hasarını belirgin ölçüde azalttığı bildirilmiştir.^[10,11]

Testis torsiyonu ile ilişkili iskemi-reperfüzyon hasarında rosuvastatinin rolüne dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu deneysel çalışmanın amacı, rat testis torsiyonu modelinde rosuvastatinin testiküler iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki olası koruyucu etkilerini biyokimyasal ve histopatolojik parametreler eşliğinde araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma, bir üniversitenin tıp fakültesi cerrahi araştırma merkezi deney hayvanları laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma protokolü, ilgili kurumun deney hayvanları etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmada 300–350 gram ağırlığında, toplam 18 adet erişkin erkek Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı.

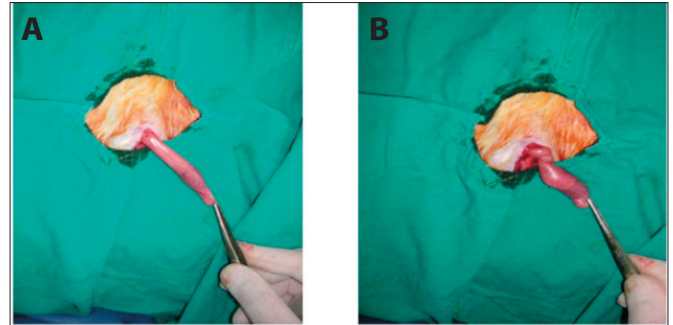
Ratlar rastgele olacak şekilde her biri altı rat içeren üç gruba ayrıldı:

- Grup 1 (Sham grubu): Cerrahi işlem uygulandı ancak torsiyon oluşturulmadı
- Grup 2 (Torsiyon-Detorsiyon grubu): Testiküler torsiyon ve ardından detorsiyon uygulandı

- Grup 3 (Torsiyon-Detorsiyon+Rosuvastatin grubu): Torsiyon modeli oluşturuldu ve detorsiyondan 30 dk önce rosuvastatin intraperitoneal olarak uygulandı.

Tüm cerrahi prosedürler, intraperitoneal olarak uygulanan ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) anestezisi altında gerçekleştirildi. Ameliyat alanı povidon-iyot solüsyonu ile temizlendi. Sol ilioinguinal insizyon ile testis ortaya çıkarıldı. (Şekil 1a)

Grup 2 ve Grup 3'te testis, kendi etrafında 720 derece döndürülerek torsiyon oluşturuldu ve torsiyon iki saat süreyle sürdürüldü. (Şekil 1b) Torsiyonun devamlılığını sağlamak amacıyla testis, tunika albugineasından skrotuma ipek sütür ile tespit edildi. Süre sonunda testisler detorsiyone edilerek skrotuma yerleştirildi.



Şekil 1. A- Ratlara sol ilioinguinal insizyon yapıldıktan sonra testisin bulunup doğrultulması. B- Testisin kendi etrafında 720 derece torsiyonu

Grup 3'te, detorsiyondan 30 dakika önce (90. dakikada) ratlara 10 mg/kg rosuvastatin intraperitoneal yolla uygulandı. Sham grubunda testisler dışarı çıkarıldıktan sonra torsiyon uygulanmaksızın skrotuma geri yerleştirildi. Benzer doz ve zamanlama daha önce deneysel iskemi-reperfüzyon modellerinde kullanılmıştır. Rosuvastatinin detorsiyondan 30 dakika önce uygulanma nedeni, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında erken enflamatuvar yanıt ve endotelial disfonksiyon üzerine etki gösterebilmesi amacıyla tercih edilmiştir. Benzer doz ve zamanlama daha önce deneysel iskemi-reperfüzyon modellerinde kullanılmıştır.^[11,12]

Tüm gruplar cerrahi işlem sonrası dört saat süreyle takip edildi. Ardından ratlar anestezi altında eksanguinasyon yöntemiyle sakrifiye edildi ve testisler çıkarıldı.

Çıkarılan testis dokuları öncelikle Bouin solüsyonu içerisinde fiks edildi. Rutin histopatolojik doku takibinin ardından örnekler parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 4–5 µm kalınlığında kesitler elde edilerek Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı ve ışık mikroskobu altında histolojik olarak incelendi. Histopatolojik değerlendirme, Cosentino ve ark. tarafından tanımlanan dört dereceli skrolama sistemi kullanılarak yapıldı.^[13]

Histopatolojik değerlendirmeler, gruplardan habersiz deneyimli bir patolog tarafından gerçekleştirildi.

- Grade 1: Normal testiküler yapı ve düzenli germinal hücre dizilimi
- Grade 2: Germ hücrelerinde düzensizlik ve seminifer tübüllerde ayrışma
- Grade 3: Piknotik nükleuslu, düzensiz germinal hücreler ve belirsiz tübül sınırları
- Grade 4: Seminifer tübüllerde koagülasyon nekrozu

Testis dokularının bir kısmı, lipit peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin ölçümü için ayrıldı. Malondialdehit düzeyleri, Mihara ve Uchiyama yöntemi kullanılarak belirlendi. Sonuçlar nmol MDA/gram ıslak doku olarak ifade edildi.

Doku MDA değerleri ve Patoloji Laboratuvarından elde edilen ölçümsel veriler ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. İstatistiksel analiz için grupların karşılaştırılmasında ANOVA testi yapıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Histopatolojik skorlar ordinal veri olarak kabul edildiğinden ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. ($P < 0,0167$)

BULGULAR

Sham grubundaki altı denekte MDA değeri en düşük 132,140 en yüksek 166,044 ortalama 150,018 standart sapma 13,8 olarak hesaplandı. Torsiyon-detorsiyon grubundaki altı denekte MDA değeri en düşük 148,256, en yüksek 179,196 ortalama 167,490 standart sapma 11,68 olarak hesaplandı. Torsiyon-detorsiyon +Rosuvastatin grubundaki altı denekte MDA değeri en düşük 140,120 en yüksek 171,220 ortalama 153,319 standart sapma 11,45 olarak hesaplandı. Malondialdehit değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 1’de verildi.

Tablo 1. Gruplara göre testiküler doku MDA düzeyleri

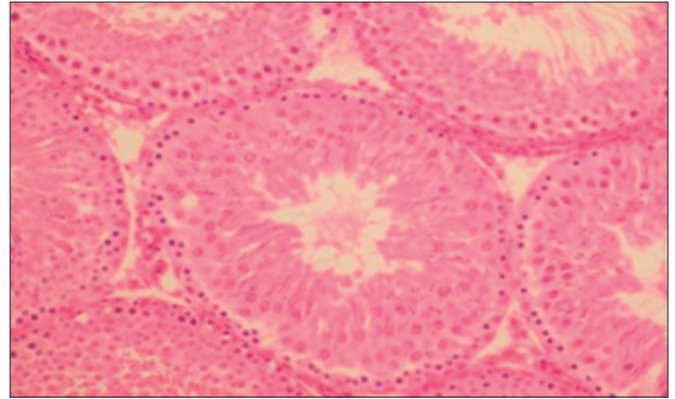
MDA	Sham	Torsiyon - Detorsiyon	Torsiyon - Detorsiyon +Rosuvastatin
Minumum	132.140	148.260	140.118
Maksimum	166.044	179.196	171.206
Ortalama	150.018	167.490	153.319

Malondialdehit değeri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p: 0,061$)(ANOVA testi)

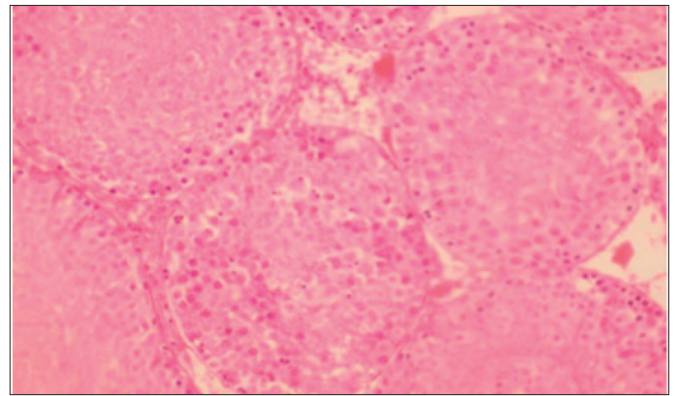
Sham grubunda testiküler doku mimarisi normal olarak izlendi. Seminifer tübüllerin düzenli yapıda olduğu, germ hücre diziliminin korunduğu ve interstisyel alanda

patolojik değişiklik saptanmadığı gözlemlendi. Bu gruptaki tüm örnekler Cosentino sınıflamasına göre Grade 1 olarak değerlendirildi. (Şekil 2a)

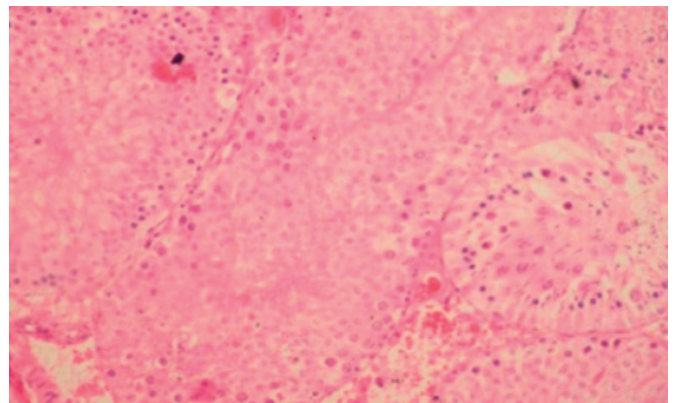
Torsiyon-detorsiyon grubunda belirgin histopatolojik hasar saptandı. Seminifer tübüllerde düzensizlik, germinal epitelde ayrışma, hücresel dökülme ve piknotik nükleuslu germ hücreleri izlendi. Bazı alanlarda tübül sınırlarının belirginliğini kaybettiği gözlemlendi. Bu gruptaki altı denekten biri Grade 3, geriye kalan 5 denek Grade 2 olarak değerlendirildi. (Şekil 2b, Şekil 2c)



Şekil 2A. Sham gurubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (HE1x20) Cosentino skoruna göre 1

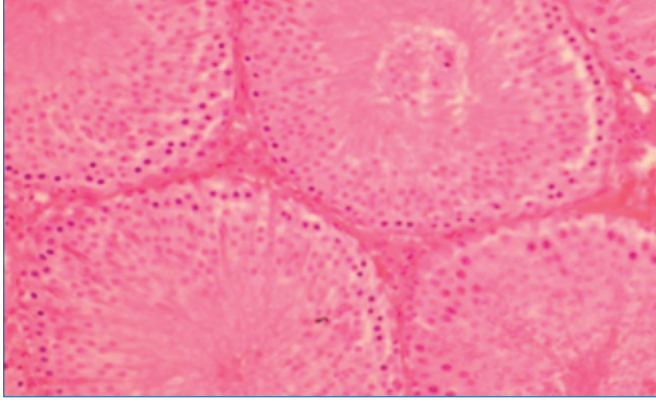


Şekil 2B. Torsiyon- Detorsiyon gurubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (HE1x20) Cosentino skoruna göre 2



Şekil 2C. Torsiyon-Detorsiyon gurubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (HE 1x20) Cosentino skoruna göre 3

Torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grubunda histopatolojik hasarın, torsiyon-detorsiyon grubuna kıyasla daha hafif olduğu izlendi. Seminifer tübüllerin genel mimarisinin daha iyi korunduğu, germinal hücre diziliminin kısmen devam ettiği ve interstisyel hasarın daha sınırlı olduğu gözlemlendi. Bu gruptaki deneklerin yalnızca biri Grade 2 olarak değerlendirilirken, diğer beş denek Grade 1 olarak sınıflandırıldı (Şekil 2d).



Şekil 2D. Torsiyon Detorsiyon+Rosuvastatin grubuna ait bir denekte testisin histolojik görünümü (HE 1x20) Cosentino skoruna göre 1

En düşük skorlar sham grubunda, en yüksek skorlar torsiyon-detorsiyon grubunda elde edildi. Rosuvastatin

uygulanan grupta histopatolojik skorların, torsiyon-detorsiyon grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi.

Cosentino skorlaması ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p: 0,0001$)(ANOVA testi).

Cosentino skorlamasında oluşan farkı ortaya koymak için sham grubu ile torsiyon-detorsiyon ve torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grubu aralarında Mann-Whitney U testi yapıldı. Aynı zamanda torsiyon-detorsiyon grubu ile torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grubu arasında da Mann-Whitney U testi yapıldı ve gruplar kendi aralarında ikili şekilde karşılaştırıldı. Sham ve torsiyon-detorsiyon grubunun ikili karşılaştırılmalarında Cosentino skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($P: 0,002$)(Mann-Whitney U testi). Sham ve torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grubunun ikili karşılaştırılmalarında Cosentino skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($P: 0,35$) (Mann-Whitney U testi). Torsiyon-detorsiyon ve torsiyon-detorsiyon+rosuvastatin grubunun ikili karşılaştırılmalarında Cosentino skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($P: 0,004$) (Mann-Whitney U testi) (Tablo 3).

Tablo 2. Gruplara göre cosentino skorunun dağılımı

	Denek 1	Denek 2	Denek 3	Denek 4	Denek 5	Denek 6
Sham	1	1	1	1	1	1
Torsiyon-Detorsiyon	3	2	2	2	2	2
Torsiyon-Detorsiyon+Rosuvastatin	1	1	1	2	1	1

Tablo 3. Grupların ikili şekilde Cosentino skoru açısından karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	Denek No ve Cosentino Skoru						Özet İstatistik		İkili Karşılaştırma	
	Denek 1	Denek 2	Denek 3	Denek 4	Denek 5	Denek 6	Medyan (Min-Maks)	Toplam Skor	p değeri (Mann-Whitney U testi)	Anlamlılık
Sham grubu ile Torsiyon-detorsiyon grubunun karşılaştırılması										
Sham grubu	1	1	1	1	1	1	1 (1-1)	6	0,002	Anlamlı (*)
Torsiyon-detorsiyon grubu	2	2	2	2	2	3	2 (2-3)	13		
Sham grubu ile Torsiyon-detorsiyon + Rosuvastatin grubunun karşılaştırılması										
Sham grubu	1	1	1	1	1	1	1 (1-1)	6	0,35	Anlamlı değil
Torsiyon-detorsiyon + rosuvastatin grubu	1	1	1	1	1	2	1 (1-2)	7		
Torsiyon-detorsiyon grubu ile Torsiyon-detorsiyon + Rosuvastatin grubunun karşılaştırılması										
Torsiyon-detorsiyon grubu	1	1	1	1	1	2	1 (1-2)	7	0,004	Anlamlı (*)
Torsiyon-detorsiyon + rosuvastatin grubu	2	2	2	2	2	3	2 (2-3)	13		

Cosentino skoru: 1 = Hafif hasar, 2 = Orta hasar, 3 = Şiddetli hasar, 4 = Çok şiddetli hasar

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Testis torsiyonu, erken tanı ve hızlı cerrahi müdahaleye rağmen testiküler fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilen önemli bir klinik tablodur.^[14] Detorsiyon ile kan akımının yeniden sağlanması zorunlu olmakla birlikte, reperfüzyon sürecinde gelişen oksidatif stres ve enflamatuvar yanıt, primer iskemik hasara ek olarak doku hasarını artırabilmektedir.^[15] Bu nedenle iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik farmakolojik ajanlar son yıllarda deneysel çalışmalarda ilgi odağı olmuştur. Her ne kadar klinik testis torsiyonu pratiğinde temel tedavi acil detorsiyon olsa da uygulanan rosuvastatin antienflamatuvar ve antioksidan etkisiyle reperfüzyon hasarını azaltarak testiküler doku korunmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Testis torsiyonundaki iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak amacı ile antioksidan özelliği olduğu düşünülen çok sayıda madde (İbuprofen, N-asetilsistein, morfin, propofol v. b) denenmiştir.^[16-19] Ancak şimdiye kadar klinik kullanıma girmiş herhangi bir madde bulunmamaktadır. Rosuvastatin hidrofilik yapıda sentetik bir statindir. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılmakta ayrıca antienflamatuvar özellikleri de bilinmektedir.^[5-7] Literatürde statinlerin, enflamatuvar süreçlerle ilişkili çeşitli yollarda görev alan gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) düzeylerini azalttığı ve bu etkinin antienflamatuvar etkilerine katkı sağladığı bildirilmiştir. Hücrel oksidatif stres ve enflamatuvar yanıtın bir parçası olarak NF-κB aktivasyonu için Rac gibi GTP-bağlayıcı proteinlerin izoprenilasyon yoluyla hücre membranının fosfolipit tabakasına bağlanarak membran translokasyonunu gerçekleştirmesi gerekmektedir. Statinlerin Rac proteininin membran translokasyonunu inhibe ettiği, bunun sonucunda NF-κB aktivasyonunu baskıladığı ve buna sekonder olarak proenflamatuvar bir sitokin olan interlökin-6 (IL-6) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, statinlerin majör histokompatibilite kompleksi II (MHC-II) aracılı immün yanıtı inhibe ettiği ve MHC-II ekspresyonunun interferon-gama tarafından indüklenmesini de baskıladığı çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Statinlerin LDL düşüşünden bağımsız olarak bu mekanizmalar üzerinden antienflamatuvar etkisi gösterilmiştir.^[20,21]

Statinlerin, lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak endotel fonksiyonları üzerinde belirgin iyileştirici etkiler gösterdiği daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu etkinin temel mekanizmalarından biri, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının artmasıdır. Nitekim statin tedavisi ile Rho/Rho kinaz yolunun inhibe edilmesi sonucunda eNOS üzerindeki baskı ortadan kalkmakta ve NO üretimi

artmaktadır. Ayrıca statinlerin fosfatidilinozitol-3-kinaz yolunu aktive ederek eNOS aktivitesini posttranslasyonel düzeyde artırabildiği de bildirilmiştir.^[22,23]

Bunun yanı sıra statinlerin, lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak anjiyogenezi artırdığı ve endotel hasarı sonrası endotelyal progenitör hücreleri aktive ederek vasküler onarıma katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^[24] Bu etkiler, statinlerin yalnızca lipit profili üzerine değil, aynı zamanda damar bütünlüğü ve fonksiyonları üzerine de önemli katkılar sağladığını düşündürmektedir.

Statinlerin antiproliferatif özellikleri de dikkat çekicidir. Endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin hasara karşı gelişen anormal proliferatif yanıtını baskıladıkları ve patolojik vasküler düz kas hücrelerinde apoptozu indükledikleri bildirilmiştir.^[25] Bu durum, statinlerin vasküler yeniden şekillenme süreçleri üzerindeki düzenleyici etkisini desteklemektedir.

Tüm bu Literatür verileri ışığında rosuvastatinin testis torsiyonu ve detorsiyon sonrası oluşacak doku hasarının patofizyolojik sürecini tersine çevirmede katkı sağlayabileceği çalışmamızı destekler niteliktedir. Literatürde rosuvastatinin farklı organlarda iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, testiküler doku üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

Awad ve ark. yaptıkları çalışmada karaciğer transplantasyonu sonrası oluşan iskemi-reperfüzyon hasarını önlemek için rosuvastatin vermişlerdir. Bu çalışmada antienflamatuvar etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Rosuvastatin verilmesi ile pro-enflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL-6 ve monosit kemotaksis protein-1(MCP-1)) seviyelerinde azalma aynı zamanda antienflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyesinde artış olduğunu tespit etmişlerdir.^[26]

Weinberg ve ark. yaptıkları çalışmada koroner arter tıkanıklığına bağlı sol ventrikül infarktında rosuvastatin verilmesi ile infarkt alanında küçülme olduğunu görmüşlerdir. Reperfüzyon sırasında nötrofil infiltrasyonunu azalttığı ve NOS (nitrik oksit sentetaz) salınımını artırdığını tespit etmişlerdir. Böylece rosuvastatinin potansiyel bir antienflamatuvar etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.^[11]

Hücre membran lipitlerinin oksidatif yıkımının en önemli son ürünlerinden biri olan MDA (Malondialdehit) oksidatif stres düzeyini yansıtan yaygın kullanılan biyobelirteçtir. Literatürde artmış MDA düzeyleri yüksek oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir.^[27]

Uçak ve ark., torakoabdominal aort anevrizması cerrahisine bağlı omurilik iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan hayvan modelinde rosuvastatin uygulamasının antioksidan

enzim düzeylerini artırdığını, MDA düzeylerini azalttığını ve histopatolojik iyileşme sağladığını bildirmiştir.^[28]

Fakat bu çalışmada; rosuvastatin varlığında histopatolojik iyileşme gösterilse de MDA düzeylerinde gruplar arası anlamlı farkın çıkmamış olması bu konuda net karara varılmasını olanaksız kılmıştır.

Meijer ve ark. yaptıkları çalışmada rosuvastatinin ekto-5-nukleidase aktivitesini artırarak ekstraselüler adenozin aktivitesini artırdığını ve bunun sonucunda vazodilatasyona yol açtığını belirtmişlerdir.^[29] Karakaya ve ark. ratlarda testis iskemi-reperfüzyon hasarı modeli oluşturarak rosuvastatin verilen grupta testiküler kan akımında Doppler ile artış olduğunu göstermişlerdir.^[12] Statin tedavisinin doku perfüzyonunu artırdığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, endotel fonksiyonlarında kısa sürede ortaya çıkan hızlı iyileşmenin aksine, doku perfüzyonundaki artışın gelişmesi için statin etkisine uzun süreli maruziyetin gerekli olduğu ifade edilmektedir. Bu etkinin, yalnızca endotel kaynaklı vazodilatasyona bağlı kan akım artışı ile açıklanamayacağı; statinlerin antienflamatuvar, vasküler koruyucu ve pleiotropik etkilerinin zaman içinde birikmesi sonucunda ortaya çıkan kümülatif bir süreçle ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[30,31]

Kısıtlılıklar

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örneklem sayısının düşük olması, yalnızca kısa dönem hasarın değerlendirilmesi, tek biyokimyasal belirteç olarak MDA kullanılması ve fertilite/spermatogenez üzerine uzun dönem sonuçların değerlendirilmemiş olması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Ayrıca histopatolojik değerlendirme kör yöntemle yapılmış olsa da, tek gözlemci ile değerlendirme yapılması çalışmanın diğer bir sınırlılığı olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Bu deneysel rat testis torsiyon-detorsiyon modelinde rosuvastatin uygulaması histopatolojik testiküler hasarı azaltmış görünmektedir. Bununla birlikte, MDA düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmaması nedeniyle, rosuvastatinin antioksidan etkisine ilişkin sonuçlar temkinli yorumlanmalıdır. Mevcut bulgular rosuvastatinin özellikle histopatolojik düzeyde koruyucu etkileri olabileceğini desteklemektedir. Daha geniş örneklemli, çoklu biyokimyasal belirteçleri ve uzun dönem fonksiyonel sonuçları içeren çalışmalar gereklidir.

Önemli Bilgilendirme: Bu çalışma, 2012 yılında düzenlenen 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi'nde tam metin

bildiri olarak sunulmuştur. Mevcut makale, ilgili bildirinin gözden geçirilmiş ve akademik olarak genişletilmiş halidir. Çalışmanın dergi yayını için gerekli etik ve bilimsel yayın ilkelerine uyulmuştur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. (onay tarihi ve sayısı: 29.12.2009/2009/24-1).

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval

The study was approved by the Karadeniz Technical University Local Ethics Committee for Animal Experiments. (date and number of approval: 29.12.2009/2009/24-1).

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Sade M, Esen A, Çelebi İ, Mungan U. Ürogenital sistemin acil yaklaşım gerektiren hastalıkları. In: Göğüş O, Anafarta K, editors. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1998. p. 963.
2. Becker EJ Jr, Turner TT. Endocrine and exocrine effects of testicular torsion in the prepubertal and adult rat. J Androl. 1995;16(4):342-51. [CrossRef]
3. Menger MD, Rücker M, Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary "no-reflow". Shock. 1997;8(1):2-7. [CrossRef]
4. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol Rev. 2001;53(1):135-59. [CrossRef]
5. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. Br J Pharmacol. 2001;133(3):406-12. [CrossRef]
6. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Böhm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. Brain Res. 2002;942(1-2):23-30. [CrossRef]
7. Jones SP, Gibson MF, Rimmer DM 3rd, Gibson TM, Sharp BR, Lefer DJ. Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. J Am Coll Cardiol. 2002;40(6):1172-8. [CrossRef]
8. Schäfer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, Tas P, Firschild A, Frantz S, et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(5):1071-7. [CrossRef]
9. Kilic E, Kilic U, Matter CM, Lüscher TF, Bassetti CL, Hermann DM. Aggravation of focal cerebral ischemia by tissue plasminogen activator is reversed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor but does not depend on endothelial NO synthase. Stroke. 2005;36(2):332-6. [CrossRef]

10. Kilic U, Bassetti CL, Kilic E, Xing H, Wang Z, Hermann DM. Post-ischemic delivery of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor rosuvastatin protects against focal cerebral ischemia in mice via inhibition of extracellular-regulated kinase-1/-2. *Neuroscience*. 2005;134(3):901–6. [\[CrossRef\]](#)
11. Weinberg EO, Scherrer-Crosbie M, Picard MH, Nasser BA, MacGillivray C, Gannon J, et al. Rosuvastatin reduces experimental left ventricular infarct size after ischemia-reperfusion injury but not total coronary occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(4):H1802–9. [\[CrossRef\]](#)
12. Karakaya E, Ateş O, Akgür FM, Olguner M. Rosuvastatin protects tissue perfusion in the experimental testicular torsion model. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(2):357–60. [\[CrossRef\]](#)
13. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett AT. Histopathology of prepubertal rat testes subjected to various durations of spermatic cord torsion. *J Androl*. 1986;7(1):23–31. [\[CrossRef\]](#)
14. Barthold JS. Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 3560–74.
15. Yagmurdu H, Ayyıldız A, Karaguzel E, Oğus E, Sürer H, Caydere M, et al. The preventive effects of thiopental and propofol on testicular ischemia-reperfusion injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(10):1238–43. [\[CrossRef\]](#)
16. Dokmeci D, Kanter M, Inan M, Aydogdu N, Basaran UN, Yalcin O, et al. Protective effects of ibuprofen testicular torsion/detorsion-induced ischemia reperfusion injury in rats. *Archtoxicol*. 2007;81(9):655–6. [\[CrossRef\]](#)
17. Cay A, Alver A, Küçük M, Işık O, Eminağaoğlu MS, Karahan SC, Değer O. The effects of N-acetylcysteine on antioxidant enzyme activities in experimental testicular torsion. *J Surg Res*. 2006;131(2):199–203. [\[CrossRef\]](#)
18. Salmasi AH, Beheshtian A, Payabvash S, Demehri S, Ebrahimkhani MR, Karimzadegan M, et al. Effect of morphine on ischemia-reperfusion injury: experimental study in testicular torsion rat model. *Urology*. 2005;66(6):1338–42. [\[CrossRef\]](#)
19. Unsal A, Devrim E, Guven C, Eroğlu M, Durak I, Bozoklu A, et al. Propofol attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion. *World J Urol*. 2004;22(6):461–5. [\[CrossRef\]](#)
20. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):II18–26. [\[CrossRef\]](#)
21. Schieffer B, Drexler H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*. 2003;91(12A):12H–18H. [\[CrossRef\]](#)
22. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(11):719–31. [\[CrossRef\]](#)
23. Laufs U, Endres M, Liao JK. Regulation der endothelialen NO-Produktion durch Rho-GTPasen [Regulation of endothelial NO production by Rho GTPase]. *Med Klin (Munich)*. 1999;94(4):211–8. German. [\[CrossRef\]](#)
24. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest*. 2001;108(3):399–405. [\[CrossRef\]](#)
25. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, Zhao G, Berry GJ, Shi L, et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation*. 2003;108(13):1640–5. [\[CrossRef\]](#)
26. Awad AS, El Sharif A. Immunomodulatory effects of rosuvastatin on hepatic ischemia/reperfusion induced injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010;32(4):555–61. [\[CrossRef\]](#)
27. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(4):316–28. [\[CrossRef\]](#)
28. Ucak A, Onan B, Güler A, Sahin MA, Kılıçkaya O, Öztaş E, et al. Rosuvastatin, a new generation 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces ischemia/reperfusion-induced spinal cord tissue injury in rats. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(5):686–95. [\[CrossRef\]](#)
29. Meijer P, Wouters CW, van den Broek PH, de Rooij M, Scheffer GJ, Smits P, et al. Upregulation of ecto-5'-nucleotidase by rosuvastatin increases the vasodilator response to ischemia. *Hypertension*. 2010;56(4):722–7. [\[CrossRef\]](#)
30. Bountiokos M, Rizzello V, Krenning BJ, Bax JJ, Kertai MD, Vourvouri EC, et al. Effect of atorvastatin on myocardial contractile reserve assessed by tissue Doppler imaging in moderately hypercholesterolemic patients without heart disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(5):613–6. [\[CrossRef\]](#)
31. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(7):839–43. [\[CrossRef\]](#)