

Diklofenak'ın deneysel testis torsiyonundaki etkileri *

Zafer DAĞLAR, Cüneyt GÜNŞAR, Nalan NEŞE, Aydın ŞENCAN, Ömer YILMAZ, Abdülkadir GENÇ, Can TANELİ, Erol MİR

Antalya Devlet Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği Antalya, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Patoloji Anabilim Dalları, Manisa

Özet

Amaç: Spermatik kord torsiyonunun geç testiküler etkilerini ve diklofenak'ın testis hasarı üzerindeki rolünü deneysel olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Birinci grup (G1) ratlarda, 4 saatlik sol testis torsiyonu sonrası detorsiyon uygulandı. 2. grup ratlarda (G2), 4 saatlik torsiyon periyodunu takiben detorsiyon ve Diklofenak (2,5 mg/kg İM) uygulandı. Son grupta ise, (G3) 4 saatlik torsiyonu takiben detorsiyon ve Diklofenak ile birlikte Verapamil (10 mg/kg/İM) uygulandı. 4 hafta sonra bilateral orkiektomi yapıldı. Spermatogenik aktivite derecesi ve seminifer tübül çapları değerlendirildi.

Bulgular: Testis ağırlıkları değerlendirildiğinde en yüksek değerler Diklofenak grubunda saptanırken, Verapamil grubunun hem ipsilateral ve hem de kontralateral testislerde anlamlı olarak düşük değerlerde olduğu görüldü. Torsiyone testislerin seminifer tübül çapları açısından değerlendirildiğinde, 'G1 ve G2' (p:0,002), 'G1 ve G3' (p:0,04) ve 'G2 ve G3' (p:0,02) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. En fazla çap artışı Diklofenak grubunda idi. Karşı taraf testisler seminifer tübül çapları açısından değerlendirildiğinde ise 'G1 ve G3' (p:0,03), 'G2 ve G3' (p:0,003) grupları arasındaki farklılıklar anlamlı idi. Torsiyone testisler spermatogenik aktivite derecesi açısından değerlendirildiğinde 'G1 ve G2' (p:0,005), 'G1 ve G3' (p:0,004) ve 'G2 ve G3' (p:0,02) grupları arasında anlamlı farklılıklar vardı. Karşı taraf testisleri açısından bakıldığında ise, 'G1 ve G2' (p:0,003) ve 'G1 ve G3' (p:0,007) grupları arasındaki farklılıklar anlamlı bulundu.

Sonuç: Tek taraflı torsiyon-detorsiyon ipsilateral testiste kalıcı hasar oluşturur. Diklofenak bu hasarları kısmen önlemektedir. Yeterli araştırmalar sonrasında testis torsiyonlu hastalarda Diklofenak kullanımı yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Spermatik kord torsiyonu, testis, testiküler torsiyon, diklofenak, verapamil

Summary

The effects of diclofenac on experimental testis torsion

Aim: To investigate the late testicular effects of spermatic cord torsion and role of diclofenac on testicular injury.

Material and Methods: In the first group (G1) of rats detorsion followed 4 hours of left testis torsion. For the second group (G2), detorsion followed 4 hours of torsion and diclofenac (2,5 mg/kg IM) administration. For the last group (G3), detorsion was performed after 4 hours of torsion and combined Diclofenac and Verapamil (10 mg/kg/IM) administration. Bilateral orchiectomy was done after 4 weeks. Spermatogenic activity and diameter of seminiferous tubules were evaluated.

Results: When testicular weights were evaluated, the most significant increase was detected in the Diclofenac Group, whereas Verapamil group showed significant decrease both in the ipsilateral and contralateral testes. There were significant differences between 'G1 and G2' (p:0,002), 'G1 and G3' (p:0,04) and 'G2 and G3' (p:0,02) by means of seminiferous tubule diameters of torsioned testes. The most prominent increases in diameters were in the Diclofenac Group. We found significant differences for the seminiferous tubule diameters of the contralateral testes in between 'G1 and G3' (p:0,03) and 'G2 and G3' (p:0,003). Significant differences were found by means of spermatogenic activity of the torsioned testes between 'G1 and G2' (p:0,005), 'G1 and G3' (p:0,004), and 'G2 and G3' (p:0,02) groups. For the contralateral testes; the differences between 'G1 and G2' (p:0,003) and 'G1 and G3' (p:0,007) were significant.

Conclusion: Unilateral testicular torsion-detorsion causes permanent damage in ipsilateral testes. Diclofenac partially prevented this injury. After sufficient investigations, its use in patients with testicular torsion can be beneficial.

Key words: Spermatic cord torsion, testis, testicular torsion, diclofenac, verapamil

*Çalışma XXI. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur, 5-8 Ekim 2003, Şanlıurfa

Adres: Dr. Ömer Yılmaz, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 45020, Manisa

Yayıma kabul tarihi: 16.12.2009

Giriş

Spermatik kord torsiyonu sıklıkla bebeklik ve adolesan çağlarında görülen bir ürolojik acildir. Torsiyon-

nun derecesi ve süresi ile ilişkili olarak dönmüş kordun düzeltilmesi ile serbest O₂ radikalleri oluşumu, intrasellüler Ca⁺⁺ iyon değişiklikleri, çeşitli yangısal olaylar ve sempatik hiperaktivasyon gibi pek çok unsur içerir iskemik reperfüzyon hasarına bağlı bilateral testiküler hasar meydana gelir^(1,8,20,23). Bu olumsuz etkinin azaltılabilmesi amacıyla, günümüze dek süregelen pek çok bilimsel araştırmalar yapılmıştır^(1,8,9,13,10,12,19,21,27,32). Diklofenak, günümüz tıbbında çeşitli yangısal hastalıkların tedavisinde kullanılan ve steroid yapıda olmayan bir antiinflamatuvar ilaçtır⁽¹⁵⁾. Verapamil'in de Ca⁺⁺ iyon kanallarını bloke ederek serbest O₂ radikallerine bağlı hasarı azalttığı bilinmektedir⁽²⁵⁾. Çalışmamızda spermatik kord torsiyonunun geç testiküler sonuçlarını Diklofenak'ın önleyici rolünü araştırmayı amaçladık. Diğer yandan, testis iskemik-reperfüzyon hasarında yer alabilecek yangısal mekanizmalar açısından prostoglandin sentezinde yer alan siklooksijenaz yolunun bu travmadaki rolü dolaylı yoldan incelenecektir. Verapamil kombinasyonunun amacı ise bu maddenin doku hasarının azaltılmasına ek bir katkı yapıp yapmayacağını araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, üniversitemizin yerel etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tüm çalışma süresince deneklere yapılan müdahaleler "Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunarak uygulanmıştır.

Deney Grubu:

Çalışmada ağırlıkları 150-200 g arasında değişen 30 adet prepubertal Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Grup 1:Torsiyon - Detorsiyon grubu. Grup 2: Torsiyon - Detorsiyon + Diklofenak grubu, Grup 3: Torsiyon - Detorsiyon + Diklofenak + Verapamil grubu.

Operasyon:

Tüm işlemler steril koşullar altında ve genel anestezi uygulanarak (Ketamin HCL 35 mg/kg, İM) yapıldı. Her üç gruptaki ratlarda sol inguinal insizyon sonrasında sol testis ve spermatik kord serbestleştirilerek saat yönünde 720° döndürülerek 4/0 prolene sütürlerle skrotuma fiks edildi. Cilt 3/0 ipek sütürlerle yaklaştırıldı. 4 saat sonra yinelenen ketamin anestezisi altında cilt sütürleri açıldı. Fiksasyon dikişleri alın-

dıktan sonra testisler saatin aksi yönünde döndürülerek düzeltilti. İnsizyon 3/0 ipek ile kapatıldı. 1. grup (G1) ratlarda 4 saatlik torsiyon periyodunu detorsiyon izledi. 2. grup ratlarda (G2) 4 saatlik torsiyon ve diklofenak (2,5 mg/kg İM) uygulamasını takiben detorsiyon uygulandı. Son grupta (G3) 4 saatlik torsiyon ve kombine Diklofenak (2,5 mg/kg İM) ve Verapamil (10 mg/kg İM) uygulamasını takiben detorsiyon uygulandı. İşlemlerin bitiminden 4 hafta sonra ratlar sakrifiye edilerek tüm gruplarda bilateral orkiektomi yapıldı. Her rat için her iki testis tartılarak işaretlendikten sonra örnekler Bouin's solüsyonu içerisinde konuldu.

Histopatolojik değerlendirme

Bouin's solüsyonunda fiks edilen her üç gruba ait sol ve sağ testislerin en geniş yüzeyinden geçecek şekilde alınan örneklerin parafin bloklarından elde edilen 5 µm kalınlığındaki kesitleri Hematoksilen-Eosin ile boyandı.

Kesitlerde spermatogenik aktivite derecesi ve seminifer tübül çapları değerlendirildi. Spermatogenik aktivite derecesi için spermatozoa içeren tübüllerin oranı göz önüne alındı (Tablo 1). Seminifer tübül çapları, rasgele seçilen alanlarda 10 adet seminifer tübül çapının ortalaması alınarak hesaplandı.

Tablo 1. Spermatogenik aktivite değerleri (Spermatozoa içeren tübüllerin oranına göre).

Spermatogenik aktivite	<10%	10-50%	50-80%	> 80%
------------------------	------	--------	--------	-------

İstatistiksel çalışmalar "SPSS 10.0 - Windows" yardımı ile gerçekleştirildi. Her gruptaki histolojik parametreler arasındaki istatistiksel farklılıklar non-parametrik Mann Whitney U testi ile hesaplandı ve p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İpsilateral testis ağırlıkları değerlendirildiğinde; Diklofenak grubunda (G2) testis ağırlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Diklofenak grubu ile (G2), Diklofenak + Verapamil grubu (G3) karşılaştırıldığında ise, Diklofenak grubundaki testis ağırlıkları anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0.01). Kontralateral testis ağırlıkları araştırıldığında ise yalnızca Diklofenak + Verapamil grubundaki azalma anlamlı olarak

Tablo 2. Deney gruplarında torsiyone ipsilateral ve kontralateral testislerin ağırlık ve seminifer tübül çapları ile ilgili veriler ve gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar.

Gruplar	İpsilateral Testisler						Kontralateral Testisler					
	Testis Ağırlıkları* (g)			Seminifer Tübül Çapları (µm) ^Σ			Testis Ağırlıkları* (g)			Seminifer Tübül Çapları (µm) ^{II}		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Minimum	0,60	0,80	0,78	120	280	256	0,98	0,88	0,79	232	284	256
Maksimum	1,08	1,10	0,94	204	376	312	1,26	1,15	1,02	352	384	320
Ortalama	0,82	0,97	0,86	252	324	288	1,08	1,00	0,93	316	336	292
Standart sapma	0,18	0,09	0,04	52	31,6	16	0,07	0,09	0,11	36,8	31,6	18

*Grup 1-2:p=0,13, Grup 1-3:p=0,66, Grup 2-3:p=0,01; Σ Grup 1-2:p=0,002, Grup 1-3:p=0,04, Grup 2-3:p=0,02; ∞ Grup 1-3:p=0,002; Π Grup 1-2:p=0,32, Grup 1-3:p=0,03, Grup 2-3:p=0,003

Tablo 3. Deney gruplarında torsiyone ipsilateral ve kontralateral testislerin spermatojenik aktivite değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

Gruplar	İpsilateral testisler*			Kontralateral testisler ^Σ		
	1	2	3	1	2	3
Minimum	% 10	% 50-80	% 50-80	% 10-50	>% 80	% 50-80
Maksimum	% 10-50	>% 80	>% 80	% 50-80	>% 80	>% 80
Ortalama	% 10-50	>% 80	% 50-80	% 10-50	>% 80	>% 80

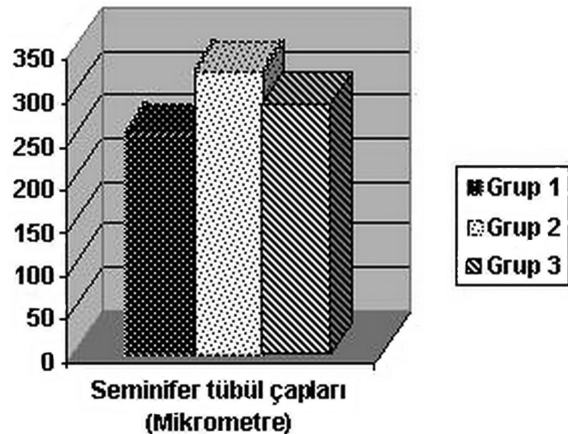
*Grup 1-2:p=0,005, Grup 1-3:p=0,004, Grup 2-3:p=0,02; Σ Grup 1-2:p=0,003, Grup 1-3:p=0,007, Grup 2-3:p=0,74

belirlendi (G1-G3, p:0.002) (Tablo 2). Dolayısı ile testis ağırlıkları açısından en düşük değerler G3 grubunda saptanmış oldu.

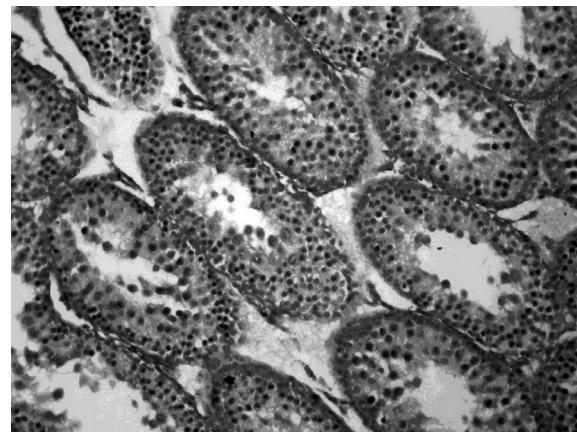
İpsilateral seminifer tübül çapları açısından değerlendirildiğinde tedavi grupları olan Diklofenak (G2) ve Diklofenak + Verapamil (G3) gruplarına ait değerler, yalnızca torsiyon - detorsiyon yapılan grupla (G1) karşılaştırıldığında her iki gruptaki çap ortalaması anlamlı olarak fazlaydı (G1-G2, p:0.002) (G1-G3, p:0.04). Bu iki grubun birbirleriyle olan karşılaştırıl-

masında (G2-G3) ise, ilk grup lehine anlamlı farklılık bulundu (p:0.02) (Grafik 1) (Tablo 2). Kontralateral seminifer tübül çapları açısından ise anlamlı farklılık Diklofenak (G2) grubu ile Diklofenak + Verapamil grubu (G3) arasında (p:0.003) ve torsiyon-detorsiyon (G1) grubu ile Diklofenak + Verapamil (G3) grupları arasında (p:0,03) saptandı (Tablo 2).

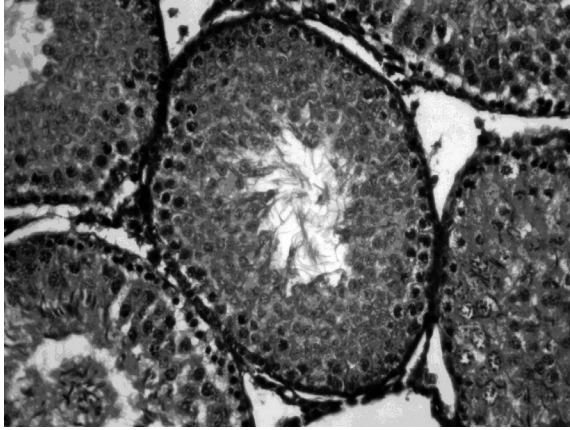
İpsilateral testislerde, Diklofenak (G2) ve Diklofenak + Verapamil (G3) grupları, Torsiyon-Detorsiyon (G1)



Grafik 1. Her üç gruptaki torsiyone testislerdeki seminifer tübül çaplarının ortalama değerleri.



Resim 1. Tedavi uygulanmayan gruptan (G1) bir rat testisinden alınan kesitte düzensizlik görülmektedir. Germinal epitelium tabakası ince, germ hücreleri dejenere ve spermatogenez yoktur (Hematoxylen - eosin X 200).



Resim 2. Diklofenak grubundan (G2) bir rat testisine ait histopatolojik görünüm. Düzenli seminifer tübüller ve germ hücreleri yanında spermatogenez görülmekte (Hematoxylin-eosin X 400).

yapılan gruba göre spermatogenez aktivite skoru açısından anlamlı olarak farklı sonuç vermiştir (G1-G2, p:0.005) (G1-G3, p:0.004) (Tablo 3) (Resim 1 ve 2). Diklofenak'a Verapamil'in eklenmesi de sonucu etkilememiş ve değerler Diklofenak grubunda anlamlı olarak iyi bulunmuştur (p:0.02) (Tablo 3). Kontralateral spermatogenez aktivite değerleri de ipsilateral gruptakine benzer şekilde Torsiyon-Detorsiyon grubu ile karşılaştırıldığında Diklofenak (p:0.003) ve Diklofenak + Verapamil (p:0.007) gruplarında daha yüksek seviyeli olarak saptandı (Tablo 3).

Tartışma

Testis torsiyonu testis hasarına ve subfertiliteye neden olan en önemli ürolojik acillerden birisidir (23). Tek taraflı testis torsiyonu olan hastaların % 40-60'ında anormal semen analizi gösterilmiştir. Sıçanlar ile yapılan deneysel çalışmalarda testiküler torsiyon ve detorsiyonun aynı taraf testisinde torsiyonun derecesi ve süresi ile ilişkili olmak üzere fonksiyon bozulmasına ve atrofiye neden olduğu bilinmektedir (1). Dört-altı saat süreli torsiyon, kalıcı hasar ile sonuçlanabilmektedir (8,21,23). Diğer yandan, semptomların başlaması ile cerrahi detorsiyon arasında geçen süre testis hasarı açısından belirleyici tek faktör değildir (17). Düşük dereceli torsiyonlardan sonra venöz oklüzyon ve testiküler ödem gelişir, uzun torsiyon periyodlarında ise, venöz trombozu arteryel tromboz izler ve bu durum testiküler infarkta dek gider (1). Testis torsiyonu sonrasında kontralateral testiste seminifer tübül çapı ve spermatogenezde azalma olduğu da gösterilmiştir (4). Testis torsiyonunda kontralateral hasarın mekaniz-

ması ise, çok açık değildir (3). Çeşitli çalışmalarda ipsilateral torsiyondaki karşı testis hasarından otoimmünite, altta yatan konjenital bir defekt ve akrozomal enzim salınımı, azalmış kontralateral kan akımına bağlı hipoksi, reperfüzyon hasarı, sempatik sistemin refleks aktivasyonu gibi etkenlerin sorumlu olduğu öne sürülmektedir (2,5,7,9,11,14,16,19,25). Bir başka görüş ise, kontralateral hasarın karşı testisteki spermatik kord torsiyonundan daha çok testis iskemisine bağlı olduğu şeklindedir (28).

İpsilateral veya kontralateral hasarı azaltmak için torsiyone testisin erken cerrahi ile çıkarılması (10,13,19,25), tek taraflı testis torsiyonu sonrası steroid uygulaması (10,19), pentoksifilin (fosfodiesteraz inhibitörü) uygulaması (20,27), kimyasal sempatektomi (12) ve hiperbarik oksijen uygulaması (12) denenilen tedaviler arasındadır. Yazawa ve ark., sıçanlarda deneysel olarak deksetazonun testis detorsiyonu sonrasında germ hücre apoptozunu deprese ettiğini göstermiştir (32). Bu durum hızlı gelişen yangısal bir mekanizmanın da hasarda rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlar çocuklarda güçlü antiinflamatuar etkileri, analjezik ve ateş düşürücü özellikleri nedeniyle aynı amaçla kullanılmaktadırlar (13). Bu ilaçların etki mekanizmaları çoğunlukla siklooksijenaz (COX) enzimlerinin aktivasyonuna dayanır, özellikle de COXII aracılığı ile dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer eikozanoidlerin oluşumunu inhibe ederler (15,31). Deneyimizde kullandığımız bir diğer madde olan ve Ca⁺⁺ kanal bloklama etkisi ile düz kas gevşemesine neden olan Verapamil'in uygulamasını takiben kontralateral testisin histolojik ve tübül çap parametreleri üzerine olan koruyucu etkisi gösterilmiştir (25). Deneyde Verapamil kombinasyonunun amacı, deneysel çalışmalarda tek taraflı testis torsiyonunda karşı taraf testis hasarı için en çok öne sürülen mekanizmalardan birisi olan kontralateral kan akımı azalması üzerine etkili olabileceği düşüncesidir (7,11). Sonuçlarımız, bu kombinasyonun Diklofenak'ın tek başına kullanımı ile kıyaslandığında daha üstün olmadığını, üstelik seminifer tübül çapı ölçümü gibi bazı parametrelerde olumsuz sonuçlar verdiğini göstermektedir. Dolayısıyla diklofenak'ın tek başına kullanımı yeterince etkilidir ve Verapamil kombinasyonunu gerektirmemektedir. Verapamili uzun süreli uygulamama nedenimiz testis torsiyonunun oluşumundan hemen

sonra kullanılabilir bir ilaç modelini araştırmaktır. Sonuçlarımıza benzer şekilde, Prillaman ve Turner, testiküler kurtarmada süperoksid dismutaz, katalaz, allopürinol ve Verapamil'in rolünü araştırmış ve Verapamilin süperoksid dismutaz ve katalaz ile birlikte kullanıldığında ek bir katkısı olmadığını bildirmişlerdir⁽²²⁾. Diklofenak'ın tek başına kullanımı daha etkilidir ve indirekt deliller onun testiküler hipoperfüzyon oluşturduğuna dair bir veri içermemektedir.

Gonadal reperfüzyonun seminifer tübül hasarı oluşurması nedeniyle tübül çapı literatürde iske mi etkisini göstermek için bir objektif kriter olarak kullanılmaktadır^(6,20,30). Tübül çapı ve testis hasarı arasında ters bir ilişki söz konusudur. Bu bulgu çalışmamızın sonuçları ile de desteklenmektedir ve testis iske mi-reperfüzyon hasarı sonrası seminifer tübül çaplarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Çalışmamız testis torsiyonu sonrası diklofenak uygulananın geç dönem testis hasarını önlemede oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Magilner ve ark., testiküler iske mi-reperfüzyon hasarını izleyen dönemde bilateral testislerde germ hücre apoptozunun diklofenak tarafından güçlü bir inhibisyona uğratıldığını gösterdi⁽¹⁸⁾. Ratlarda yapılan bir deneysel çalışmada, diklofenak sodyumun, intestinal ATP tüketimini azaltarak intestinal iske mi-reperfüzyon hasarında konvansiyonel antioksidanlara (dimetilsulfoksit, süperoksid dismutaz-katalaz vb.) kıyasla daha fazla bir sitoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

Deneysel çalışmamızın sonuçlarına göre diklofenak iske mi-reperfüzyon hasarını azaltmaktadır. Bu madde, çalışmamızda, testis hasarına yol açabilecek serbest oksijen radikalleri ve enflamasyonun negatif etkilerini azaltmak için kullanıldı. Diklofenak yan etkileri bilinen, etkili bir ilaçtır, uygulanımı kolaydır, preparatları kolaylıkla bulunabilir, operasyon öncesi ve renkli doppler gibi incelemelerin öncesinde ve anestezi öncesi açlık süresinde parenteral yoldan uygulanabilir. İnsan testis torsiyonundaki etkileri bilinmemekle birlikte, hastanın başvurusunun hemen sonrasında, operasyon öncesindeki uygulanımı kolay olacaktır. Torsiyonla karışabilecek diğer durumlar için de (Epididimoorşit, appendiks testis torsiyonu vb.) bir sorun oluşturmayacağı gibi antienflamatuvar etkisi nedeniyle yararlı da olabilir.

Testis hasarının etiyo lojisi çoklukla serbest oksijen radikalleri tarafından oluşturulan iske mi-reperfüzyon hasarına bağlıdır. Bu tip testis hasarında diğer enflamatuvar yolların rolü açıkça bilinmemektedir. Çalışmamız prostoglandin üretimindeki siklooksijenaz yolunun bu hasarın oluşumunda bazı roller oynayabileceğine dair dolaylı bilgi vermektedir.

Sonuç olarak, tek taraflı 720 derecelik ve 4 saat süreli testis torsiyon ve detorsiyonu ipsilateral testiste hasar ile sonuçlanmaktadır. Sonuçlara göre karşı taraf testisin de bundan etkilendiği söylenebilir. Diklofenak halen çocuklarda çeşitli semptomatik hastalıklar için kullanılan bir ilaçtır. Yeterli araştırmalar sonrasında, testis torsiyonu için operasyon öncesi yapılacak klinik uygulaması ile bazen infertilite ile sonlanabilecek olan bilateral testis hasarını kısmen önlemede yararlı olabilir.

Kaynaklar

1. Abeş M, Sarıhan H, Değer O, et al: The effect of ATP-MgCl₂ prevention of reperfusion injury after unilateral testicular torsion. Eur J Pediatr Surg 11:255, 2001
2. Akgür FM, Kılınc K, Tanyel FC, et al: Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. Urology 44:413, 1994
3. Aydın S, Uğraş S, Odabaş O, et al: Experimental testicular torsion and its effects on the contralateral testicle. Int Urol Nephrol 29:661, 1997
4. Barkley C, York JP, Badalament RA, et al: Testicular torsion and its effects on contralateral testicle. Urology 41:192, 1993
5. Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, et al: Parsons CL The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. J Urol 132:577, 1984
6. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, et al: Histological changes occurring in the contralateral testes of prepubertal rats subjected to various durations of unilateral spermatic cord torsion. J Urol 133:906, 1985
7. Çitçi AO, Muftuoğlu S, Çakar N, et al: Histological evidence of decreased contralateral testicular blood flow during ipsilateral testicular torsion. Br J Urol 80:783, 1997
8. Dokucu AI, Öztürk H, Özdemir E, et al: The protective effects of nitric oxide on the contralateral testis in prepubertal rats with unilateral testicular torsion. BJU Int 85:767, 2000
9. Karagüzel G, Tanyel FC, Kılınc K, et al: The preventive role of chemical sympathectomy on contralateral testicular hypoxic parameters encountered during unilateral testicular torsion. Br J Urol 74:507, 1994
10. Kogan S, Owens G, Tarter T, et al: Mechanisms of injury in unilateral testicular torsion. Eur Urol 12:184, 1986
11. Kolettis PN, Stowe NT, İnman SR, et al: Acute spermatic cord torsion alters the microcirculation of the contralateral testis. J Urol 155:350, 1996

12. Kolski JM, Mazolewski PJ, Stephenson LL, et al: Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 160:601, 1998
13. Koşar A, Sarıca K, Küpeli B, et al: Testicular torsion: evaluation of contralateral testicular histology. *Int Urol Nephrol* 29:351, 1997
14. Lievano G, Nguyen L, Radhakrishnan J, et al: New animal model to evaluate testicular blood flow during testicular torsion. *J Pediatr Surg* 34:1004, 1999
15. Litalien C, Jacqz-Aigrain E: Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs* 3:817, 2001
16. Merimsky E, Orni-Wasserlauf R, Yust I: Assessment of immunological mechanism in infertility of the rat after experimental testicular torsion. *Urol Res* 12:179, 1984
17. Mikuz G: Testicular torsion: Simple grading for histological evaluation of tissue damage. *Appl Pathol* 3:134, 1985
18. Mogilner JG, Lurie M, Coran AG, et al: Effect of diclofenac on germ cell apoptosis following testicular ischemia-reperfusion injury in a rat. *Pediatr Surg Int* 22:99, 2006
19. Pakyz RE, Heindel RM, Kallish M, et al: Spermatic cord torsion: effects of cyclosporine and prednisone on fertility and the contralateral testis in the rat. *J Androl* 11:401, 1990
20. Palmer JS, Cromie WJ, Lee RC: Surfactant administration reduces testicular ischemia - reperfusion injury. *J Urol* 159:2136, 1998
21. Palmer JS, Cromie WJ, Plzak LF, et al: A platelet activating factor antagonist attenuates the effects of testicular ischemia. *J Urol* 158:1186, 1997
22. Prillaman HM, Turner TT: Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol* 157:340, 1997
23. Saba M, Morales CR, De Lamirande E, et al: Morphological and biochemical changes following acute unilateral testicular torsion in prepubertal rats. *J Urol* 157:1149, 1997
24. Sarıca K, Bakır K, Yağcı F, et al: Unilateral testicular torsion: Protective effect of verapamil on contralateral testicular histology. *Urol Int* 62:159, 1999
25. Sarıca K, Küpeli B, Budak M, et al: Influence of experimental spermatic cord torsion on the contralateral testis in rats. *Urol Int* 58:208, 1997
26. Savas C, Dindar H, Aras T, et al: Pentoxifylline improves blood flow to both testes in testicular torsion. *Int Urol Nephrol* 33:81, 2002
27. Savaş C, Dindar H, Bilgehan A, et al: Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol* 36:65, 2002
28. Savaş C, Özoğul C, Karaoğuz E, et al: Ischemia, whether from ligation or torsion causes ultrastructural changes on the contralateral testis. *Scand J Urol Nephrol* 36:302, 2002
29. Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, et al: Cytoprotection by diclofenac sodium after intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 29:1044, 1994
30. Srinivas M, Agarwala S, Datta Gupta S, et al: Experimental unilateral undescended testis: gubernaculectomy and anchoring or direct suture fixation? *Pediatr Surg Int* 15:461, 1999
31. Vane JR, Botting RM: Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 30:2S, 1998
32. Yazawa H, Sasagawa I, Suzuki Y, et al: Glucocorticoid hormone can suppress apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular ischemia. *Fertility and Sterility* 75:980, 2001

Editöre Mektup

Pediyatrik Cerrahisi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderilen "Diklofenak'ın deneysel testis torsiyonundaki etkileri" başlıklı yazıyı büyük bir ilgi ve dikkat ile okudum. Öncelikle bu çalışma için araştırmacıları kutlamak istiyorum. Bu çalışmada araştırmacı, temelde deneysel olarak oluşturulmuş testis torsiyonunda diklofenakın testis hasarı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Bu amaçla çalışmada 3 grup oluşturulmuş; 1. grupta yalnızca testis torsiyon-detorsiyonu, 2. grupta testis torsiyon-detorsiyonu ile birlikte diklofenak tedavisi (2,5 mgr/kg İM), 3. grupta ise, testis torsiyon-detorsiyonu + diklofenak ile birlikte verapamil (10 mgr/kg İM) tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın temel amacı diklofenakın etkilerini araştırmak olsa da çalışmada diklofenak ile verapamil kombinasyonu yapılan bir 3. grup eklenmiş, ancak bir sham operasyon grubuna yer verilmemiştir. Yazar, verapamil ile kombine tedavinin amacını yazının tartışma bölümünde testis torsiyonuna takiben oluşan kontrateral testis hasarını kan akımını artırarak önlemek olarak açıklamıştır. Çalışma sonuçlarını incelediğimizde, yazarın da belirttiği üzere diklofenak tedavisine verapamil eklenmesinin faydalı bir etkiye sahip olmadığı ve hatta karşı taraf testislerin seminifer tübül çaplarında azalmaya neden olduğu görülmektedir. Doğal olarak bu sonuçlara göre tedaviye verapamilin eklenmesinin gereksiz olduğu sonucuna varılmaktadır.

İlaçların kombine olarak kullanıldıkları çalışmalarda çalışma sonunda elde edilen sonuçların bilimsel güvenilirliği için kesinlikle çalışma öncesinde bu ilaçların in-vitro ve in-vivo etkileşimlerinin ne şekilde olduğunun araştırılması ve bilinmesi gerekmektedir. Aksi takdirde aynı anda kullanıldıklarında birbirlerinin etkilerini azaltan iki ilacın kullanılması gereksiz bir araştırma yapılmasına neden olacaktır ya da doz ayarlaması gerektiren iki ilacın kombinasyonunda sadece tek doz araştırılarak bir sonucuna varılması halinde başka doz kombinasyonlarında etkili sonuçlar alınabilecek iken uygulanan tek doz uygulamasında elde edilen verilere göre etkisiz oldukları sonucuna varılarak bilimsel bir yanılğı içine girilebilir. Diklofenak ile verapamilin etkileşimlerini incelediğimizde genel olarak diklofenakın verapamilin etkinliğini

azalttığını görmekteyiz^(1,2). İlaç etkileşimleri ile ilgili bilgilerde diklofenakın verapamil serum konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu görülmektedir^(1,2). Literatürde diklofenak ve verapamil kombinasyonu ile yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmayı incelediğimizde, öncelikle bu iki ilaç kombinasyonunun doza bağımlı etkileri olduğunu görmekteyiz⁽³⁾. Genel olarak bu iki ilacın kombinasyonu antiinflamatuvar etkinin artmasıyla sonuçlanmaktadır⁽³⁾. Ancak, Schmitz ve ark., diklofenakın oluşturduğu karaciğer hasarını önlemede verapamilin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada, diklofenak ile verapamil kombinasyonunun aksine karaciğer hasarını arttırdığını saptamıştır⁽⁴⁾. Martinez ve ark. bu iki ilacı benzer dozlarda kombine ederek sıçanlarda lökosit migrasyonu üzerine olan etkilerini araştırmıştır⁽⁵⁾. Burada ayrı ayrı kullanımlarında her iki ilacında lökosit migrasyonunda azalma sağladığı gösterilmiştir. Buna karşın birlikte kullandıkları zaman amaçlanan sinerjik etki sağlanmıştır⁽⁵⁾. Bu çalışmada araştırmacılar bu iki ilaç kombinasyonunda internal spermatik fasciadaki kan akımlarının durumunu da incelemiştir. İlginç olarak diklofenak tedavisine verapamil eklenmesiyle birlikte internal spermatik fasciada venüllerde kan akım hızının belirgin azaldığı ve kayma hızının belirgin düştüğü gösterilmiştir⁽⁵⁾. Bu çalışmanın sonuçlarında da anlaşılacağı üzere diklofenak ile birlikte verapamil kullanılması internal spermatik fasciada venöz dönüşü bozmaktadır. Bu durum yazarın sunmuş olduğu çalışmada verapamil kullanılması ile testis torsiyonunda yararlı bir etkinin sağlanmamasının ve karşı taraf testiste daha kötü sonuçlar elde edilmesinin bir başka nedeni olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada verapamil ile diklofenakın kombine edildiği 3. grup yerine sham operasyonu uygulanmış bir grup eklense ve elde edilen sonuçlar bu kontrol grubuyla karşılaştırılmış olsaydı diklofenakın torsiyone testis ve özellikle karşı taraf testis üzerindeki etkileri çok daha doğru olarak değerlendirilebilirdi. Öte yandan diklofenakın verapamilin serum etkinliğini azaltıcı etkisi olması ve yine verapamilin testisin venöz dönüşü üzerinde olumsuz etkileri olması nedeniyle özellikle bu çalışma için bu iki ilacın kombinasyonunun gerekliliği ve doğruluğu tartışma-

lıdır. Eğer yazar bu ilaç kombinasyonu ile elde edilen antiinflamatuvar etki artışının testis torsiyonunda oluşan testis travması üzerine olan etkilerini araştırmak istiyorsa, bunu ayrı bir çalışma konusu olarak planlamalı ve yukarıda sözünü ettiğim durumları göz önünde bulundurarak uygun bir metod belirlemelidir. Bu fırsatla bir kez daha belirtmek isterim ki, bu tip ilaç kombinasyonu çalışmalarında çalışma öncesinde kesinlikle ilaç etkileşimlerinin çok ayrıntılı olarak araştırılması, gerekirse ön araştırmalar yapılarak çıkan sonuçlara göre çalışma planlanması çalışmanın sonunda elde edilen verilerin bilimsel geçerliliği ve güvenilirliği açısından oldukça önem taşımaktadır.

Saygılarımla,

Dr. Özkan Herek
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
20100-DENİZLİ
e-mail: oherek@pau.edu.tr

Kaynaklar

1. Diclofenac: <http://www.umm.edu/altmed/drugs/diclofenac-041350.htm>
2. Drug interactions between diclofenac and verapamil: <http://www.drugs.com/drug-interactions/diclofenac-with-verapamil-869-0-2297-0.html>
3. Al-Tuwarijri AS, Mustafa AA: Verapamil enhances the inhibitory effect of diclofenac on the chemiluminescence of human polymorphonuclear leukocytes and carrageenan-induced rat's paw oedema. In J Immunopharmacol 145(1):83-91, 1992
4. Schmitz G, Lepper H, Estler CJ: Failure of calcium antagonist agents to prevent hepatotoxicity induced by diclofenac. Pharmacol Toxicol 77(1):32-35, 1995
5. Martinez LL, Aparecida de Oliveira M, Fortes ZB: Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. Hypertension 34(2):997-1001, 1999