

TEK TARAFLI TESTİS TORSİYONUNDA PAF ANTAGONİSTİNİN KARŞI TARAF TESTİSİN İSKEMİK HASARINDAKİ KORUYUCU ETKİNLİĞİ**PAF ANTAGONIST PROTECTIVE EFFECT ON ISCHEMIC DAMAGE OF CONTRALATERAL TESTES IN UNILATERAL TESTES TORSION**

İrfan ORHAN*, Hüseyin HAYIT*, İmed DUKSAL*, İbrahim H. ÖZERCAN**, Fatih FIRDOLAŞ*, Atila SEMERCİÖZ*

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ABSTRACT

Introduction: Testicular torsion is a urological emergency that is rarely encountered but causes irreversible fertility changes if untreated. In the present study, the effectiveness of Ginkgo Biloba, a platelet activator factor (PAF) antagonist, was assessed in the prevention of ischemic injury in contralateral testis after left testicular torsion.

Materials and Methods: A total of 24 male, adult Sprague Dawley rats were randomized into four groups each containing 6 rats. Group 1: control group, group 2: sham operated rats, group 3: left testicular torsion was performed for 6 hours, group 4: EGB-761 Ginkgo Biloba (0.3 mg/kg) was injected intramuscularly 30 minutes before the torsion. Right orchiectomy was performed to rats in all groups and the samples were examined in respect to macroscopic and histopathologic changes.

Results: At the end of the experiment, both macroscopically and histopathologically no significant difference was detected between the testes of rats in all groups. In point of seminiferous tubule size there is no significant difference between group 1 and 2. When these two groups compared, one by one, with group 3 in which only ischemia is formed on the right testes we established an evident difference (for group 1 and 3 $p<0.001$ and for group 2 and 3 $p<0.001$). When we compared the seminiferous tubule size of the rats in group 4 and group 1 and 2 no significant difference is determined (for group 1 and 4 $p>0.05$). Furthermore, seminiferous tubule size changes formed because of the ischemia between group 3 and 4, in group 4 significantly fewer than group 3 ($p<0.001$). In point of edema there is no significant difference between group 1 and 2. When these two groups compared one by one with group 3 in which only ischemia is formed on the right testes of the rats, an evident difference is determined (for group 1 and 3 $p<0.05$, for group 2 and 3 $p<0.05$). When we compare the edema on the testes of the rats in group 1 and 2 with group 4, no difference determined (for group 1 and 4 $p<0.05$; for group 2 and 4 $p<0.05$). Also, edema formed the result of ischemia between group 3 and 4, in group 4 significantly fewer than group 3 ($p<0.05$). There is no significant difference about spermatogenetic activity, rupture of the tubule, germ cell changes, hemoragy and Leydig cell changes between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: It was determined that contralateral testicular ischemic injury induced by testicular torsion can be significantly decreased with the use of EGB-761 Ginkgo Biloba, a PAF antagonist.

Key Words: Testicular torsion, ischemia, contralateral, EGB- 761 ginkgo- biloba

ÖZET

Testis torsiyonu, nadir görülen ancak tedavi edilmediği takdirde fertilité açısından geriye dönüşümsüz değişikliklere yol açabilen acil ürolojik bir patolojidir. Bu çalışmada sol testis torsiyonu sonrası kontralateral testisteki iskemik hasarı önlemede bir platelet aktivatör faktör (PAF) antagonisti olan Ginkgo Biloba' nın etkinliği araştırıldı.

Çalışmada incelenecek toplam 24 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin erkek rat, her grupta 6 rat olacak şekilde randomize olarak ayrıldı. Grup 1: kontrol grubu, grup 2: Sham operasyonu, grup 3: 6 saat süreyle sol testis torsiyonu uygulanan grup, grup 4: Torsiyondan 30 dakika önce intramüsküler 0.3 mg/kg dozunda EGB- 761 Ginkgo- Biloba uygulanan grup. Tüm ratlara sağ orşiektomi uygulanarak makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildiler.

Deney sonucunda, hem makroskopik hem de mikroskopik olarak tüm gruplardaki rat testislerinde farklılık saptanmadı. Ödem ve seminifer tübül çapları açısından gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında grup 1,2 ve 4 arasında anlamlı farklılık saptanmazken, grup 3'deki ödem ve seminifer tübül çapları tüm gruplardan anlamlı olarak farklı idi ($p<0.05$).

Dergiye Geliş Tarihi: 20.05.2003

Yayına Kabul Tarihi: 27.01.2004 (Düzeltilmiş hali ile)

Testis torsiyonu sonrası kontralateral testiste oluşacak iskemik hasarın, bir PAF antagonisti olan EGB-761 ginkgo- biloba ile anlamlı ölçüde azaltılabileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Testis torsiyonu, iskemi, kontralateral, EGB-761 ginkgo- biloba

GİRİŞ

Testis torsiyonu 1/4000 sıklıkta görülen ve genellikle 25 yaş altı erkek popülasyonda saptanan acil ürolojik bir patolojidir¹. Torsiyon sonrası iskemi süresine bağlı olarak ipsilateral ve kontralateral testislerde ileride fertilitiyi etkileyecek irreversible değişiklikler oluşabileceği için, torsiyonda acil tanı ve tedavinin kısa süre içerisinde yapılması gerekmektedir². Testis torsiyonunda cerrahi tedavi altın standart tedavi modeli olmasına rağmen, iskemi süresinin 6 saatten uzun sürmesinin germinal epitelde geriye dönüşümsüz değişikliklere neden olması ve reperfüzyon hasarının da germinal epitel olumsuz yönde etkilemesi, cerrahi tedavi yanında başka medikal tedavilerinde kullanılmasını gündeme getirmiştir^{1,2}.

Testis torsiyonunda iskemik hasardan hangi mediyatörlerin etkili olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli biyokimyasal ve immüno- lojik mediyatörler belirlenmiştir³⁻⁵. Bir lipit mediyatörü olan PAF'nin (platelet aktivatör faktör) beyin, böbrek, akciğer ve kalp gibi çeşitli organlardaki iskemik hasarda etkili olduğu bildirilmekle birlikte, testis torsiyonundaki iskemik hasarda da etkin rol oynadığı deneysel olarak saptanmıştır⁴⁻⁸. Bu nedenle çeşitli PAF antagonistlerinin, testis torsiyonundaki iskemik hasarın önlenmesinde kullanılması gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada testis torsiyonu sonrası kontralateral testisteki iskemik hasarı önlemede bir PAF antagonisti olan Ginkgo Biloba'nın etkinliği araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya ortalama ağırlığı 215,12±27,25 gram olan, 5 aylık toplam 24 Sprague-Dawley cinsi rat alındı. Ratlar her grupta 6 rat olmak üzere;

Grup 1: Kontrol grubu,

Grup 2: Sham operasyonu,

Grup 3: 6 saat süreyle sol testis torsiyonu uygulanan grup,

Grup 4: Torsiyondan yarım saat öncesi EGB-761 Ginkgo- Biloba uygulanan grup olacak şekilde 4 grup olarak randomize edildi.

Cerrahi işlem öncesi ratların genital bölgele- ri traş edilerek sulandırılmış zefiran ile yıkandı. Ameliyat sahasının temizliği ise povidone iodine ile yapıldı. Anestezi için intraperitoneal ketamin 90 mg/kg ve xylazin 10 mg/kg kullanıldı. Cerrahi işlem için inguinokrotal insizyon kullanılarak skrotum katları açılıp testise ulaşıldı. Grup 1'deki kontrol grubu ratlara her hangi bir işlem yapmaksızın altı saat süre ile anestezi uygulandı. Altı saatin sonunda sağ inguinokrotal insizyonla spermatik kord 3-0 serbest ipekle bağlanarak sağ orşiektomi uygulandı. Grup 2'deki ratlara sham operasyonu uygulandı. Grup 3 ve 4'teki ratların ise sol testisleri saatin tersi yönde 720° torsiyona uğratıldı. Grup 4'teki ratlara işlemden yarım saat önce, 0,3 mg/kg Ginkgo-Biloba intramüsküler yolla enjekte edildi. Her iki gruba da altı saatlik torsiyon sonrası sağ orşiektomi uygulandı. İşlem sonrası her gruptaki rat testisleri makroskopik olarak hemorajik renk değişimi ve vasküler konjesyon yönünden değerlendirildi. Daha sonra orşiektomi yapılarak, testisler Bouin solüsyonuna kondu. Örnekler parafinlenerek 4 µ kalınlığında kesitler yapıp hemotoksilen eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında 200 büyütmede değerlendirildi. Histolojik olarak hemorajik ve ödematöz değişiklikler, germ hücre dejenerasyonu, germ hücre tabakasının düzensizliği ve kaybı, seminifer tübüllerin rüptürü, interstisyel Leydig hücrelerinin dejenerasyonu değerlendirildi. Ayrıca her grupta seminifer tübül çapları, randomize seçilen 10 sirküler seminifer tübülün longitudinal kesitinde aynı tübüllerin tekrarından kaçınılarak ölçüldü.

İstatistiksel analizlerde Student's-t testi kullanıldı.

Olympus CH2 ışık mikroskobunda oküler mikrometri ile her örnekten 10 ayrı tübül çap ölçüldü. Bu ölçüm en küçük ve en yuvarlak seminifer tübüllere uygulandı. Yuvarlak seminifer tübüller bir alanda görülmediği zaman ölçüm yapılmadı ve başka alanlar incelendi. Her rat ve her grup için ortalama seminifer tübül çapları hesap edildi. Spermatogenetik aktivite yüzdesi incelenen her 100 seminifer tübül olgun sperm bulunup bulunmamasına göre değerlendirildi. İncelenen

seminifer tübüller içinde tek bir olgun spermin görülmesi normal kabul edildi. Yine her rat ve grup için ortalama spermatogenetik aktivite yüzdesi hesap edildi. Ödem, hemoraji, Leydig hücre değişiklikleri, germ hücre tabakası değişiklikleri (tabaka kaybı, dejenerasyon ve düzensizlik), tübül rüptürü bir patolog tarafından hafif, orta ve ağır olmak üzere değerlendirildi. Mikroskobik değişiklikler gruplar arasındaki Leydig hücre değişiklikleri, ödem, hemoraji, germ hücre tabakası değişiklikleri, tübül rüptürü Chi-squara testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Tübül çapları ve spermatogenetik yüzdelere Anova ve Post-anova testleri (Tukey ve Schaffe) ile değerlendirildi.

Seminifer tübül çapları yönünden arasında anlamlı fark bulunmayan grup 1 ve 2 sağ testislerinde yalnızca iskemi oluşturulan grup 3 ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında belirgin farklılık saptandı. (grup 1 ve 3 için $p<0.001$, grup 2 ve 3 için $p<0.001$). Grup 1 ve 2 ile grup 4'teki ratların seminifer tübül çapları karşılaştırıldığında anlamlı fark belirlenmedi (grup 1 ve 4 için $p>0.05$). Ayrıca grup 3 ve 4 arasında iskemi sonucu oluşan seminifer tübül çapı değişiklikleri grup 4'te grup 3'e oranla anlamlı olarak az idi ($p<0.001$) (Tablo 1). Spermatogenetik aktivite yönünden sağ testislerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2). Tübül rüptürü açısından sağ testislerde gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Germ hücre değişiklikleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark belirlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4). Hemoraji yönünden sağ testislerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5). Ödem açısından aralarında an-

lamlı fark bulunmayan grup 1 ve 2 sağ testislerinde yalnızca iskemi oluşturulan grup 3 ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında belirgin farklılık saptandı (grup 1 ve 3 için $p<0.05$, grup 2 ve 3 için $p<0.05$). Grup 1 ve 2 ile grup 4'teki ratların testislerindeki ödem karşılaştırıldığında ise anlamlı fark belirlenmedi (grup 1 ve 4 için $p<0.05$, grup 2 ve 4 için $p<0.05$). Ayrıca grup 3 ve 4 arasında iskemi sonucu oluşan ödem grup 4'te grup 3'e göre anlamlı olarak az idi ($p<0.05$) (Tablo 6). Leydig hücre değişiklikleri açısından sağ testislerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

BULGULAR

İşlem sonrası makroskobik olarak renk değişimi ve vasküler konjesyon yönünden her 4 gruptaki rat testislerinde değişiklik saptanmadı. Histopatolojik incelemede de hemoraji, germ hücre dejenerasyonu, seminifer tübül rüptürü açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ödem açısından aralarında anlamlı fark bulunmayan grup 1 ve 2, ayrı ayrı grup 3 ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı iken grup 4 ile aralarındaki fark anlamlı saptanmadı (Sırasıyla $p<0.05$, $p>0.05$). Grup 3 ile grup 4 arasında ise ödem açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Seminifer tübül çapları yönünden aralarında anlamlı fark bulunmayan grup 1 ve 2, grup 3 ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmasına rağmen grup 4 ile fark anlamlı olarak saptanmadı (Sırasıyla $p<0.001$, $p>0.05$). Yine grup 3 ile 4 arasındaki seminifer tübül çapları açısından fark anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 1).

Sağ Testis Tübül Çapları				
G1	G2	G3	G4	p
243.85±7.55	242.8±3.6			>0.05
243.85±7.55		215.08±14.58		<0.001
243.85±7.55			244.31±6.81	>0.05

Tablo 1. Torsion sonucu belirlenen seminifer tübül çaplarındaki azalma, grup 4'te grup 3'e oranla anlamlı olarak daha az belirlenmiştir.

Sağ Testis Spermatogenetik Aktivite Yüzdeleri				
G1	G2	G3	G4	p
74.6±4.3	71.8±2.83			>0.05
74.6±4.3		70.33±2.33		>0.05
74.6±4.3			73.16±3.16	>0.05

Tablo 2. Spermatogenetik aktivite yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tübül Rüptürü				
Gruplar	Normal	Hafif	Orta	Ağır
1	12	0	0	0
2	12	0	0	0
3	12	0	0	0
4	12	0	0	0

Tablo 3. Tübül rüptürü açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Germ Hücre Tabakası Değişiklikleri				
Gruplar	Normal	Hafif	Orta	Ağır
1	12	0	0	0
2	12	0	0	0
3	10	2	0	0
4	12	0	0	0

Tablo 4. Germ hücre değişiklikleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark belirlenmedi.

Hemoraji				
Gruplar	Normal	Hafif	Orta	Ağır
1	12	0	0	0
2	12	0	0	0
3	12	0	0	0
4	12	0	0	0

Tablo 5. Hemoraji yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Ödem				
Gruplar	Normal	Hafif	Orta	Ağır
1	12	0	0	0
2	12	0	0	0
3	4	8	0	0
4	12	0	0	0

Tablo 6. İskemi sonucu oluşan ödem grup 4'te grup 3'e göre anlamlı olarak az tespit edilmiştir.

Leydig Hücre Değişiklikleri				
Gruplar	Normal	Hafif	Orta	Ağır
1	12	0	0	0
2	12	0	0	0
3	10	2	0	0
4	12	0	0	0

Tablo 7. Leydig hücre değişiklikleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Spermatik kordun torsiyonu olarak tanımlanan testis torsiyonu, sıklıkla puberte döneminde

ortaya çıkan ve testis kan akımının azalması ile karakterize acil ürolojik bir patolojidir^{1,3}. Testis torsiyonunda gerek aynı taraf, gerek karşı taraf testiste meydana gelen doku hasarında etkili olan biyokimyasal ve immünolojik mediyatörler halen daha tam olarak belirlenememiştir¹⁰. Torsiyon sonucu hipoksi oluşmasıyla laktik asit, hipoksantin, ve lipit peroksidazların doku hasarı oluşmasında önemli rol oynadığı bildirilmektedir⁹. Bununla birlikte testis torsiyonunun cerrahi olarak düzeltilmesi sonucu, artan doku kan akımının da doku hasarında önemli rol oynadığı klinik ve deneysel çalışmalarla belirlenmiştir^{9,10}. Reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu doku hasarında özellikle serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı saptanmıştır^{11,12}.

Tek taraflı testis torsiyonunda karşı taraf testiste de kan akımının azalması ve detorsiyon sonrası kan akımının artmasının elektromagnetik ve radyoizotopik çalışmalarla belirlenmesi, özellikle reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının karşı taraf testiste de etkili olduğunu gündeme getirmiştir¹¹. Hem iskeminin hem de reperfüzyonun karşı taraf ve aynı taraf testiste ortaya çıkarttığı biyokimyasal ve immünolojik mediyatörler ile doku hasarına yol açması, torsiyonun tedavisinde cerrahi tedavi yanında çeşitli medikal tedavilerin araştırılmasına neden olmuştur⁹. Özellikle karşı taraf testiste reperfüzyon hasarının önlenmesi için hipotermi ve allopürinol gibi tedavi modellerinin etkin olduğu bildirilmiştir¹³.

PAF hücre membranında yapılan potent bir otakoiddir. İskemik pek çok organ ve doku hasarında etkin rol oynayan PAF'nin testis torsiyonunda da etkili olduğu bildirilmektedir^{10,14}. İskemik hasarda hücre membranında gelişen olaylara aracılık eden PAF'nin majör etkisi nötrofil ve monositlerin yapıştığı endotel hücrelerinde elektrostatik güç kaybına neden olarak deendotelizasyona yol açmasıdır^{15,16}. Fosfolipit yapısında olan, başta inflammatuar hücreler olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanan ve hipersensivite, inflammatuar reaksiyon, anafilaktik şok gibi akut reaksiyonlarda etkin olan PAF'nin akut iskemik olaylarda da hücre dejenerasyonunda önemli bir mediyatör olduğu bildirilmiştir³. İskemi sonucu ortaya çıkan PAF, dokularda vasküler permeabiliteyi artırır ve hücre iskeletinde bozulma ile deendotelizasyona yol açarak doku hasarına sebep olur¹⁰.

Palmer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sol testiküler artere 10 µg/ kg ekzojen PAF vererek hem makroskobik olarak hem de mikroskopik olarak torsiyonun benzeri iskemik değişikliklerin testiste oluştuğunu saptamışlardır³. Yine Palmer ve arkadaşları PAF antagonistinin torsiyon öncesi verilmesi ile ipsilateral testiste iskemik hasarın azaltılabileceğini bildirmişlerdir³. Ginkgo Biloba ekstresi, Uzakdoğu'da yetişen Ginkgo Biloba bitkisinin yapraklarının ginkgo-flavoglikozidlerinden standartilize edilir. Ekstre içindeki çeşitli terpen türevleri PAF'nin hedef hücrelerde kendine özgü reseptörlerini antagonize ederek etkinlik gösterir¹⁸. PAF antagonistleri, mikrosirkülasyon düzeyinde vazodilatasyon oluşturarak testislerde kan akımını artırıp vasküler konjesyonu önleyerek yeterli perfüzyon sağlayıp hücre dejenerasyonunu azaltırlar³. Ayrıca bu yolla reperfüzyon hasarında da önemli oranda azalma saptanabileceği bildirilmektedir³. Çalışmamızda testiküler torsiyon öncesi bir PAF antagonisti olan EGB-761 Ginkgo Biloba kullanarak karşı taraf testis üzerinde torsiyonun etkileri makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Testiküler iskeminin etkilerini belirlemek için histopatolojik olarak Leydig hücre değişiklikleri, ödem, hemoraji, germ hücre tabakası değişiklikleri, seminifer tübül çapları ölçümü ve spermatogenetik aktivite yüzdesi belirlendi. Makroskobik olarak kontrol grubu ile Grup 3 ve Grup 4 arasında farklılık belirlenmedi. Histopatolojik olarak kontrol grubu ile Grup 3 sağ testisleri arasında Leydig hücre değişiklikleri hemoraji, germ hücre tabakası değişiklikleri, tübül rüptürü, spermatogenetik aktivite oranları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Leydig hücre değişiklikleri, hemoraji, germ hücre tabakası değişiklikleri, tübül rüptürü, spermatogenetik aktivitede azalma yönünden farklılık belirlenmedi ($p>0,05$). Sonuç olarak torsiyonun kontralateral testiste ödeme ve seminifer tübül çaplarında değişmeye neden olduğu, torsiyon öncesi verilen EGB-761 Ginkgo Bilobanın ödem ve seminifer tübül çaplarında belirgin düzelme sağladığı belirlendi.

Testis torsiyonunda fertilitiyi etkileyecek testiküler hasarın önlenmesinde veya azaltılmasında en etkin tedavi şekli, en kısa sürede uygulanacak cerrahi tedavidir^{3,17}. Bununla birlikte iskemi sonucu oluşan doku hasarında tek etkili

faktör azalmış kan akımı değildir³. Özellikle reperfüzyon hasarında olduğu gibi pek çok immünojenik ve biyokimyasal mediyatör de bu süreçte etkili olmaktadır. Bu mediyatörler her iki testisi de etkilemektedirler. Bundan dolayı testis torsiyonu tedavisinde, testiküler kan akımının artırılması yanında, iskemik hasarda etkili mediyatörlere yönelik medikal tedavilerin de uygulanması doku hasarını ve geriye dönüşümsüz değişiklikleri azaltacaktır. Testiküler torsiyona bağlı gelişen iskemik doku hasarında rol oynayan majör metabolitlerinden biri olan PAF'nin, bir PAF antagonisti olan EGB-71 Ginkgo Biloba ile antagonize edilmesi olası hücresel ve fonksiyonel doku hasarlarını hem mikroskopik hem de makroskobik düzeyde azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- **Barada J, Weingarten JLI, Cronie WJ:** Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. *J Urol.* 142: 746-748, 1989.
- 2- **Krurup T:** The testes after torsion. *Br J Urol.* 50: 43-46, 1978.
- 3- **Palmer JS, Cronie WJ, Plzak LF, et al:** A Platelet activating factor antagonist attenuates the effects of testicular ischemia. *J Urol.* 158: 1186-90, 1997.
- 4- **Huang EJ, Kelly RE Jr, Masuda H, et al:** Deleterious effects of testicular venous occlusion in young rats. *Surg. Gynecol Obstet.* 171: 382-387, 1990.
- 5- **Plante GE, Sirois P, Braguet P:** Platelet activating factor antagonism with BN 52021 protects the kidney against acute ischemic injury. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 34: 53-60, 1998.
- 6- **Saito M, Fujimura M, Ogawa H, et al:** Role of thromboxane A2 and platelet-activating factor in allergic bronchoconstriction in guinea pig airway in vivo. *J Lipid Mediat Cell Signal.* 11: 1-12, 1995.
- 7- **Hayashi M, Kimura J, Yamaki K, et al:** Detection of platelet-activating factor in exudates of rats with phorbol myristate acetate-induced pleurisy. *Thromb Res Suppl.* 48: 299-310, 1987.
- 8- **Felix SB, Steger A, Baumann G, et al:** Platelet-activating factor-induced coronary constriction in the isolated perfused guinea pig heart and antagonistic effects of the PAF antagonist WEB 2086. *J Lipid Mediat.* 2: 9-20, 1990.
- 9- **Hirashima Y, Endo S, Otsuji T, et al:** Platelet-activating factor and cerebral vasospasm follo-

- wing subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 78: 592-597, 1993.
- 10- **Nagler HM, White RD:** The effect of testicular torsion on the contralateral testis. J Urol. 128: 1343-8, 1982.
 - 11- **Kızılcan F, Bernay I, Tanyel FC, et al:** Ipsilateral and contralateral testicular blood flows during unilateral testicular torsion by ¹³³Xe clearance technique. Int Urol Nephrol. 24: 515-520, 1992.
 - 12- **ChoiH, Choo MS, Kim KM, et al:** The Alterations of Cellular Metabolism in the contralateral testis following spermatic cord torsion in rats. J Urol. 150: 577-580, 1993.
 - 13- **Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T, et al:** The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. J Urol. 151: 1715-7, 1994.
 - 14- **Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, et al:** The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. J Urol. 132: 577-579, 1984.
 - 15- **Shaw JO, Pinckard RN, Ferrigni KS, et al:** Activation of human neutrophils with 1-O- hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine (Platelet activating factor). J Immunol. 127: 1250-5, 1981.
 - 16- **Yosaka T, Boxer LA, Baehner RL:** Monocyte aggregation and superoxide anion release in response to formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) and platelet-activating factor (PAF). J Immunol. 128: 1939-1944, 1982.
 - 17- **Haynes BE, Bessen HA, Haynes VE:** The diagnosis of testicular torsion JAWA 249: 2522-2527, 1983.
 - 18- **Kayaalp SO:** Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Ankara, 470, 1998.