

# Testis Torsiyonundaki İskemi-Reperfüzyon Hasarını Önlemede Melatonin ve Steroidin Tek Doz ve Yedi Günlük Tedavilerinin Etkileri

## THE EFFECTS OF ONE DOSE AND SEVEN DAYS' MANAGERMENTS OF MELATONIN AND STEROID TO PREVENT ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN TESTICULAR TORSION

Dr. Müslim YURTÇU,<sup>a</sup> Dr. Adnan ABASIYANIK,<sup>a</sup> Dr. Mustafa Cihat AVUNDUK,<sup>b</sup>  
Dr. Emrah KARAGÖZOĞLU,<sup>c</sup> Dr. Fatma ABASIYANIK<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Cerrahisi AD, <sup>b</sup>Patoloji AD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
<sup>c</sup>Biyokimya Bölümü, <sup>d</sup>Patoloji Bölümü, Konya Numune Hastanesi, KONYA

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda, torsiyon ve detorsiyon sonrası testiste oluşan iskemi-reperfüzyon (I-R) hasarını önlemek için uygulanan melatonin ve steroidin tek doz ve 7 günlük tedavilerinin etkilerini ve her iki tedavi şeklinden hangisinin daha etkili olduğunu ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya alınan sıçanlar 10'arlı 8 gruba ayrıldı. Sham grupları hariç tüm gruplarda sol testisler 6 saat süre ile 720° torsiyone edildi. Detorsiyondan 30 dk. önce melatonin gruplarına 17 mg/kg melatonin, steroid gruplarına ise 1 mg/kg metilprednizolon verildi. Yedi doz melatonin ve 7 doz steroid gruplarında 7 gün süre ile tedaviye devam edildi. Sham-1, torsiyon-detorsiyon-1, tek doz melatonin ve tek doz steroid gruplarında detorsiyondan 6 saat sonra, diğer gruplarda ise 7 gün sonra sol orşiektomi yapıldı. İ-R hasarını değerlendirmek amacıyla testis dokusunda malondialdehit (MDA) seviyelerine ve histopatolojik inceleme yapılarak Johnsen skorlarına bakıldı.

**Bulgular:** Tek doz melatonin ve tek doz steroid gruplarının MDA seviyeleri torsiyon-detorsiyon-1 grubuna göre daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ) ancak Johnsen skorlarının aynı olduğu ( $p > 0.05$ ) belirlendi. Yedi doz melatonin ve 7 doz steroid gruplarında ise MDA seviyelerinin torsiyon-detorsiyon-2 grubundan daha düşük olduğu ( $p < 0.01$ ), Johnsen skorlarının da daha yüksek olduğu ( $p < 0.01$ ) tespit edildi.

**Sonuç:** Testis torsiyonunda İ-R hasarını önlemek için detorsiyondan önce tek doz olarak verilen melatonin ve steroid biyokimyasal olarak etkili gibi gözükmesine rağmen histopatolojik olarak hiçbir etkisi yoktur. Ancak 7 gün süre ile uygulanan melatonin ve steroid İ-R hasarını tam olarak önlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Testis torsiyonu, iskemi-reperfüzyon hasarı, melatonin, steroid

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:496-500

### Abstract

**Objective:** The aim of the study is to determine the effects of melatonin and steroid treatments which were injected as one-dose and one-dose for seven days to prevent ischemia-reperfusion injury occurred in testicle after torsion and detorsion and which of these treatments is more effective.

**Material and Methods:** Eighty prepubertal male Sprague-Dawley rats were divided into 8 groups each containing 10 rats. In all groups, except sham groups, torsion was created by rotating the left testicles 720° in a clockwise direction for 6 hours. In melatonin groups 17 mg/kg melatonin and in steroid groups 1 mg/kg methylprednesolone were injected before 30 minutes from detorsion. In seven dose steroid and melatonin groups melatonin and methylprednesolone were injected once a day for 7 days. In Sham-1, torsion-detorsion-1, one-dose melatonin and, one-dose steroid groups left orchietomies were created after 6 hours of detorsion. In other group, left orchietomies were performed 7 days later. After performing histopathologic examination we determined MDA levels and Johnsen's scores of testicular tissue to identify ischemia-reperfusion injury.

**Results:** MDA levels in one-dose melatonin and steroid groups were significantly less compared with torsion-detorsion-1 group ( $p < 0.05$ ). Johnsen's scores were the same as in one-dose melatonin, steroid and torsion-detorsion-1 groups ( $p > 0.05$ ). It was identified that MDA levels in seven dose melatonin and seven dose steroid groups were significantly less compared with torsion-detorsion-2 group ( $p < 0.01$ ) and Johnsen's scores were significantly higher compared with torsion-detorsion-2 group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** The treatments of one-dose melatonin and steroid are effective against the I-R damage biochemically, but not histopathologically. Whereas, melatonin and steroid, which were injected once a day for 7 days, prevent ischemia-reperfusion injury completely.

**Key Words:** Spermatic cord torsion, reperfusion injury, melatonin, steroids

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2005

XXI. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur (8-10 Ekim 2003, Şanlıurfa).

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Adnan ABASIYANIK  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
Çocuk Cerrahisi AD, KONYA  
adnanabasiyanik@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

**T**estis torsiyonu (TT), yenidoğan ve puberte döneminde daha fazla görülen acil bir cerrahi hastalıktır. Torsiyonun derecesine ve süresine bağlı olarak testiste iskemiden nekroza kadar ilerleyen histopatolojik değişiklikler oluşur. Torsiyon iskemi dönemini, detorsiyon ise

reperfüzyon dönemini oluşturur. İskemi döneminde yetersiz kan akımına bağlı olarak testis dokusunda hipoksantin, lipid peroksit ve laktik asit düzeyleri artar. Reperfüzyon döneminde ise serbest oksijen radikalleri (SOR) denilen süperoksit anyonu (O<sub>2</sub>), hidroksil radikali (OH) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ortaya çıkar.<sup>1-3</sup> Bu maddeler testis dokusuna toksik etki gösterir. Spermatogenezis ve sertoli hücrelerinin gelişimi bozulur. Testisteki iskemi-reperfüzyon (İ-R) hasarını gösteren en önemli belirleyiciler; histopatolojik inceleme ve lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan malondialdehit (MDA) seviyeleridir. TT'den sonra testis dokusunda MDA seviyelerinin yükselmesi testiste hasar oluştuğunu gösterir.

TT'inde, İ-R hasarını önlemek için verilen antioksidan maddeler genellikle detorsiyon öncesi veya ilk 24 saat içinde tek doz olarak verilmektedir. Çalışmamızın amacı, TT'de steroid ve melatoninin tek doz ve 7 günlük tedavilerinin testisteki İ-R hasarını önlemede etkinliğini belirlemek ve her iki tip tedavi şekline hangisinin daha etkili olduğunu ortaya koymaktır.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensipleri ve Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesi doğrultusunda gerçekleştirildi.

#### Operasyonun ve tedavinin yapılışı

Çalışmamızda 70-75 gr ağırlığında, 30-45 günlük prepubertal erkek Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Denekler steril şartlarda 50 mg/kg i.m ketamin hidroklorür enjeksiyonu ile uyutuldu. Sol inguinokrotal kesi ile funikulus spermatikusa ulaşıldı. Sol spermatik kord ve testis serbestleştirildikten sonra Sham-1 ve Sham-2 grupları hariç tüm gruplarda sol testisler 6 saat süre ile 720° torsiyone edildi. Detorsiyondan 30 dk. önce tek doz melatonin ve 7 doz melatonin gruplarına 17 mg/kg dozunda melatonin, tek doz steroid ve 7 doz steroid gruplarına da 1 mg/kg dozunda metilprednizolon verildi. Ardından testisler detorsiyone edildi. Sham-1, torsiyon-detorsiyon-1, tek doz melatonin ve tek doz steroid gruplarına detorsiyondan 6 saat sonra sol orşiektomi yapıldı. Yedi doz melatonin ve 7 doz steroid gruplarına 7

gün süre ile günde tek doz aynı miktarda melatonin ve metilprednizolon verilmeye devam edildi. Sham-2, torsiyon-detorsiyon-2, 7 doz melatonin ve 7 doz steroid gruplarına ise detorsiyondan 7 gün sonra sol orşiektomi uygulandı. Orşiektomi sonrası İ-R hasarını değerlendirmek amacıyla, testis dokusunda MDA seviyeleri ve histopatolojik inceleme yapılarak Johnsen skorları belirlendi.

#### Denekler ve çalışma grupları

Sıçanlar 8 gruba ayrıldı. Her grupta 10 sıçan kullanıldı.

Grup 1 (Sham-1): Sol testis skrotum dışına alındı, 5 dk. sonra tekrar skrotuma yerleştirilip kapatıldı ve 6 saat sonra sol orşiektomi yapıldı.

Grup 2 (Torsiyon-Detorsiyon-1): Sol testis 6 saat süre ile torsiyone edildi. Detorsiyondan 6 saat sonra sol orşiektomi yapıldı.

Grup 3 (Tek Doz Melatonin): Sol testis 6 saat süre ile torsiyone edildi. Detorsiyondan 30 dk. önce melatonin verildi. Detorsiyondan 6 saat sonra sol orşiektomi yapıldı.

Grup 4 (Tek Doz Steroid): Sol testis 6 saat süre ile torsiyone edildi. Detorsiyondan 30 dk. önce steroid verildi. Detorsiyondan 6 saat sonra sol orşiektomi yapıldı.

Grup 5 (Sham-2): Sol testis skrotum dışına alındı, 5 dk. sonra tekrar skrotuma yerleştirilip kapatıldı ve 7 gün sonra sol orşiektomi yapıldı.

Grup 6 (Torsiyon-Detorsiyon-2): Sol testis 6 saat süre ile torsiyone edildi. Detorsiyondan 7 gün sonra sol orşiektomi yapıldı.

Grup 7 (Yedi Doz Melatonin): Sol testis 6 saat süre ile torsiyone edildi. Detorsiyondan 30 dk. önce melatonin verildi. Günde tek doz 7 gün süre ile melatonin verilmeye devam edildi. Detorsiyondan 7 gün sonra sol orşiektomi yapıldı.

Grup 8 (Yedi Doz Steroid): Sol testis 6 saat süre ile torsiyone edildi. Detorsiyondan 30 dk. önce steroid verildi. Günde tek doz 7 gün süre ile steroid verilmeye devam edildi. Detorsiyondan 7 gün sonra sol orşiektomi yapıldı.

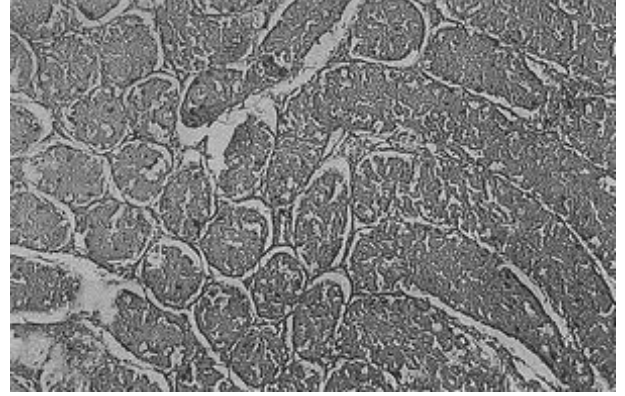
#### İstatistiksel değerlendirme

Çalışmadaki gruplara Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-

Whitney U testi uygulandı. Bulunan p değeri 0.05'ten küçük ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Tek doz melatonin ve tek doz steroid gruplarının MDA seviyelerinin, torsiyon-detorsiyon-1 grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Ancak bu gruplar Johnsen skorları açısından karşılaştırıldığında ise sonuçların aynı olduğu tespit edildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). Buna karşılık 7 doz melatonin ve 7 doz steroid gruplarının MDA seviyelerinin torsiyon-detorsiyon-2 grubuna göre ileri derecede anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu ( $p < 0.01$ ), Johnsen



**Resim 1.** Yedi doz melatonin grubundaki bir testisin histopatolojik görünümü. Spermatogenetik seri hücrelerinde minimal azalma ile beraber tübüller arasında ilişkinin kısmen bozulduğu dikkat çekmektedir. (Johnsen skoru: 8) (H&E, x40).

**Tablo 1.** Detorsiyondan 6 saat sonra ve 7 gün sonra testis dokularındaki MDA değerleri.

Gruplar	MDA (n mol/gr yaş doku)
1 (Sham-1)	1.040 ± 0.178
2 (Torsiyon-Detorsiyon-1)	1.500 ± 0.159 <sup>a</sup>
3 (Tek Doz Melatonin)	0.950 ± 0.036
4 (Tek Doz Steroid)	1.100 ± 0.088
5 (Sham-2)	1.000 ± 0.476 <sup>b</sup>
6 (Torsiyon-Detorsiyon-2)	1.400 ± 0.252 <sup>c</sup>
7 (Yedi Doz Melatonin)	0.440 ± 0.018 <sup>d</sup>
8 (Yedi Doz Steroid)	0.550 ± 0.071 <sup>f</sup>

Değerler Ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre;

a: Grup 3 ve 4'e göre  $p < 0.05$  b: Grup 7 ve 8'e göre  $p > 0.05$

c: Grup 7 ve 8'e göre  $p < 0.05$  d: Grup 3'e göre  $p < 0.05$

f: Grup 4'e göre  $p < 0.05$ .

**Tablo 2.** Detorsiyondan 6 saat sonra ve 7 gün sonra testis dokularındaki Johnsen skorları.

Gruplar	Johnsen skoru
1 (Sham-1)	7.300 ± 0.675
2 (Torsiyon-Detorsiyon-1)	5.000 ± 0.817 <sup>a</sup>
3 (Tek Doz Melatonin)	5.000 ± 0.817
4 (Tek Doz Steroid)	5.000 ± 0.817
5 (Sham-2)	7.300 ± 0.675 <sup>b</sup>
6 (Torsiyon-Detorsiyon-2)	5.000 ± 0.817 <sup>c</sup>
7 (Yedi Doz Melatonin)	8.000 ± 0.817 <sup>d</sup>
8 (Yedi Doz Steroid)	7.000 ± 0.817 <sup>f</sup>

Değerler Ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre;

a: Grup 3 ve 4'e göre  $p > 0.05$  b: Grup 7 ve 8'e göre  $p > 0.05$

c: Grup 7 ve 8'e göre  $p < 0.05$  d: Grup 3'e göre  $p < 0.05$

f: Grup 4'e göre  $p < 0.05$ .

skorlarının da yine ileri derecede anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ( $p < 0.01$ ) belirlendi (Tablo 1, 2) (Resim 1). Yedi doz melatonin ve 7 doz steroid grupları Sham-2 grubu ile karşılaştırıldığında ise hem MDA seviyelerinin hem de Johnsen skorlarının benzer olduğu aralarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ). Yedi doz melatonin grubunun MDA seviyelerinin tek doz melatonin grubuna göre ileri derecede anlamlı bir şekilde daha düşük ( $p < 0.01$ ); 7 doz melatonin grubunun Johnsen skorlarının tek doz melatonin grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p < 0.01$ ) (Tablo 1, 2).

### Tartışma

TT sonucu testiste oluşan hasar torsiyonun derecesi ile birlikte süresine de bağlıdır. Bu nedenle TT acil cerrahi girişim gerektiren bir hastalıktır. Erken cerrahi girişimler testisin kurtulma olasılığını artırır. Buna rağmen testislerin ancak %32'si kurtarılabilmektedir.<sup>4</sup>

Deneyssel TT'de tam iskemi oluşturmak için testisler 720° torsiyone edilmelidir.<sup>3</sup> Hasar oluşturmak için ise minimum süre 1 saattir. Ancak ciddi bir İ-R hasarı oluşturabilmek için testisler 4 saatten daha uzun süre 720° torsiyone edilmelidir.<sup>5</sup> Bu nedenle çalışmamızda testisler 6 saat süre ile 720° torsiyone edildi. Ardından detorsiyone edilerek reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyon sonrası

ortaya çıkan SOR'nın özellikle zarar verdikleri yer hücre membranıdır. Buradaki fosfolipidlerle reaksiyona girerek peroksidasyona neden olurlar. Lipid peroksidasyonunun son ürünü MDA'dır.<sup>6</sup> İ-R hasarı, testis dokusundaki MDA seviyelerine biyokimyasal olarak bakılmak suretiyle belirlenebilir. Testisteki hasarın derecesini belirlemek için en önemli ve güvenilir belirleyicilerden biri de histopatolojik incelemedir. Johnsen skoru tübüllerdeki germ hücreleri ve sertoli hücreleri hakkında ayrıntılı bilgiler verir.

TT ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda İ-R hasarını önlemek için allopurinol, oksipurinol, polietilen glikol (PEG)-süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve vitamin E gibi çeşitli antioksidan maddeler kullanılmıştır.<sup>7-11</sup> Çalışmamızda kullanılan melatonin ise güçlü bir antioksidan madde olup hem toksik OH'yi temizler hem de antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz enzimini aktive eder.<sup>12,13</sup> Hücre çekirdeği içine girerek DNA'yı oksidatif hasara karşı korur.<sup>14,15</sup> Antioksidan enzimlerle ilgili hücresel mRNA seviyelerini artırır.<sup>16</sup> Aynı zamanda testis gelişimini stimüle eder. Böylece testesteron salınımını artırır.<sup>17</sup> Yara iyileşmesi ile birlikte anjiyogenezisi olumlu yönde etkiler.<sup>18</sup> Kortikosteroidler ise fosfolipaz A2 enzimini bloke ederek ve lökosit aktivasyonunu önleyerek SOR'nın oluşumunu engeller. Hücre zarının bütünlüğünü sağlar. Kapiller geçirgenlik artışını inhibe eder. Aynı zamanda antiinflamatuvar etki gösterir.<sup>19</sup>

Bugüne kadar TT ile ilgili yapılan çalışmalarda, İ-R hasarını önlemek için kullanılan antioksidan maddeler detorsiyondan önce veya ilk 24 saat içinde tek doz olarak verilmiştir. Çalışmamızda ise melatonin ve steroid, gruplardan bir kısmına tek doz olarak diğerlerine ise 7 gün süre ile uygulandı. Greenstein ve ark. 3 saatlik, Blank ve ark. ise 6 saatlik torsiyyondan sonra detorsiyon öncesi tek doz olarak verilen PEG-SOD ve diltiazeminin histopatolojik olarak testislerde yararlı bir etkisinin olmadığını tespit ettiler.<sup>8,9</sup> Prillaman ve Turner de 2 saatlik torsiyyondan sonra detorsiyon öncesi uygulanan SOD ve katalazın testis fonksiyonlarını kurtarma açısından bir yararı olmadığını belirlediler.<sup>10</sup> Akgür ve ark. ise 1 saatten 5 saate kadar uzanan

TT'lerinde detorsiyon öncesi verilen allopurinolün biyokimyasal çalışma sonucunda reperfüzyon hasarına karşı etkili olduğunu bildirdiler.<sup>11</sup> Benzer bir şekilde bundan önceki çalışmamızda 6 saatlik torsiyyondan sonra detorsiyon öncesi uygulanan melatoninin MDA seviyelerine bakarak reperfüzyon hasarına karşı etkili olduğunu tespit etmiştik.<sup>20</sup> Bu çalışmamızda da tek doz melatonin ve tek doz steroid gruplarının MDA seviyeleri torsiyyon-detorsiyon-1 grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşüktü ( $p < 0.05$ ). Ancak bu grupların Johnsen skorları incelendiğinde, torsiyyon-detorsiyon-1 grubundaki skorlarla aynı olduğu ( $p > 0.05$ ) ve histopatolojik olarak olumlu bir etkisi olmadığı belirlendi. Buna karşılık 7 doz melatonin ve 7 doz steroid gruplarının hem MDA seviyeleri hem de Johnsen skorları torsiyyon-detorsiyon-2 grubundaki değerler ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p < 0.01$ ). Aynı zamanda bu gruplar Sham-2 grubu ile karşılaştırıldığında, hem MDA seviyelerinin hem de Johnsen skorlarının Sham-2 grubunun değerlerine çok yakın olduğu ve aralarında bir fark olmadığı tespit edildi ( $p < 0.05$ ).

TT'de detorsiyondan sonra kanlanma sağlandığında iskemik dokuya O<sub>2</sub> girerek reperfüzyon hasarı başlamasına rağmen no-reflow fenomeni sonucu hipoperfüzyonun tekrar olaya eklenmesi ile reperfüzyonda görülen hasarlanmanın daha da artmasına neden olur.<sup>21</sup> Bunun sonucu hem mekanik hem de İ-R hasarı nedeniyle arteriyol ve kapillerlerde değişik derecelerde trombozlar oluşmaktadır. Bu tıkanıklıkların ve ardından gelen açılmaların sonucunda gelişen İ-R hasarının 12-24 saat gibi kısa bir süreç içerisinde oluşup sona ermeyeceğini, daha uzun süreli bir süreç olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda MDA değerlerinin torsiyyon-detorsiyon-2 grubunda detorsiyondan 7 gün sonra da hala yüksek seyretmesi bu düşüncemizi desteklemektedir.

Sonuç olarak, tek doz melatonin ve tek doz steroid tedavileri biyokimyasal olarak İ-R hasarına karşı etkili gibi gözükmesine rağmen histopatolojik olarak hiçbir etkisi yoktur. Buna karşılık 7 doz melatonin ve 7 doz steroid tedavileri hem biyo-

kimyasal hem de histopatolojik olarak İ-R hasarını tam olarak önlemektir. Yedi gün süre ile uygulanan melatonin ve steroid tedavilerinin oluşturduğu olumlu etkide, bu maddelerin oluşturdukları güçlü antioksidan etki ile birlikte testise yönelik olarak oluşturacakları diğer yararlı etkilerin de payı olduğunu düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Saugstad OD. Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: Its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res* 1988;23:143-50.
2. Akgur FM, Kilinc K, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. *Urology* 1994;44:413-8.
3. Saba M, Morales CR, De Lamirande E, Gagnon C. Morphological and biochemical changes following acute unilateral testicular torsion in prepubertal rats. *J Urol* 1997; 157:1149-54.
4. Krarup T. The testes after torsion. *Br J Urol* 1978;50:43-6.
5. Turner TT, Brown KJ. Spermatic cord torsion: Loss of spermatogenesis despite return of blood flow. *Biol Reprod* 1993;49:401-7.
6. Floyd RA. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J* 1990;4:2587-97.
7. Akhter S, Sridher S, Katlowitz NM, Lindsay KG, Lamy Y, Butt KM. Immune response to testicular ischemia and reperfusion. *J Urol* 1990;143:262 A.
8. Greenstein A, Smith-Harrison LI, Wakely PE, Kololgi S, Salzberg AD, Koontz WW. The effect of polyethylene glycol-superoxide dismutase administration on histological damage following spermatic cord torsion. *J Urol* 1992;148: 639-41.
9. Blank ML, O'Neill PJ, Steigman CK, et al. Reperfusion injury following testicular torsion and detorsion in prepubertal rats. *Urol Res* 1993;21:389-93.
10. Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol* 1997;157:340-5.
11. Akgur FM, Kilinc K, Aktug T, Olguner M. The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol* 1994;151:1715-7.
12. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabo C. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: Relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res* 1997; 23:106-16.
13. Pablos MI, Chuang J, Reiter RJ, et al. Time course of the melatonin-induced increase in glutathione peroxidase activity in chick tissues. *Biol Signals* 1995;4:325-30.
14. Wakatsuki A, Okatani Y, Izumiya C, Ikenoue N. Melatonin protects against ischemia and reperfusion-induced oxidative lipid and DNA damage in fetal rat brain. *J Pineal Res* 1999; 26:147-52.
15. Cabrer J, Burkhardt S, Tan DX, Manchester LC, Karbownik M, Reiter RJ. Autoxidation and toxicant-induced oxidation of lipid and DNA in monkey liver: Reduction of molecular damage by melatonin. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:225-30.
16. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, et al. Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004;36:1-9.
17. Maurel DL, Ben Saad MM, Roch G, Siaud P. Testicular activity is restored by melatonin replacement after suprachiasmatic nucleus lesion or superior cervical ganglionectomy in mink. *J Pineal Res* 2002;32:15-20.
18. Soybir G, Topuzlu C, Odabas O, Dolay K, Bilir A, Koksoy F. The effects of melatonin on angiogenesis and wound healing. *Surg Today* 2003;33:896-901.
19. Jansen NJ, van Oeveren W, van den Broek L, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:515-25.
20. Abasiyanik A, Dagdonderen L. Beneficial effects of melatonin compared with allopurinol in experimental testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2004;39:1238-41.
21. Boros M, Takaichi S, Hatanaka K. Ischemia time dependency of reperfusion injury following complete arterial occlusion of the rat small intestine. *Transplant Proc* 1995;27:2789-90.