





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA EPİDİMO-TESTİKÜLER  
BİLEŞKEDEN YAPILAN TESTİS  
FİKSASYONUNUN ENFLAMASYON, OKSİDATİF  
STRES VE SPERMATOGENEZ  
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatih ELBİR  
Üroloji Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. M.Selçuk Silay

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA EPİDİMO-TESTİKÜLER BİLEŞKEDEN  
YAPILAN TESTİS FİKSASYONUNUN ENFLAMASYON,  
OKSİDATİF STRES VE SPERMATOGENEZ PARAMETRELERİ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih ELBİR  
Üroloji Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. M.Selçuk Sılay

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Tarafından Desteklenmiştir.

İstanbul, Şubat 2015

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Programın seviyesi : Uzmanlık  
Anabilim Dalı : Üroloji Anabilim Dalı  
Tez Sahibi : Fatih ELBİR  
Tez Başlığı : Sıçanlarda epididimo-testiküler bileşkedeki yapılan testis  
fiksasyonunun enflamasyon, oksidatif stres ve spermatogenez parametreleri üzerine  
etkilerinin değerlendirilmesi

<b>Jüri Bşk.</b>	Prof.Dr. Ali İhsan Taşcı .....
	Bezmialem Vakıf Üniversitesi
<b>Üye</b>	Doç.Dr. M.Selçuk Sılay .....
	Bezmialem Vakıf Üniversitesi
<b>Üye</b>	Doç.Dr. Öner Şanlı .....
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
<b>Üye</b>	Prof.Dr. Abdullah Armağan .....
	Bezmialem Vakıf Üniversitesi
<b>Üye</b>	Doç.Dr. Abdulkadir Tepeler .....
	Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Anabilim Dalının ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali İhsan Taşcı  
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

İsim ve soy isim

Tarih

## TEŞEKKÜR

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na, Tıp Fakültesi Dekan Vekili Prof. Dr. Dilek Sema ARICI'ya, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI'ya bizlere sağladığı imkân ve ufuk nedeniyle çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince hem mesleki hem de sosyal açıdan çok değerli kazanımlar elde etmemi sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Şinasi Yavuz Önel ve Prof. Dr. Abdullah Armağan'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez danışmanım olan ve asistanlık süresince desteğini hiç esirgemeyen değerli abim Doç. Dr. M.Selçuk Sılay'a, tez hazırlama sürecinde değerli katkıları bulunan Prof.Dr. Abdurrahim Koçyiğit'e, Dr. Eray Metin Güler'e, Dr. Ganime Çoban'a teşekkür ederim.

Asistanlık gibi zor bir süreçte mutlu, huzurlu ve samimi bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan ve eğitimimde katkıları bulunan değerli abilerim Doç.Dr. Abdulkadir Tepeler'e, Doç.Dr. Tolga Akman'a, Yrd.Doç.Dr. Habib Akbulut'a, Op.Dr. Muzaffer Akçay'a, Op.Dr. Senat Kalkan'a ve Op.Dr. Cevper Ersöz'e teşekkür ederim.

Asistanlık dönemini beraber geçirmekten mutlu olduğum, acısıyla tatlısıyla 5 senemi paylaştığım abilerim Op.Dr. Ramazan Topaktaş'a, Op.Dr. Emrecan Polat'a, Op.Dr. M.Remzi Erdem'e, Op.Dr. İsmail Başbüyük'e ve kardeşlerim Dr. Sina Kardaş'a, Dr. Muhammed Tosun'a, Dr. Yunus Kayalı'ya ve Dr. Seyidali Hamidli'ye teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğini seçmemde ve bu seviyeye gelmemde şüphesiz en fazla emeği geçen canım anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık süresince sevgisi ile bana desteğini hiç esirgemeyen ve hep daha başarılı olmam için çabalayan değerli eşim Büşra'ya ve en büyük motivasyon kaynağım olan biricik kızım Zeynep Beyza'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Çocuk ürolojisinin en sık uygulanan cerrahi işlemlerinden olan inmemiş testis ve testis torsiyonu işlemleri sonrası testis skrotuma fikse edilmektedir. Bu fiksasyon sütürlerinin testis parankiminde ve spermatogenetik fonksiyonlarda hasara yol açabileceği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada avasküler bir alan olan epididimo-testiküler bileşkeden sütün geçilmesi ile testis parankiminden sütün geçilmesi arasında testiste oluşabilecek histopatolojik, spermatogenetik ve biyokimyasal hasarın karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem ve Gereçler:** Çalışmaya 28 adet 8 haftalık Sprague-Dawley sıçan dâhil edildi. Sıçanlar toplam 4 gruba randomize edildi. 1. grupta (sham) skrotum eksplore edildikten sonra testis dokusu dışarı çıkarılıp hiçbir işlem uygulanmadan skrotum geri kapatıldı. 2. grupta (transparankimal fiksasyonu = TPF) skrotum eksplore edildikten sonra testis dokusu dışarı çıkarıldı. Testis parankiminden 5.0 vicryl sütün ile geçilerek testis skrotuma fikse edildi. 3. grupta ( epididimo-testiküler fiksasyon = TETF) skrotum eksplore edildikten sonra testis dokusu dışarı çıkarıldı. Ardından epididimo-testiküler bileşkeden 5.0 vicryl sütün geçilerek testis skrotuma fikse edildi. 4. grupta (dartos poş fiksasyon = DPO) skrotum eksplore edildikten sonra testis dokusu dışarı çıkarıldı. Ardından hiçbir fiksasyon yöntemi uygulanmadan testis subdartos poşa yerleştirildi. Cerrahi işlemlerden 1 ay sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Testis dokularının çap ve ağırlıkları ölçüldü. Testis dokuları histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelendi. Histopatolojik olarak sütün çevresi inflamasyon, spermatogenez (Johnsen kriterleri), mikrolitiyazis değerlendirilmeleri yapıldı. Biyokimyasal olarak testis dokusundan ELISA kitleri ile yapılan ölçümlerde inflamasyon belirteçleri (IL-1B, IL-6, TNF- $\alpha$ ) değerlendirildi. Testis dokusundan Erel yöntemi ile yapılan ölçümlerde oksidatif stres parametreleri (total antioksidan kapasite = TAS, total oksidan kapasite = TOS, oksidatif stres indeksi = OSİ) değerlendirildi. İstatistiksel karşılaştırmalar için SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Sayısal değerler median (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Tüm değerlerin karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Tüm gruplardaki testis ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p = 0.324$ ). Spermatogenezin değerlendirildiği Johnsen skorları ortalamasına bakıldığında sham grubunun hem TETF hem de DPO grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ( $p = 0.001$ ). İnflamasyon belirteçleri bütün gruplarda benzer olarak saptandı ( $p = 0.632$ ). Histopatolojik değerlendirmelerde, sham grubunda hiçbir testiste inflamasyon bulgularına rastlanmazken, TPF grubunda 1 testiste (%14.2) orta derecede inflamasyon belirlendi. TETF grubunda 1 testiste (%14.2) orta ve 1 testiste (%14.2) de ağır derecede inflamasyon tespit edildi. DPO grubunda ise sadece 1 testiste (%14.2) orta derecede inflamasyon saptandı. Mikrolitiazis değerlendirilmesine bakıldığında TPF grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda mikrolitiazis belirlendi ( $p = 0.046$ ). Sham grubunda hiçbir testiste mikrolitiazis saptanmazken, TPF grubunda 6 testiste (%85.7), TETF grubunda ise 2 testiste (%28.5) mikrolitiazis tanımlandı. Son olarak DPO grubunda 1 testiste (%14.2) mikrolitiazis saptandı. Doku örneklerinden çalışılan inflamasyon belirteçlerinden IL-1B, IL-6 ve TNF- $\alpha$  sonuçlarına bakıldığında sham grubuna kıyasla TPF ve TETF gruplarında IL-1B değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi ( $p = 0.002$ ). IL-6 ölçümlerinde TPF grubunun değeri hem sham grubuna hem de DPO grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p = 0.001$ ). TNF- $\alpha$  değerlerine bakıldığında ise TPF ve DPO gruplarında sham grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ( $p = 0.008$ ). Gruplara göre TAS, TOS ve OSİ gibi oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında TAS ve TOS değerleri benzer olarak belirlendi (sırasıyla  $p = 0.487, 0.522$ ). OSİ değerlerinde sham grubu TPF ve TETF gruplarına göre anlamlı derecede düşük olarak saptandı ( $p = 0,001$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmanın bulguları doğrultusunda testis fiksasyonunun sham grubuna kıyasla testiste ciddi histopatolojik ve biyokimyasal hasara yol açtığı saptandı.

1. Spermatogenezin TETF ve DPO gruplarında anlamlı olarak azaldığı gösterildi.
2. Histopatolojik olarak sham grubu haricindeki çalışma gruplarının hepsinde orta veya ağır derecede inflamasyon saptandı.
3. Mikrolitiazisin en yüksek oranda TPF grubunda olduğu gözlemlendi.



4. Biyokimyasal inflamasyon belirteçlerinin en belirgin olarak TPF grubunda arttığı belirlendi.
5. Oksidatif stres belirteçlerinden TAS ve TOS değerleri bütün gruplarda benzer olarak saptanırken, OSI değerinin TPF grubunda belirgin olarak arttığı tespit edildi.

## ABSTRACT

**Background and Purpose:** Among the pediatric urology surgeries, undescended testis and testicular torsion operations are frequently being performed. In both cases, testis may be fixed to the scrotum depending on the preference of the surgeons. However, the vast majority of the experimental studies suggest that if fixation is performed through transparancymal site, the sutures may lead to histopathological alterations and deterioration in spermatogenesis. In this study we hypothesized that if the fixation suture is performed through the epididymo-testicular junction (where no seminifery tubules and a vascular structure exist) we may cause less trauma to the testis. We tested this hypothesis by assesing the spermatogenetic functions, histopathology and biochemical parameters.

**Materials and Methods:** 28 Sprague-Dawley rats were randomly assigned into 4 groups. In sham group, after the scrotal exploration, nothing was performed and the incision line was sutured with 5-0 vicryl. In the second group (transparenchymal sutur fixation = TPF) following the scrotal exploration, testis fixation was performed by passing the suture through the testis parenchyma. In the third group (transepididymo-testicular fixation = TETF) following the scrotal exploration, fixation was performed by passing the suture through the epididymo-testicular junction. In the last group (dartos pouch fixation = DPO) following the scrotal exploration, testis was placed into the dartos pouch without fixation. Rats were sacrificed after 1 month following the surgery. Testicular tissues were examined histologically and biochemically. Suture environment inflammation, spermatogenesis (Johnsen criteria), microlithiasis were criteria of histopathological examination. The biochemical markers of inflammation (IL-1B, IL-6, TNF- $\alpha$ ) were evaulated by ELISA kits. Oxidative stress parameters (TAS, TOS, OSI) were evaulated by Erel method. For statistical evaluation SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences) program was used. Data are expressed as median (minimum-maximum). Kruskal-Wallis test was used for comparison of all values.  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** In comparison of testis weights, no statistically difference was detected among all groups ( $p = 0.324$ ). The evaluation of spermatogenesis by Johnsen scoring

system revealed that sham group was significantly better than DPO and TETF groups ( $p = 0.001$ ). When assessing inflammation parameters histologically, the results were statistically comparable among all groups. In the sham group, no inflammation was detected. In the TPF group 6 testicles (%85.7) had no inflammation while 1 testis (%14.2) had moderate inflammation. In the TETF group 5 testicles (%71.4) had no inflammation while 1 testis (%14.2) had moderate inflammation and 1 testis (%14.2) had severe inflammation. In the DPO group 6 testicles (%85.7) had no inflammation while 1 testis (%14.2) had moderate inflammation. When assessing microlithiasis, groups demonstrated a heterogeneous distribution. In the sham group no microlithiasis was detected. In the TPF group, at 6 testicles (%85.7) microlithiasis was detected whereas in the TETF group, 2 testicles (%28.5) demonstrated microlithiasis. In the DPO group only at 1 testis (%14.2) microlithiasis was detected. The rate of microlithiasis was significantly higher in TPF group when compared to the other groups ( $p = 0.046$ ). The assessment of the inflammation markers in the testis tissue revealed that IL-1B values for TPF and TETF groups were significantly higher than sham group ( $p = 0.002$ ). For IL-6, TPF group values were significantly higher than sham and DPO groups ( $p = 0.001$ ). For TNF- $\alpha$ , TPF and DPO groups values were significantly higher than sham group ( $p = 0.008$ ). In the testis tissues, TAS, TOS and OSI values were calculated. According to these results, TOS and TAS values found similar among all groups ( $p = 0.487, 0.522$ ; respectively). However, for OSI, sham group value was significantly lower than TPF and TETF groups ( $p = 0,001$ ).

**Conclusions:** The findings of our experimental study revealed that, fixation of the testis, regardless of the technique used, cause histopathological and biochemical damages to the testicles when compared to sham group.

1. In TETF and DPO groups, it was shown that spermatogenesis was significantly decreased.
2. Histopathologically, except sham group, moderate or severe inflammation was depicted in all groups.
3. Microlithiasis was observed at the highest rate within the TPF group.
4. Biochemical markers of inflammation were identified with the most significant elevation in the TPF group.

5. While TAS and TOS values were found similar between all groups, OSI value was found to be significantly increased in the TPF group.

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KAPAK	1
İÇ KAPAK	2
ONAY SAYFASI	3
BEYAN SAYFASI	4
TEŞEKKÜR	5
ÖZET	6
ABSTRACT	9
İÇİNDEKİLER	12
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	14
ŞEKİLLER DİZİNİ	15
TABLolar DİZİNİ	16
RESİMLER DİZİNİ	17
1. GİRİŞ	18
1.1. Kriptorşidizm (İnmemiş Testis)	18
1.1.1 Embriyoloji	18
1.1.2 Görülme Sıklığı	19
1.1.3 Sınıflama	20
1.1.3.1 Palpabl Testis	20
1.1.3.2 Nonpalpabl Testis	21
1.2 İnmemiş Testiste İnfertilite / Malignite Riski	22
1.2.1 Germ Hücre Dejenerasyonu	22
1.2.2 İnfertilite	23
1.2.3 Kanser riski	24

<b>1.3. Cerrahi Teknikler</b>	<b>25</b>
<b>1.3.1 Standart İnguinal Orşiopeksi</b>	<b>25</b>
<b>1.3.2 Skrotal Orşiopeksi (Bianchi Yöntemi)</b>	<b>26</b>
<b>1.3.3 Laparoskopik Orşiopeksi</b>	<b>27</b>
<b>1.4 İnmemiş Testis Cerrahisinde Fiksasyon Yöntemleri</b>	<b>28</b>
<b>1.4.1 Dartos Poş Fiksasyon</b>	<b>28</b>
<b>1.4.2 Transparankimal Fiksasyon</b>	<b>28</b>
<b>1.4.3 Transepididimo-testiküler Fiksasyon</b>	<b>29</b>
<b>2. AMAÇ</b>	<b>29</b>
<b>3. YÖNTEM VE GEREÇLER</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Anestezi</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Gruplar ve Cerrahi işlemler</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Takip ve Sonlandırma</b>	<b>33</b>
<b>3.4 Histopatolojik Değerlendirme</b>	<b>33</b>
<b>3.5 Biyokimyasal Değerlendirme</b>	<b>34</b>
<b>3.5.1 Araştırma Parametreleri</b>	<b>34</b>
<b>3.5.2 Doku Analizleri</b>	<b>34</b>
<b>3.5.3 Doku Total Antioksidan Kapasite (TAS) Analizleri</b>	<b>34</b>
<b>3.5.4 Doku Total Oksidan Kapasite (TOS) Analizleri</b>	<b>35</b>
<b>3.5.5 Oksidatif Stres İndeksi Hesaplama (OSİ)</b>	<b>35</b>
<b>3.5.6 Doku Tümör Nekrozis Faktör Alfa, İnterlökin 1 Beta ve İnterlökin 6 Analizleri</b>	<b>35</b>
<b>3.6 İstatistiksel Değerlendirme</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Histopatolojik Bulgular</b>	<b>36</b>
<b>4.2 Biyokimyasal Bulgular</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>

## **KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ**

TPF: Transparankimal fiksasyon

TETF: Transepididimo-testiküler fiksasyon

DPO: Dartos poş fiksasyon

MİF: Müllerian inhibitör faktör

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

TOS: Total oksidan kapasite

TAS: Total antioksidan kapasite

OSİ: Oksidatif stres indeksi

SOD: Süperoksit dismutaz

GPx: Glutatyon peroksidaz

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

## **ŞEKİLLER LİSTESİ**

**Şekil 1-** İnnemiŐ testisinde yerleşim yerleri

**Şekil 2-** Çalışma gruplarının Şematik dağılımı.

**Şekil 3-** IL-1B'nin gruplara göre karşılaştırılması

**Şekil 4-** IL-6'nin gruplara göre karşılaştırılması

**Şekil 5-** TNF- $\alpha$ 'nın gruplara göre karşılaştırılması

**Şekil 6-** OSI'nin gruplara göre karşılaştırılması



## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 1-** Testis dokusunun histopatolojik incelemesinde çap, ağırlık ve Johnsen skoru parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması

**Tablo 2-** Dokuda ELISA ile bakılan IL-1B, IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

**Tablo 3-** Dokuda Erel yöntemi ile bakılan TAS, TOS ve OSİ değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 1-** Transparankimal fiksasyon yöntemi (TPF)

**Resim 2-** Transepididimo-testiküler fiksasyon yöntemi (TETF)

**Resim 3-** A,D : Spermatogenezin izlendiği seminifer túbül yapıları,HEX100

B,C : Seminifer túbül yapıları etrafında mikrolitiazis odakları(ok), HEX40

(A- Sham B- TPF C- TETF D- DPO)

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kriptorşidizm (İnmemiş Testis)

Kriptorşidizm (inmemiş testis), yenidoğan erkek bebeklerin yaklaşık olarak %1'ini etkileyen ve en sık görülen konjenital genitouriner sistem anomalisidir (1). Prematür erkek yenidoğanlarda bu oran %45'e kadar çıkmaktadır (2). Testisin karın içerisinde ve inguinal kanalda kalarak skrotum içine olan inişini tamamlayamaması nedeniyle görülmektedir (3). Testislerin konumunun ve var olup olmadığının bilinmesi klinik yaklaşımı doğrudan etkilediği için, en uygun sınıflandırma, 'palpe edilebilir' ve 'palpe edilemeyen' testis şeklindedir. Kriptorşidik testislerin %70'i palpe edilebilir ve gerçek inmemiş testis, ektopik testis ve retraktil testisi içerir. Palpe edilemeyen testisler ise (%30) intraabdominal, atrofik ve testiküler agenezis grubunu oluşturur (4).

#### 1.1.1 Embriyoloji

Sağlıklı sperm yapımının sağlanması için birçok memelide testis, karın içerisinden (37°C) sıcaklığın daha düşük olduğu skrotuma (33°C) göç etmektedir. Gonadın gelişimi intrauterin yaşamın altıncı haftasında primordial germ hücrelerinin yolk kesesinden genital katlantıya göç etmesi ile başlar. Yedinci haftada ise Y kromozomunun etkisiyle, gonad testis yönünde farklılaşmaya başlar. Sertoli hücreleri tarafından salgılanan Müllerian inhibitör faktör (MİF), fetuste Müller kanalı gelişimini baskımlarken, dokuzuncu haftada testisin Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron, ileride erkek genital sistemini oluşturan organlara farklılaşacak Wolfian yapıların gelişmesine neden olur. Bu arada testis üçüncü trimester boyunca geçişini sürdüreceği inguinal kanala doğru yönelmeye başlar (5).

Gonad, üst kutbundan kraniyal süspensör ligaman ile asılırken alt kutbundan da gubernakulum tarafından çekilir. Kraniyal süspensör ligaman zamanla kaybolurken, gubernakulum gelişerek, inguinal bölgede karın duvarı içine gömülür (6). Testis, üçüncü ayda inguinal bölgede peritonla sarılıdır. Küçük bir periton kesesi, testisin önünden karın duvarına yapışık biçimde, penis lateralinden gubernakulumu doğru

uzanır. Yedinci ayın başında vajinal proses inguinal kanalın içinde, gubernakulum da bunun arkasında yer alır. Testis yedinci aya kadar karın içinden skrotuma ulaşmak için inguinal kanal içerisine doğru ilerler (7).

Androjenler, testisin kraniyal süspensör ligamanına etki ederek, bunun gerilemesine neden olurlar. Ancak androjenlerin, gubernakulumun gelişiminde gösterilmiş etkileri yoktur. Buna karşın Müllerian inhibitör faktörün (MİF) gubernakuler gelişimde etkili olduğu düşünülmektedir (8). Androjen direnci ve gonadotropin yapım anomalisi durumlarında testisin söz konusu inişi gerçekleşemez.

Son dönem çalışmalarda genitofemoral sinirin salgıladığı Kalsitonin gen ilişkili peptidin (CGRP) gubernakular göçte etkili olduğu ortaya konmuştur (9). Ayrıca epidermal büyüme etmeni ve desendinin de çeşitli aşamalarda testisin inişine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Buna karşın östrojen testisin inişine olumsuz yönde etkide bulunur. Epididimin testis inişindeki rolü konusunda çeşitli araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmasına karşın, inmemiş testis olgularında, epididimal birleşim anomalisi oranının %50'nin üzerinde olduğu bir gerçektir (10).

Testisin inişine katkıda bulunan etmenler:

- Gubernakulumun çekme etkisi,
- Gubernakulumun testis inişinde yol gösterici etkisi,
- Karın içi basıncın etkisi,
- Hormonal nedenlerle testis boyutunun değişmesidir.

### **1.1.2 Görülme Sıklığı**

İnmemiş testis sık görülen, doğumsal bir anomalidir. Görülme sıklığının doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisi vardır. 1500 gram ve altında doğan erkek

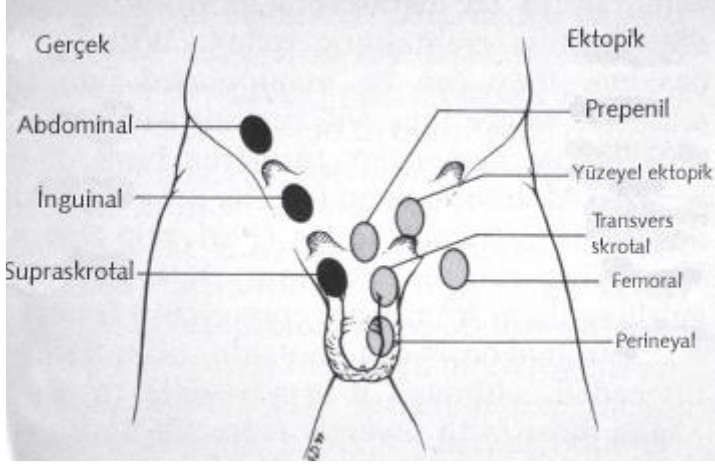
çocuklarda görülme sıklığı %60-70'leri bulur (11). Prematürlerde bu oran %45 iken, miadında doğanlarda %1'e kadar düşer. 1986 yılında İngiltere'de yapılan bir araştırmada bir yaşındaki erkek çocuklarda görülme sıklığı %1.58 olarak bulunmuştur (12).

### 1.1.3 Sınıflama

#### 1.1.3.1 Palpabl Testis

**Gerçek İnmemiş Testis:** Normal embriyolojik iniş yolu üzerinde kalıp, batın içi, inguinal kanal veya hemen dış inguinal halkanın çıkışında (preskrotal) bulunabilirler. Sıklıkla spermatik kordon kısalığı ve spermatik damarların retroperitoneal bölgede fiksasyonu söz konusudur. Bazı testisler internal inguinal halkadan içeri girip çıkarlar, bunlara "*peeping (gözetleyici)*" testis denir. Eksternal inguinal halkaya kadar inebilenlere ise "*gliding*" testis terimi kullanılır. Bu varyasyonlarda spermatik kord kısadır ve testis elle skrotuma çekilip serbest bırakıldığı anda hemen eski anormal pozisyonuna geri döner. Karıştırılmaması gereken bir diğer klinik durum da "*ascending*" testisidir. Daha önce skrotumda, inmiş pozisyonunda olduğu bilinirken, genellikle ilkökul çağında inguinal bölgede bulunan testisi ifade eder. Retraktif testislerin yaklaşık %2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Spermatik kordda bulunan bir fibröz katlantının, çocuk büyürken kordun uzamasına engel olup testisi yukarı çekmesiyle oluştuğu sanılmaktadır. Testisin geri yukarı çıkışı, iyatrojenik olarak bir kasık fitiği operasyonu sonrasında da görülebilir.

**Ektopik Testis:** Normal iniş yolundan saparak, ipsilateral hemiskrotumdan farklı bir yere yerleşen testisidir. En sık görülen lokalizasyonu; eksternal inguinal halka üstündeki Scarpa ve eksternal oblik fasya arasındaki Denis-Browne süperfisyal inguinal poştur. Daha az görülen tipleri; femoral, pubik, penopubik, penil ve perineal



**Şekil 1-** İnmemiş testiste yerleşim yerleri

ektopik testislerdir. Nadiren diğer skrotum veya inguinal kanala yerleşen tipine transvers testiküler ektopi adı verilir. Anterior abdominal duvar, mesane arkasında bildirilen olgular vardır (13). Testiküler ektopinin gubernakulumun bir segmentinin aşırı gelişip uzamasından veya skrotal giriş obstrüksiyonundan oluştuğu düşünülmektedir. Ektopik testis bulunduğu yere fibröz bantlarla yapıştığından, mutlaka cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

**Retraktil Testis:** Normal gelişimini tamamlayıp skrotuma inmesine rağmen, aşırı aktif kremaster refleksi nedeniyle zaman zaman inguinal bölgeye doğru çekilen testislerdir (14). Kremasterik refleksi, iki yaş üzerindeki bütün erkek çocuklarda mevcut olup, genitofemoral sinirin bir fonksiyonudur. Uyluk iç kısmının elle stimülasyonu ile ortaya çıkarılabilir. Retraktil testis normal boyuttadır ve elle rahatça skrotuma indirilebilir. Serbest bırakıldığında ise, en azından kısa bir süre skrotumda kalır. Hormonal veya cerrahi tedaviye gerek olmasa da puberteye kadar yakın izlem önerilir (15).

### 1.1.3.2 Nonpalpabl Testis

**İntraabdominal Testis:** İç inguinal halkanın kapalı ve açık olduğu iki tip mevcuttur. Kapalı halka tipinde gubernakulum ve prosesus vaginalis gelişmez ve genellikle Prune

- Belly sendromu ile birlikte olur. Açık halka tipinde ise testis damarlarının uzunluğu ve prosesus vaginalis boyutuna bağlı batin boşluğundan inguinal kanala girip çıkabilir.

**Atrofik Testis (vanishing-kaybolan):** Testiküler damarlar ve vas deferens mevcut olup testis gözlenmez. Etyolojide, genellikle üçüncü trimesterde oluşan intrauterin testiküler torsiyon sorumlu tutulur. Spermatik kord ucundaki artık dokuların mikroskopik incelemesi sonucu görülen hemosiderin ve kalsifikasyonlar testiküler infarktı desteklemektedir.

**Testiküler Agenezis:** Embriyonel hayatta gonadal kabartının şekillenememesi veya kan damarlarının gelişmemesi sonucu meydana gelir. Atrofik testisin aksine ipsilateral Müller kanal yapıları mevcuttur. Gerçek konjenital testis agenezisi çok nadirdir. İki taraflı olması ise dişi fenotipine yol açar.

**Bilateral Nonpalpabl Testis:** Kriptorşidizmde %10-25 bilateral palpe edilemeyen testis ve bunlarında %6'sında anorşia gözlenir. Karyotip, endokrin testler ve görüntüleme yöntemleri ile pseudohermaphroditism (46XX), adrenal hiperplazi veya diğer interseks anomalileri (46XY) belirlenmelidir. Tam virilizasyon yetersizliğinden normal virilizasyona kadar değişen bulgular gözlenebilir. Erkek genotipi belirlenince bilateral kriptorşidizmden ayırmak için endokrin testleri yapılmalıdır. FSH seviyesi doğumdan itibaren yüksek olabilirken LH seviyesi puberteye kadar yükselmeyebilir. HCG stimülasyonu sonrası anorşik çocuklarda testosteron seviyesinde artış gözlenmezken normal testisli çocuklarda yükselir. Stimülasyon testine cevap vermeyen ve yüksek FSH ile LH seviyesi olan bilateral nonpalpabl testiste yine de anorşi tanısının en son kanıtı cerrahi eksplorasyondur.

## **1.2 İnmemiş Testiste İnfertilite / Malignite Riski**

### **1.2.1 Germ Hücre Dejenerasyonu**

İntraabdominal testislerde germ hücre bulunmaz ve Leydig hücreleri hipoplaziktir. Kriptorşidik testislerdeki germ hücre sayısı hayatın ilk yılında

normaldir, fakat 2 yaşından sonra düşük seviyelere gelir ve erişkin dönemde infertilite ile sonuçlanır. Germ hücre aplazisi 1-2 yaşındaki normal çocuklarda sadece % 1 sıklıkta görülürken, kriptorşidizimli çocuklarda 2 yaşında % 20, 6 yaşında % 40, 10-11 yaşında ise % 45 oranında görülmektedir. Spermatogenez yokluğu konjenital değildir, fakat germ hücre dejenerasyonuna sekonder olduğu düşünülmektedir (16-18).

Son zamanlarda kriptorşik testislerde yapılan biyopsiler gonositlerin postnatal spermatogenik gelişimin ilk basamağını oluşturan tip A spermatogonyaya dönüşümünün yetersiz olduğunu doğrulamıştır (19-21). Gonositler başlangıçta bulunur fakat daha sonra dejenerasyona uğrayarak total germ hücre sayısında yetmezliğe neden olur (22). Her ne kadar tartışmalı olsa da bu dejenere hücreler daha sonra karsinoma in situ kaynağı olabilirler (22).

Germ hücre dejenerasyonuna neden olan ana faktör termal çevredir. Normalde testiküler sıcaklık vücut sıcaklığından daha düşüktür. Normal skrotal pozisyon (33 °C) ile karşılaştırıldığında intraabdominal testis daha sıcaktır (35-37 °C) (23). Son zamanlarda germ hücre dejenerasyonunun ısı stresine cevap olarak inter-nükleozomal fragmentasyon ile karakterize programlı hücre ölümü (apoptozis) aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (24-26). Bu süreçte ısı şok transkripsiyon faktörü 1 aktive olur ve erkek farelerde infertilite ile sonuçlanan primer spermatositlerin apoptozisini indükler (27).

### **1.2.2 İnfertilite**

Kriptorşidizmin erkek fertilitasını germ hücre dejenerasyonu ile etkilediği iyi bilinmektedir, fakat gerçek babalık durumu kadının fertilitası, yaşı gibi çeşitli diğer faktörlerden etkilenmektedir. Hormon düzeyleri ve semen kalitesinin fertilita potansiyeli üzerinde kısmen etkisi bulunmaktadır (28,29).

İnfertilitedeki önemli bir faktör kriptorşidizmin tek veya çift taraflı olmasıdır. Çocukluk çağında kriptorşidizm nedeniyle opere olan erişkinlerde yapılan araştırmalarda gerçek babalık oranlarının bilateral kriptorşidik erkeklerde (% 65.3)



unilateral kriporşidiklere (% 89.7) ve kontrol grubuna (% 93.2) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (30,31).

Bazı araştırmacılar özellikle unilateral kriporşidizmde sperm kalitesinin cerrahi sırasındaki yaşa ve ilk testis lokalizasyonundan bağımsız olduğunu ileri sürmektedir (32,33). Sertoli hücrelerinden salgılanan ve FSH sekresyonunu regüle eden inhibin B düzeylerinin düşük ve FSH seviyelerinin yüksek olması yüksek infertilite riski ile ilişkilidir (34). 2 yaşında orşiopeksi operasyonu geçiren unilateral kriporşidizimli erkeklerde erken cerrahi tedaviden fayda gördüğünü gösteren daha yüksek inhibin B ve düşük FSH düzeyleri tespit edilmiştir (35).

### **1.2.3 Kanser riski**

Kriporşidizm ile ilgili diğer bir önemli risk testis tümörüdür. Son zamanlarda bu riskin normalden 3-10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (36,37). Her ne kadar germ hücre dejenerasyonu ve testisteki displazinin maligniteye neden olduğu düşünülse de mekanizması hala oldukça tartışmalıdır (21,38).

Hem infertilite hem de kanser riski için ilk yaşta yapılan orşiopeksinin etkisinin araştırılması gerekmektedir. Son zamanlarda yayınlanan hemen hemen tüm makalelerde orşiopeksi sırasındaki ortalama yaş tavsiye edilenden daha fazla değildir ve konjenital/akkiz inmemiş testis ayırımı yapılmamıştır; bu da prognozu etkileyebilir. Konjenital ile akkiz kriporşidizm ve erken ile geç cerrahi arasındaki prognoz farkı belirlenmedikçe şu anda kullanılan tekniklerin daha öncekilere göre daha iyi veya kötü olduğunu belirlemek oldukça zordur.

İnmemiş testis nedeniyle meydana gelen bu olumsuz etkilerden dolayı en etkin ve standart tedavi yöntemi varsa ilgili herninin onarımı ile birlikte inguinal orşiopeksidir (39). Cerrahi müdahale için önerilen yaş, yıllar içinde giderek azalmış testislerin inmesinin başarısız olduğu miyadında doğmuş erkeklerde bugün için 12.aya, en geç 18 aya kadar yapılması gerekmektedir (15).

### 1.3. Cerrahi Teknikler

#### 1.3.1 Standart İnguinal Orşiopeksi

İnguinal orşiopeksi, öncelikle palpabl testislerde uygulanması gereken bir cerrahidir. Bazı testisler skrotumda ve retraktil olabilir, bu durumda operasyon yapılmamalı, sonlandırılmalıdır. Operasyonun temel prensipleri;

1. Testis ve spermatik kordun mobilize edilmesi
2. Eşlik eden inguinal herninin kord elemanlarından tamamen disseke edilmesi
3. Damarsal yapılara zarar vermeden spermatik kordun çevre dokulardan ve kremasterik liflerden serbestleştirilmesi
4. Testisin yerleştirileceği dartos poşunun oluşturulması
5. Testisin skrotuma indirilerek oluşturulan poşa yerleştirilmesi
6. Testisin skrotuma tespit edilmesi (opsiyonel)

Eğer gerçek endikasyon varsa operasyona transvers veya Poupart ligamanına paralel inguinal insizyonla başlanır. İnsizyonun ardından cilt altı, camper ve scarpa fasyaları elektrokoter veya makas ile geçilir. Testisin genellikle scarpa ile eksternal oblik fasya arasındaki superfisyal inguinal poşda (Denis-Browne poşu) yerleşimli olacağı unutulmamalıdır. Takiben eksternal oblik kas fasyası açılır ve spermatik kord izlenir. Burada ilioinguinal sinire hasar vermemek için sinir spermatik kord üzerinden sıyrılarak laterale alınmalıdır. Bu aşamada testis tunica vaginalisden tutularak etraf yapışıklıklardan ve gubernakuler bağlantısından künt ve keskin diseksiyonla ayrılır. Kordun inişine izin vermeyen damarsal yapılar, kremasterik lifler ve fibröz yapışıklıklar diseke edilir. Bu aşamada testisin skrotuma inişi için gerekli spermatik kord uzunluğu kontrol edilir. Tunica vaginalis açılmadan önce bazı

cerrahlar Fowler-Stephens yöntemi ihtiyacının değerlendirilmesini önermektedir. Ancak çoğu zaman bu yöntem gerektirmeden, radikal proksimal retroperitoneal diseksiyon yardımıyla bu testislerin hemen tamamı başarıyla skrotuma indirilebilmektedir.(40) Ardından, tunica vaginalis açılır ve kordun anteromedialinde bulunan herni kesesi lokalize edilir. Spermatik korddan internal inguinal halkaya kadar ayrılıp emilebilir suture ile bağlanır ve iç halkanın proksimaline doğru içeri itilir. Bu diseksiyon ile çoğunlukla testisin skrotuma inişini sağlayacak yeterli uzunluk elde edilir. Yine yeterli uzunluk elde edilmezse eksternal oblik fasya kesisi uzatılır ve retroperitoneal diseksiyon yapılır.

### **1.3.2 Skrotal Orşiopeksi (Bianchi Yöntemi)**

Skrotal orşiopeksi, 1989 yılında Bianchi ve Squire tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemin avantajları kısa ameliyat süresi, daha az postoperatif ağrı, daha az yara izi olarak ileri sürülmektedir. Bu yöntem için uygun en iyi testis seviyesi eksternal inguinal halka civarı veya testisin yüksek skrotal bölgede bulunmasıdır (41). Bu teknikte, skrotal cilt katlantısına paralel şekilde, skrotum üst sınırında yapılan insizyonla testis insizyon hattından dışarı alınır. Kremasterik lifler diseke edildikten sonra vasküler yapılar ve vaz deferens ortaya konur. Ardından processus vaginalis eksternal inguinal halka seviyesinde bağlanıp ayrılır. İnguinal kanal ön duvarının açılmasına gerek kalmadan, sadece ekstazyonla, çoğu olguda kanal içinde diseksiyon yapılabildiği, processus vaginalisin inguinal orşiopeksideki gibi bağlanıp ayrılabilirdiği, yeterli kord uzunluğu sağlanamadığında da rahatlıkla inguinal bölgeye ikinci bir insizyon yapılabileceği belirtilmiştir (42). Skrotal orşiopekside processus vaginalis eksternal inguinal ring seviyesinde bağlanabilir. Ancak bu teknikle ilgili en ciddi endişe, processus vaginalisin yeterince iyi diseke edilememesi ve yüksek bağlanamaması halinde herni ve hidrosel gelişmesi, proksimal yapışıklıkların iyi ayrılamaması durumunda da testisin ameliyattan sonra retrakte olması ihtimalidir (43). Testisin skrotuma başarılı şekilde yerleştirilmesi olguların %89,5-100'ünde mümkün olmuştur ve %0-10,5'inde klasik iki insizyonlu yöntem gerektirmiştir ( 41, 44). Günümüzde, geniş serilerdeki başarılı sonuçları göz önünde bulundurulduğunda,

skrotal orşiopeksinin düşük inguinal yerleşimli olgularda basit inguinal orşiopeksiye bir alternatif haline geldiği söylenebilir

### **1.3.3 Laparoskopik Orşiopeksi**

İntraabdominal testis olgularında genel olarak 3 laparoskopik girişim şekli mevcuttur. Bunlar primer tek seans orşiopeksi (damarları koruyarak), orşiektomi ve ilk aşamada spermatik damarların kliplendiği çift aşamalı Fowler-Stephens orşiopeksidir.

Laparoskopik orşiopeksi için, tanısal laparoskopi sonrası 2 adet 3 veya 5 mm'lik port, direkt görüş ile her iki yanda umblikus hizasının hemen altından, rektus kasının lateraline, midklavikular hat üzerine yerleştirilir. Periton, vaz deferens ve prosesus vaginalis distalinden ve spermatik damarların lateralinden insize edilir. Spermatik damarlar ve vaz deferens arasındaki peritoneal üçgenin korunması, testisin kollateral dolaşımının korunması için gereklidir. Vaz deferensin distalinden gubernakulum ayrılır ve testis mediale çekilerek spermatik damarlar yeterli uzunluğu sağlamak için diseke edilir. Yeterli diseksiyonun bir göstergesi de testisin kontralateral inguinal kanala kadar uzatılabilmesidir. Testis mobilizasyon sonrası, transinguinal yol ya da inferior epigastrik damarların medialinden ve oblitere umblikal arterin lateralinden yeni bir hiatustan (laparoskopik Prentiss manevrası) skrotuma indirilir (45). Subdartos poş oluşturulduktan sonra skrotumdan geçirilen bir klemp ya da skrotuma konulan bir port içinden grasper geçirilerek testis poşa yerleştirilir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi, eğer kord kısa ya da testis iç inguinal halkaya uzak ise (2-4 cm'in üzerinde) iki aşamalı Fowler-Stephens tekniği kullanılır (46). İlk aşamada, testiküler damarlar kliplenir. Başlangıçta testisin uzak mesafeden kliplenmesi önerilmiş ise de, Koff ve Sethi, testise yakın ligasyonun tercih edilebileceğini öne sürmüşler ve çalışmalar 2 yaklaşım arasında fark olmadığını göstermiştir (47). İkinci aşamada en az 6 aylık süre geçtikten sonra gerçekleştirilir ve laparoskopik olarak kollateral dolaşımının korunmasına dikkate edilerek testis

skrotuma indirilir. Bu bekleme periyodu, kollateral akımla vazal dolaşımın maksimum düzeye getirilebilmesi için gereklidir.

Eğer atrofik veya belirgin hipoplazik bir testis saptanırsa orşiektomi kararı alınır (48). Bu işlemde testiküler damarlar kliplendikten sonra kesilir. Testis port yerinden çıkarılır.

Eksplorasyon sırasında ‘nubbin’ olarak da adlandırılan küçük testis kalıntısı dokular saptanabilir. Bu kalıntı dokuların yaklaşık %10’unda, malign dejenerasyon potansiyeline sahip germ hücre elemanları saptanabilmektedir. Bu nedenle, ‘nubbin’lerin uzaklaştırılması, her ne kadar gerçek testis kanseri gelişme insidansı tam olarak bilinmese de, önerilmektedir (49. 50).

## **1.4 İnmemiş Testis Cerrahisinde Fiksasyon Yöntemleri**

### **1.4.1 Dartos Poş Fiksasyon**

Testis tamamen serbestlendikten sonra skrotuma yerleştirilmesi için inguinal insizyondan skrotuma doğru işaret ya da serçe parmak ile bir yol oluşturulur. Parmak yardımıyla skrotal cilt gergin tutulur ve transvers insizyonla dartos poşu oluşturulur. Poş oluşturulduktan sonra inguinal kanaldaki parmağın kılavuzluğunda klemple dartos delinerek inguinal bölgeye geçilir, testis dartos poşuna indirilir ve gereklilik halinde spermatik kordun her iki yanından birer sütür geçilerek testisin dartos poşundan kaçması önlenir

### **1.4.2 Transparankimal Fiksasyon**

Testis tamamen serbestlendikten sonra skrotuma yerleştirilmesi için inguinal insizyondan skrotuma doğru işaret ya da serçe parmak ile bir yol oluşturulur. Longitudinal / transvers skrotal insizyon yapılır ve katlar usulüne uygun geçilerek testise ulaşılır. İlk sütür tunika albugineanın medial tarafına yerleştirilir. İki lateral

sütür ise testisin üst ve alt pollerine tunika albugineadan geçecek şekilde yerleştirilir. Katlar usulüne uygun bir şekilde kapatılır.

### **1.4.3 Transepididimo-testiküler Fiksasyon**

Testis tamamen serbestlendikten sonra skrotuma yerleştirilmesi için inguinal insizyondan skrotuma doğru işaret ya da serçe parmak ile bir yol oluşturulur. Longitudinal / transvers skrotal insizyon yapılır ve katlar usulüne uygun geçilerek testise ulaşılır. Fiksasyon sütürü avasküler bir alan olan epididimo-testiküler bileşkeden geçilir. Katlar usulüne uygun bir şekilde kapatılır.

Orşiopeksi için optimal cerrahi teknik uzun zamandır tartışmalıdır. Bellinger ve ark. ile Dixon ve ark. yaptığı çalışmalarda subdartos poş fiksasyonunun en güvenilir yöntem olduğu bildirilmiştir (51,52). Yine aynı çalışmalarda transparankimal sütür fiksasyonun testiste ciddi bir inflamatuvar olayı tetiklediği, bunun sonucunda ise testiste abse formasyonlarının geliştiği ve spermatogenezin olumsuz bir şekilde etkilendiği saptanmıştır. Buna rağmen geleneksel olarak cerrahlar güvenilir bir fiksasyon uygulamak amacıyla dartos içerisine koydukları testisin parankiminden geçecek şekilde bir sütür materyali ile testisi fikse ederler. Bu durum ise uzun dönemde infertilite problemi ile ilgili tartışmalara yol açmaktadır. Coughlin ve ark.1998'de yaptığı çalışmada transparankimal fiksasyon sütürü kullanılan olgularda kontrollere göre infertilite riskinin 7.6 kat fazla olduğunu bildirmiştir (53).

## **2. AMAÇLAR**

1. Farklı testis fiksasyonu yöntemlerinin testis histolojisi ve spermatogenez üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması,
2. Testis parankimi yerine avasküler bir alan olan epididimo-testiküler bileşkeden sütür geçilerek yapılan orşiopeksinin testis histolojisi ve spermatogenez üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Deney protokolü Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvan Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmada 200–250 gr ağırlığında 8 haftalık 28 adet erişkin erkek Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Deney öncesi iki haftalık sürede laboratuvar koşullarına ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ , 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, 1 atmosfer basıncı) alıştıırılan denekler kuru kafeslerde barındırıldı. Beslenmelerinde standart sıçan yemi ve şehir şebeke suyu kullanıldı.

#### 3.1 Anestezi

Anestezi için 75 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazin intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. İşlemler esnasında steril koşullar her sıçanda sağlandı. Operasyon dahil bütün işlemleri ve takip süresi tamamlanan denekler genel anestezi altında sakrifiye edildi.

#### 3.2 Gruplar ve cerrahi işlemler

Toplam 28 adet Sprague-Dawley sıçan 4 adet gruba randomize edildi.

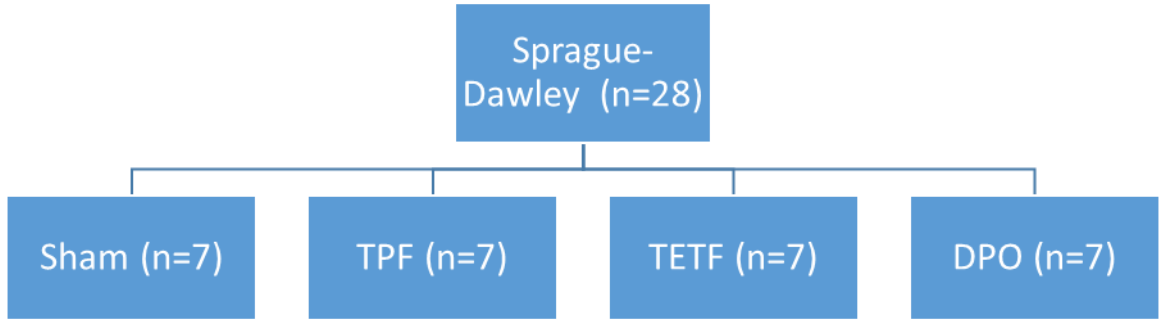
**Grup 1 (sham):** GAA, supin pozisyonda sıçanın uygun yöntemlerle cerrahi alana tespit edilmesi sonrasında sol testis midline skrotal insizyonla eksplore edilerek gubernaküler yapılardan ayrıştırıldı. Ardından herhangi bir işlem yapılmadan skrotum cildi 5.0 vicryl yardımı ile kapatılarak işleme son verildi.

**Grup 2 (transparankimal fiksasyon):** GAA, supin pozisyonda sıçanın uygun yöntemlerle cerrahi alana tespit edilmesi sonrasında sol testis midline skrotal insizyonla eksplore edilerek gubernaküler yapılardan ayrıştırıldı. Ardından sol testis parankiminden geçilerek skrotum cildine 5.0 vicryl ile tespit edildi (Resim 1). Skrotum cildi 5.0 vicryl ile kapatılarak işleme son verildi.

**Grup 3 (transepididimo-testiküler fiksasyon):** GAA, supin pozisyonda sıçanın uygun yöntemlerle cerrahi alana tespit edilmesi sonrasında sol testis midline skrotal

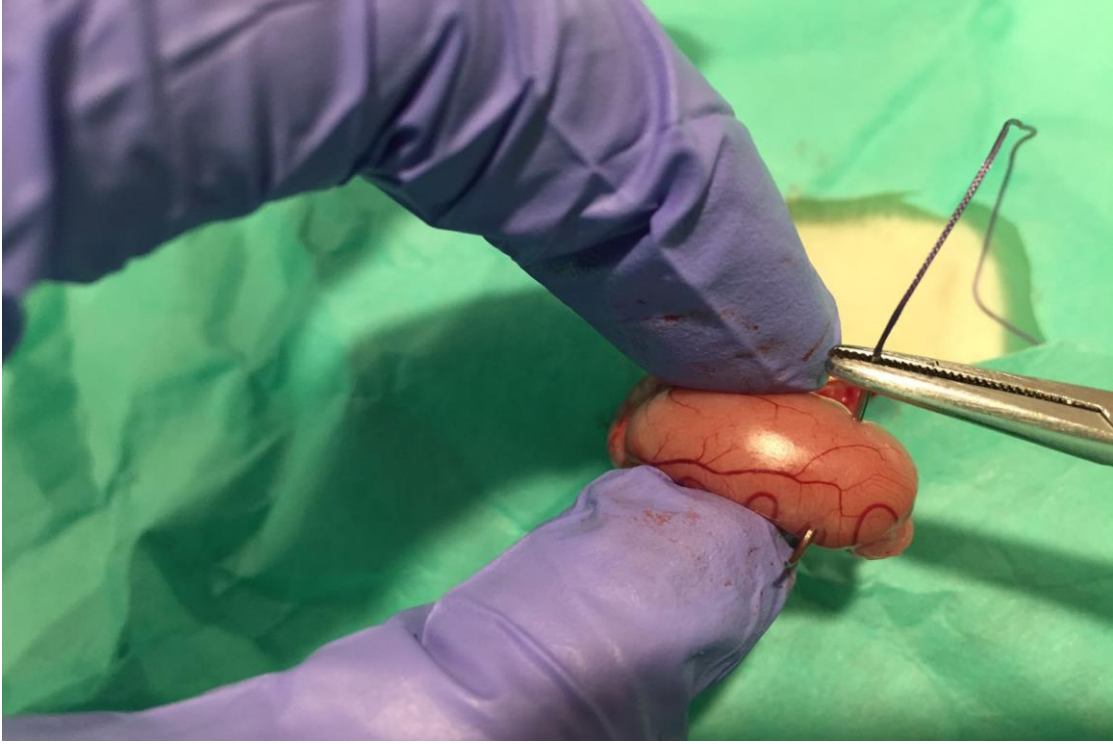
insizyonla eksplore edilerek gubernaküler yapılardan ayrıştırıldı. Ardından sol taraf epididimo-testiküler bileşmeden geçilerek skrotum cildine 5.0 vicryl ile tespit edildi (Resim 2). Skrotum cildi 5.0 vicryl ile kapatılarak işleme son verildi.

**Grup 4 (dartos poş fiksasyon):** GAA, supin pozisyonda sıçanın uygun yöntemlerle cerrahi alana tespit edilmesi sonrasında sol testis midline skrotal insizyonla eksplore edilerek gubernaküler yapılardan ayrıştırıldı. Ardından sol skrotumda dartos poşu oluşturuldu. Testis herhangi bir dikiş geçilmeden bu poşa yerleştirildi. Skrotum cildi 5.0 vicryl ile kapatılarak işleme son verildi.

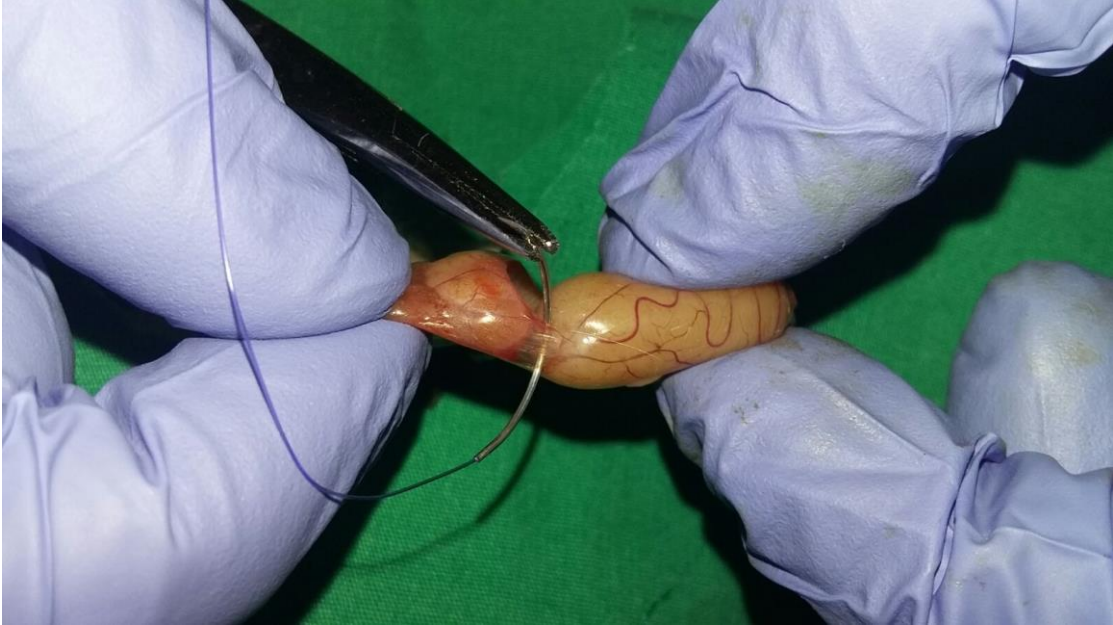


**Şekil 2.** Çalışma gruplarının şematik dağılımı.





**Resim 1-** Transparankimal fiksasyon yöntemi (TPF)



**Resim 2-** Trans epididimo-testiküler fiksasyon yöntemi (TETF)

### **3.3 Takip ve Sonlandırma**

Sıçanlar cerrahi işlem sonrasında 1 ay boyunca kafeslerine yerleştirildi. Laboratuvar koşullarında ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ , 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, 1 atmosfer basıncı) kuru kafeslerde barındırıldı. Beslenmelerinde standart sıçan yemi ve şehir şebeke suyu kullanıldı. 1 ay sonunda genel anestezi altında unilateral orşiektomi uygulandıktan sonra sakrifiye edildi.

### **3.4 Histopatolojik Değerlendirme**

Histolojik değerlendirme için dört farklı gruptan oluşan 28 adet orşiektomi materyali ikiye ayrılıp sütün geçilen kısımlar histopatolojik inceleme için ayrıldı. %10'luk formol ile fikse edildi. Testis ve epididimin ağırlıkları ve boyutları kaydedildi. Dokuların tamamı örneklendi. Bu dokular kasetlenerek Thermo marka kapalı sistem tam otomatik doku takip cihazına alındı. Doku takip işlemi tamamlandıktan sonra parafin bloklara gömüldü. Mikrotom ile  $3\mu\text{m}$  kalınlığında kesitler alındı. Tüm kesitler Hematoksilen-Eozin boyandı. Histopatolojik inceleme ışık mikroskobu ile tek patolog tarafından kör bir şekilde değerlendirildi.

Değerlendirmede sütün çevresi inflamasyon, spermatogenez, mikrolitiazis kriter olarak kullanıldı. İnflamasyon Dixon ve ark. çalışmasındaki sınıflamaya göre yok, hafif, orta, belirgin olarak 0-3 arasında derecelendirildi (52). Spermatogenez Johnsen skorlama sistemine göre yapıldı (54). On farklı alandaki seminifer tübül yapılarında Johnsen skoru verilerek ortalaması alındı. Mikrolithiazis; var ve yok olarak değerlendirildi.

### **3.5 Biyokimyasal Değerlendirme**

#### **3.5.1 Araştırma Parametreleri**

Alınan dokular; histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler için, eşit iki parçaya ayrıldı. Biyokimyasal incelemeler için alınan dokular laboratuvar koşullarında - 85°C’de saklandı.

#### **3.5.2 Doku Analizleri**

Deney sonunda; sıçanlardan alınan doku örnekleri tartılıp, 1/5 oranında soğuk %1,15 M KCl solüsyonu ile 14000 devirde 30 dakika homojenize edildi. Daha sonra +4 °C’de 10000 x g’de 30 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. Süpernatantlarda interlökin 1 beta, interlökin 6, tümör nekrozis faktör alfa ile total antioksidan kapasite ve total oksidan düzeyleri ölçüldü. Protein tayini Lowry yöntemine göre yapıldı (55). Analiz için 0.5 ml örnek (1/10 dilüe edilmiş) ile 0.5 ml alkali bakır ayıracı bir deney tüpüne kondu ve 10 dk oda ısısında bekletildi. Üzerine 2ml folin ayıracı kondu ve 30 dk 37 °C’de bekletildi. Absorbans köre karşı 660 nm’de okundu.

#### **3.5.3 Doku Total Antioksidan Kapasite (TAS) Analizleri**

Total antioksidan durum ölçümü Erel yöntemine göre yapıldı. Yöntemin prensipi, örnekteki antioksidanların, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz ABTS formuna indirgemesine dayanır (56). Standartlar, doku yerine 0 (standart 1) ve 1 (standart 2) milimolar Trolox ekivalan/ litre (mmol Trolox Eq/L) konsantrasyonlarındaki standart çözeltileri kullanılarak çalışıldı. İkinci ve ilk ölçümler arasındaki farktan absorbans değişimi ( $\Delta Abs$ ) hesaplandı. Dokulardaki TAS düzeyleri (mmol Trolox Eq/L) kitte belirtilen aşağıdaki formülle hesaplandı.

### 3.5.4 Doku Total Oksidan Kapasite (TOS) Analizleri

Total oksidan durum ölçümü Erel yöntemine göre yapıldı. Yöntemin prensipi, örnekteki oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonlara okside etmesine ve oluşan ferrik iyonların asidik ortamda kromojen madde ile renk oluşturması esasına dayanır (57). Standart, doku yerine 20 mikromolar hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ekivalan/litre (mmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L) içeren dilue standart çözeltisi kullanılarak çalışıldı. İkinci ve ilk ölçümler arasındaki farktan absorbans değişimi ( $\Delta$ Abs) hesaplandı. Dokulardaki TOS düzeyleri (mmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L) kitte belirtilen aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{TOS} = (\Delta\text{Abs serum}) / (\Delta\text{Abs standart}) \times 20$$

### 3.5.5 Oksidatif Stres İndeksi Hesaplama (OSİ)

TOS / TAS oranı OSİ olarak tanımlanmıştır. Hesaplama yapabilmek için TAS' ın birimi olan mmol Trolox equivalent/L,  $\mu$ mol Trolox equivalent/L'ye çevirildi ve hesaplama aşağıdaki formüle göre yapıldı (58).

$$\text{OSI} = [(\text{TOS}, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / (\text{TAS}, \mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100]$$

### 3.5.6 Doku Tümör Nekrozis Faktör Alfa, İnterlökin 1 Beta ve İnterlökin 6 Analizleri

Homojenize edilmiş doku örneklerinde İnterlökin 1 Beta (Eastbiopharm, Cat. No: CK-E30419), İnterlökin 6 (Eastbiopharm, Cat. No: CK-E30646) ve Tümör Nekrozis Faktör Alfa (Eastbiopharm, Cat. No: CK-E30635) ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak Thermo marka Varioskan Multireader'da ölçümü yapıldı.

## 3.6 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 programı kullanıldı. Sayısal değerler median (minimum-maksimum) şeklinde

ifade edildi. Tüm değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

##### 4.1 Histopatolojik Bulgular

Tüm gruplardaki testis ağırlıkları karşılaştırıldığı zaman istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p = 0.324$ ).

Spermatogenezin değerlendirildiği Johnsen skorlamasına bakıldığında sham grubunun hem TETF hem de DPO grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ( $p = 0.001$ ).

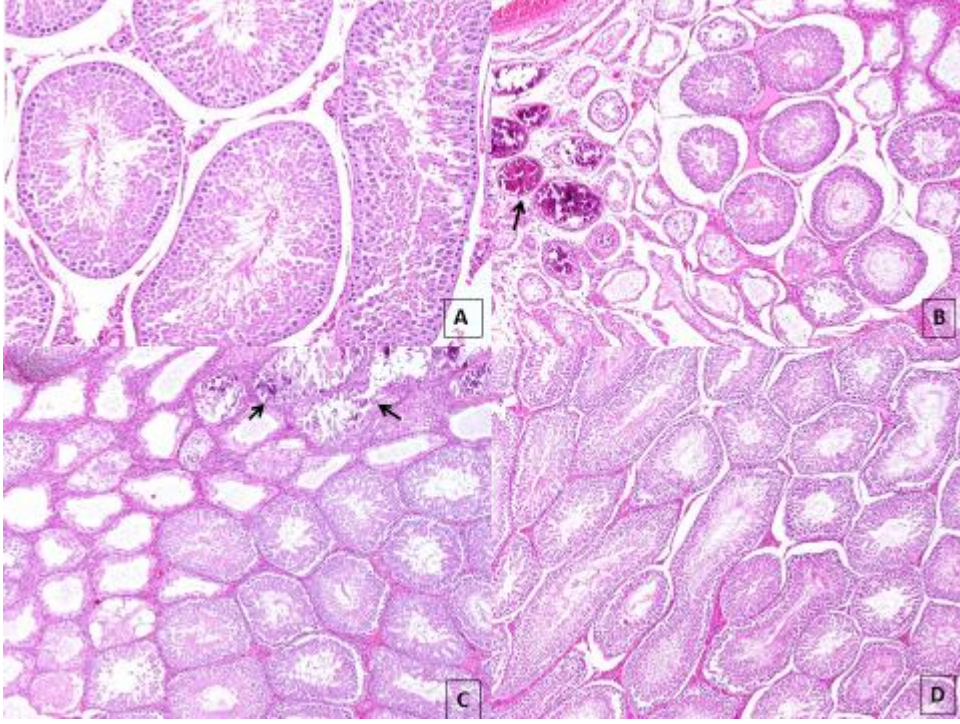
	SHAM	TPF	TETF	DPO	P
<b>N</b>	7	7	7	7	
<b>JOHNSEN</b>	9 (9-9)	8 (7-9)	6 (4-8)	7 (6-9)	0.001*
<b>ÇAP (cm)</b>	1.7 (1.6-2.2)	2 (2-2.3)	1.8 (1.5-2)	2.2 (2-2.5)	0.002*
<b>AĞIRLIK (gr)</b>	4 (3-5)	4 (3-4)	4 (2-4)	4 (4-6)	0.324

\*İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.005$

Johnsen değerlendirmesinde sham grubu ile TETF ve DPO grupları arasında;

Çap değerlendirmesinde DPO grubu ile sham ve TETF grupları arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur.

**Tablo 1-** Testis dokusunun histopatolojik incelemesinde çap, ağırlık ve Johnsen skoru parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması



**Resim 3-** A,D : Spermatogenezin izlendiği seminifer tübül yapıları,HEX100  
B,C : Seminifer tübül yapıları etrafında mikrolitiazis odakları(ok), HEX40  
(A- Sham B- TPF C- TETF D- DPO)

İnflamasyon belirteçleri bütün gruplarda benzer olarak saptandı ( $p = 0.632$ ). Histopatolojik değerlendirmelerde, sham grubunda hiçbir testiste inflamasyon bulgularına rastlanmazken, TPF grubunda 1 testiste (%14.2) orta derecede inflamasyon belirlendi. TETF grubunda 1 testiste (%14.2) orta ve 1 testiste (%14.2) de ağır derecede inflamasyon tespit edildi. DPO grubunda ise sadece 1 testiste (%14.2) orta derecede inflamasyon saptandı.

Mikrolitiazis değerlendirilmesine bakıldığında TPF grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda mikrolitiazis belirlendi ( $p = 0.046$ ). Sham grubunda hiçbir testiste mikrolitiazis saptanmazken, TPF grubunda 6 testiste (%85.7), TETF grubunda ise 2 testiste (%28.5) mikrolitiazis tanımlandı. Son olarak DPO grubunda 1 testiste (%14.2) mikrolitiazis saptandı.

## 4.2 Biyokimyasal Bulgular

Doku örneklerinden çalışılan inflamasyon belirteçlerinden IL-1B, IL-6 ve TNF- $\alpha$  sonuçlarına bakıldığında sham grubuna kıyasla TPF ve TETF gruplarında IL-1B değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi ( $p = 0.002$ ). IL-6 ölçümlerinde TPF grubunun değeri hem sham grubuna hem de DPO grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p = 0.001$ ). TNF- $\alpha$  değerlerine bakıldığında ise TPF ve DPO gruplarında sham grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ( $p = 0.008$ ).

	SHAM	TPF	TETF	DPO	p
<b>N</b>	7	7	7	7	
<b>IL-1B (pg/L)</b>	1432 (1325-1638)	1781 (1552-1993)	1755 (1464-1923)	1597 (1536-1739)	0,002*
<b>IL-6 (ng/L)</b>	370 (329-410)	497 (459-593)	445 (302-640)	405 (353-455)	0,001*
<b>TNF-<math>\alpha</math> (ng/L)</b>	539 (418-601)	663 (605-714)	654 (508-732)	649 (610-671)	0,008*

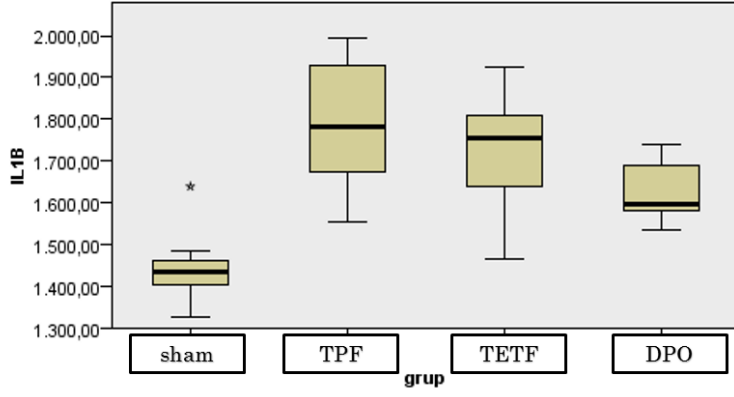
\*İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$

IL-1B değerlendirmesinde sham grubu ile TPF ve TETF grupları arasında;

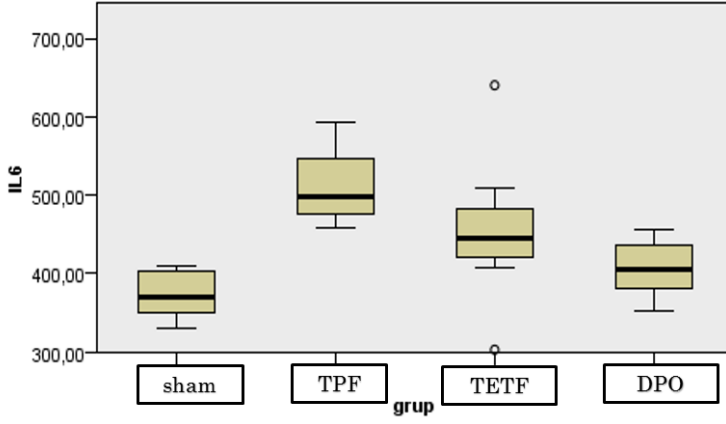
IL-6 değerlendirmesinde TPF grubu ile sham ve DPO grupları arasında;

TNF- $\alpha$  değerlendirmesinde sham grubu ile TPF ve DPO grupları arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur.

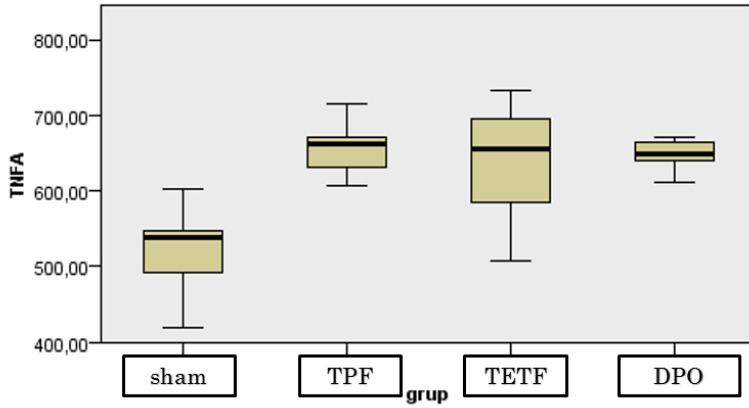
**Tablo 2-** Dokuda ELISA ile bakılan IL-1B, IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 3- IL-1B'nin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 4- IL-6'nin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 5- TNF-α'nın gruplara göre karşılaştırılması



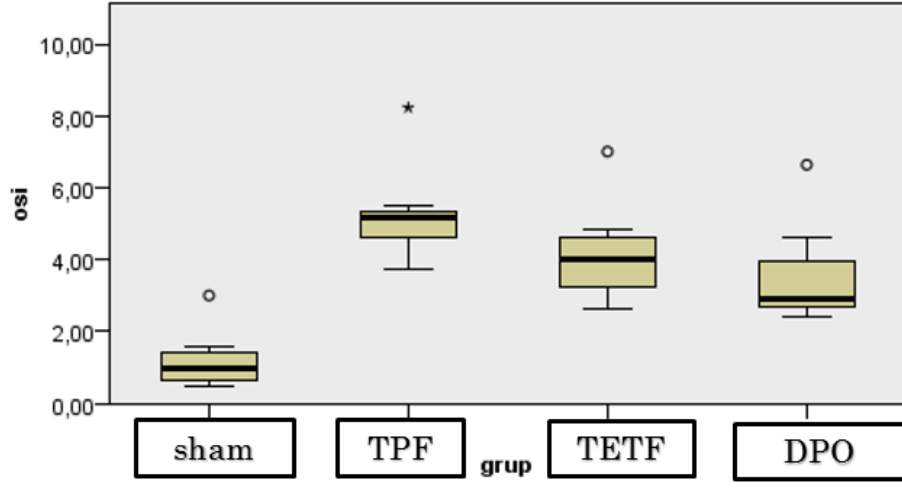
Gruplara göre TAS, TOS ve OSİ gibi oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında TAS ve TOS değerleri benzer olarak belirlendi (sırasıyla  $p = 0.487, 0.522$ ). OSİ değerlerinde sham grubu TPF ve TETF gruplarına göre anlamlı derecede düşük olarak saptandı ( $p = 0,001$ ).

	<b>SHAM</b>	<b>TPF</b>	<b>TETF</b>	<b>DPO</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	7	7	7	7	
<b>TAS (mmol Trolox Equiv/mg protein)</b>	0.28 (0.19-0.46)	0.24 (0.15-0.32)	0.26 (0.14-0.38)	0.25 (0.18-0.44)	0.487
<b>TOS (<math>\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protein}</math>)</b>	0.85 (0.54-1.68)	1.34 (0.77-1.75)	0.97 (0.68-1.54)	0.94 (0.48-2.06)	0,522
<b>OSİ (arbitrary units)</b>	0.95 (0.48-3)	5.1 (3.76-8.23)	4.02 (2.62-7)	2.91 (2.39-6.64)	0,001*

\*İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.005$

OSİ değerlendirmesinde sham grubu ile TPF ve TETF grupları arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur.

**Tablo 3-** Dokuda Erel yöntemi ile bakılan TAS, TOS ve OSİ değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 6- OSI'nin gruplara göre karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Testisin skrotuma tespit edilmesi gerek inmemiş testis cerrahisinde gerekse testis torsiyonunda cerrahinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Buradaki temel hedef testisin yukarı çıkmasının veya etrafında torsiyone olmasının engellenmesidir. Bu amaçla birçok farklı yöntem bildirilmiş olmasına rağmen optimal yöntemin ne olduğu konusunda literatürde tartışmalar sürmektedir (59). Bellinger ve Dixon'un ayrı zamanlarda yaptığı çalışmalarda en güvenilir orşiopeksi yönteminin dartos poş fiksasyonu olduğunu göstermişlerdir (51,52). En sık uygulanan yöntemler testisin parankiminden bir dikiş materyali yardımı ile geçilerek skrotum cildine tespit edilmesi veya subdartos poş oluşturularak testisin dartos fasyası altına yerleştirilmesidir (51,60). Bu işlem esnasında dikiş konulması veya konulmaması cerrahin tercihinine bağlıdır.

Testis fiksasyonunda dikiş materyallerinin kullanılması ile ilgili temel problem bu materyallerin testis histolojisi üzerine olumsuz etki gösterme potansiyeli olmasından kaynaklanmaktadır. Pul ve ark. yaptıkları çalışmada testis parankiminden geçilen farklı dikiş materyallerinin etkisini incelemişler ve buna göre abse formasyonu kromik sütürlerde %72.7, nylon sütürlerde %36.3, vicryl sütürlerde ise %18.1 olarak tespit edilmiştir (61). Öte yandan otolog fasya ile tespit edilenlerde ve dartos poşuna yerleştirilenlerde herhangi bir abse formasyonu izlenmemiştir. Bunun haricinde yine benzer oranlarda spermatogenezis üzerine olumsuz etkiler gösterilmiştir.

Bir başka çalışmada Şencan ve ark. ise testis fiksasyonunda fibrin glue, ipek sütür ve polipropilen sütürlerin prepubertal ratlarda testis parankimi üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlardır (59). Buna göre dikiş geçilmeden yapılan fibrin glue ile testisin skrotuma yapıştırma yönteminin daha az inflamasyona yol açtığı ve daha az seminifer tubul yapısını etkilediği gösterilmiştir. Yine Lotan ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada transfiksasyon orşiopeksisi ile dartos poş orşiopeksisinin spermatogenez ve testis histolojisi üzerine etkilerini araştırmışlar ve fikse edilen grupta hem testis ağırlığının azaldığını hem de testis histolojisinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (62).

Bu çalışmalar ve daha birçok çalışma, testis fiksasyonu esnasında dikiş konulmasının testise zarar verebileceği ve bu nedenle dikiş konulmadan dartos poş oluşturulmasının daha uygun olacağı yönünde görüş bildirmişlerdir. Ancak tüm bu deneysel çalışmalara rağmen, cerrahi güvenliği sağlamak amacı ile halen klinisyenlerin bir çoğu uyguladıkları cerrahi yöntemden bağımsız olarak testise bir tespit dikişi koymaya devam etmektedirler (63-65).

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmeye bakıldığı zaman literatürle uyumlu olmayacak şekilde testisin ağırlığı tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Testis çapı değerlendirilmesinde DPO grubu beklenen şekilde TETF grubuna göre anlamlı derecede büyük bulunsada sham grubuna göre büyük bulunması beklenen bir sonuç değildir. Mikrolitiazis ve inflamasyon sonuçlarına bakıldığında inflamasyon değerlendirilmesinde TETF grubunda 1 testiste (%14.2) hafif derecede 1 testiste de (%14.2) orta derecede inflamasyon saptandı. DPO ve TPF gruplarında sadece 1 testiste (%14.2) inflamasyon tespit edildi. Sham grubunda ise hiçbir testiste inflamasyon saptanmadı. Mikrolitiazis değerlendirilmesinde sham grubunda hiçbir testiste mikrolitiazis yok iken DPO grubunda 1 testiste (%14.2), TETF grubunda 2 testiste (%28.5), TPF grubunda ise 6 testiste (%85.7) mikrolitiazis saptandı. Spermatogenez değerlendirmesinde sham grubunun hem TETF hem de DPO grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı fakat TPF ile arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tüm bu histopatolojik sonuçlara bakıldığı zaman öne sürdüğümüz TETF grubu histopatolojik değerlerinin bir kısmı TPF grubu değerlerine göre daha iyi olsa da belirgin istatistiksel bir fark saptanmadı. Sadece mikrolitiazis değerlendirmesinde beklenildiği gibi sham grubunda mikrolitiazis saptanmamış olup sütür fiksasyonu yapılan gruplarda mikrolitiazis daha fazla saptandı. TETF grubunda ise öne sürdüğümüz şekilde TPF grubuna göre daha az testiste mikrolitiazis görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bellinger ve ark.yaptığı çalışmada fiksasyon için tunika albuginadan geçerek atılan parankim sütünün meydana getirdiği histolojik değişiklikler incelenmiş ve sütüre bağlı ciddi inflamatuvar reaksiyon geliştiği belirtilmiştir (51). Biz de çalışmamızda dokuda IL-1B, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini inceleyerek inflamasyonun biyokimyasal olarak değerlendirilmesini amaçladık. Sham grubuna kıyasla TPF ve TETF gruplarında IL-1B değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edilirken, IL-6 için TPF grubunun değeri hem sham grubuna hem de DPO grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Yine TNF- $\alpha$  için değerlendirildiğinde sham grubuna kıyasla hem TPF grubunda hem de DPO grubunda yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürdeki histopatolojik inflamasyon değerlendirmelerine paralel olarak sütür materyalinin inflamasyonu ciddi olarak tetiklediğini biyokimyasal olarak da gösteriyor. Ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemekle birlikte öngördüğümüz gibi TPF grubunun inflamasyon değerleri TETF grubuna göre artmış olarak gözlenmektedir (Tablo 2).

İntratestiküler arter anatomisine yönelik yapılan temel çalışmalarda testis parankim hasarının testiste yerleştirilen sütüre bağlı olduğu belirtilmiştir (66). Tunika albugineadan geçilen sütünün subkapsuler end arterlere zarar verdiği gösterilmiştir (67). Bu damarların yüzeysel konumu onları istenmeyen zararlara karşı savunmasız hale getirir. Bu nedenle orşiopeksi operasyonu olan kriptorşid kişiler arasında testisküler sütünün infertilitenin güçlü bir bağımsız belirleyicisi olarak kabul edilir (35,68).

Sütüre bağlı meydana gelen testis hasarı sonucunda ortaya çıkan, birçok dejeneratif etkileri olduğu bilinen reaktif oksijen türlerinin erkek infertilitesinde de rol oynadığı bilinmektedir (69). Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinin değerlendirilmesi dokudaki hipoksi mevcudiyetinin güvenilir bir göstergesidir (70). Oksidatif stres ve sonuç doku hasarı hücre ölümünün özellikleridir (71). Artan bu reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılması doku hasarının belirlenmesinde kritik bir önem arz eder. Oksijen metabolizmasında ortaya çıkan ara indirgenme ürünleri düzeyleri enzimatik (süperoksit dismutaz = SOD, glutatyon peroksidaz = GPx) ve enzimatik olmayan birçok mekanizma ile kontrol edilir (70).

Sürer ve ark. prepubertal ratlarda uyguladıkları testis fiksasyon modelinde oksidatif stres parametrelerini değerlendirmişlerdir (72). Sütür fiksasyonu yapılan ve yapılmayan karşı testiste reaktif oksijen ürünü olan MDA (malondialdehit) ve NO (nitrik oksit) düzeylerinin anlamlı derecede arttığını, enzimatik anti-oksidatif defans sisteminden SOD ve GPx'in anlamlı derecede azaldığını tespit etmiş ve bu sonuçların testisteki bozulmanın açıkça sütür fiksasyonu ile ilgili olduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda sütür fiksasyonuna bağlı gelişen oksidatif stres değerlendirmesi için yeni çalışmalarda da kullanılan total oksidan (TOS), total antioksidan (TAS) kapasitelerini ve TOS/TAS oranı olan oksidatif stres indeksini (OSİ) kullandık (73). Sonuçlarımıza göre tüm gruplar arasında TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı fakat OSİ değerlerinde sham grubu, TPF ve TETF gruplarına göre anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 3). Bu sonuç literatür ile paralel olarak sütür fiksasyonu yapılan gruplarda oksidatif stresin dolayısıyla doku hasarının daha fazla olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte TPF grubundaki ile TETF grubundaki oksidatif stres değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da öngördüğümüz gibi TPF grubundaki oksidatif stres değerleri TETF grubuna göre daha yüksek bulundu (Tablo 3).

## **6. SONUÇLAR**

Çalışmanın bulguları doğrultusunda testisin sütür ile parankime fiksasyonunun testiste ciddi histopatolojik ve biyokimyasal hasara yol açtığı saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak dartos poş fiksasyonunun en güvenilir fiksasyon yöntemi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TETF yöntemi uygulanan testislerdeki biyokimyasal parametrelerin TPF yöntemi uygulananlara göre daha olumlu bulunması bu yöntemin testis hasarı açısından daha güvenilir olabileceğini göstermektedir. Bu deneysel çalışmanın sonuçları gözönüne alınarak yapılacak klinik çalışmalar, en uygun testis fiksasyonu yöntemi belirlenmesi için daha net bilgiler ortaya çıkaracaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993 Jul;92(1):44-9
2. Hack WW, Sijstermans K, van der Voort-Doedens LM, Meijer RW, Heij HA, Delemarre-van de Waal HA, Pierik FH. *Ned Tijdschr Geneeskd*. Undescended testis: current views and advice for treatment. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008 Feb 2;152(5):246-52
3. Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child* 2013; 98(1): 20-6.
4. Kollin C, et al. Cryptorchidism: a clinical perspective. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014. 11 Suppl 2: p. 240-50.
5. Sinclair AH: The cloning of SRY. Watchel S(ed) *molecular genetics of sex determination*. Academic Press London 1994; 23-40.
6. Hutson JM: Undescended testis, torsion and varicocele. O'Neill J. et al (eds): *Pediatric Surgery* St. Louis, Missouri. Mosby-Year Book 1998; 1087-1109.
7. Frey HL, Raijfer J: role of the gubernaculum and intraabdominal pressure in the process of testicular descent. *J Urol* 1984;131:574-578.
8. Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev* 1993;14:152-164.
9. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF: Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *End Rev* 1997;18(2):259-280.
10. Wallen EM, Shortliffe LM: Undescendent testis and testicular tumors. Ashcraft KW et al (eds): *Pediatric surgery*. W.B. Saunders comp. 3rd edit. Philadelphia 2000; 663-673.
11. Fonkalsrud EW, Mengel W: *The undescendent testis*, Year book medical publishers. Chicago, 1981; 42-45.

12. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group: Boys with late descending testes: the source of patients with retractile testes undergoing orchidopexy. *BMJ* 1986; 293:789.
13. Rao PL, Gupta V, Kumar V. Anterior abdominal wall--an unusual site for ectopic testis. *Pediatr Surg Int* 2005 Aug;21(8):687-8. Epub 2005 Oct 13.
14. Caesar RE, Kaplan GW. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. *J Urol* 1994 Aug;152(2 Pt 2):779-80.
15. S. Tekgül, H.S. Dogan, E. Erdem, P. Hoebeke, R. Kocvara, J.M. Nijman, C. Radmayr, M.S. Silay, R. Stein, S. Undre. Guidelines on pediatric urology. *European association of urology* 2015;11.
16. Mengel W, Hienz HA, Sippe WG, et al. Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. *J Pediatr Surg* 1974; 9: 445-50.
17. Hadziselimovic F, Herzog B, Seguchi H. Surgical correction of cryptorchism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigations. *J Pediatr Surg* 1975; 10: 19-26.
18. Hadziselimovic F. Fertility and cryptorchidism. *Am J Dis Child* 1985; 139: 963-4.
19. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, et al. Postnatal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. *J Urol* 1989; 142: 546-8.
20. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, et al. Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. *J Urol* 1991; 146: 624-6.
21. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, et al. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (Suppl. 2): S11-4.
22. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, et al. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of alt types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 1987; 10: 19- 28.



23. Mieuisset R, Fouda PJ, Vaysse P, et al. Increase in testicular temperature in case of cryptorchidism in boys. *Fertil Steril* 1993; 59: 1319-21.
24. Tapanainen JS, Tilly JL, Vihko KK, et al. Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 643-50.
25. Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, et al. Apoptosis in testis germ cells: developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. *Endocrinology* 1995; 136: 5-12.
26. Mieuisset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl* 1995; 18: 169-84.
27. Nakai A, Suzuki M, Tanabe M. Arrest of spermatogenesis in mice expressing an active heat shock transcription factor 1. *EMBO J* 2000; 19: 1545-54.
28. Lee PA. Fertility in cryptorchidism. Does treatment make a difference? *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 479-90.
29. Puri P, O'Donnell B. Semen analysis of patients who had orchidopexy at or after seven years of age. *Lancet* 1988; 2: 1051-2.
30. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res* 2001; 55: 28-32.
31. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, et al. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 260-3.
32. Taskinen S, Hovatta O, Wikstrom S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. *J Urol* 1996; 156: 82-4.
33. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001; 55: 249-53.

34. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. Inhibin B: comparison with indexes of fertility among formerly cryptorchid and control men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jun;86(6):2576-84.
35. Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA. Age at unilateral orchiopexy. Effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol* 1999;162:986—8.
36. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ* 1994; 308: 1393-9.
37. Carmona Campos E, Regueiro Lopez JC, Prieto Castro R, et al. Cryptorchism and testicular cancer. *Actas Urol Esp* 2000; 24: 49-51.
38. Haughey BP, Graham S, Brasure J, et al. The epidemiology of testicular cancer in upstate New York. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 25-36.
39. The anatomical approach to inguinal orchiopexy. Hutcheson JC, Cooper CS, Snyder HM 3rd. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1702-4.
40. Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW, Smith GH, Zderic SA, Canning DA, et al. *J Urol* 1998;159:1340-3.
41. Dayanç M, Kibar Y, Tahmaz L, Yildirim I, Peker AF. Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. Scrotal incision orchiopexy for undescended testis. *Urology* 2004;64:1216-8.
42. Thorup J, Haugen S, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Nordenskjöld A, et al. Surgical treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:631-7.
43. Bianchi A and Squire BR. Trans-scrotal orchidopexy: orchidopexy revised. *Pediatr Surg Int* 1989;4:189.
44. Bassel YS, Scherz HC, Kirsch AJ. Scrotal incision orchiopexy for undescended testes with or without a patent processus vaginalis. *J Urol* 2007;177:1516-8.

45. Burgu B, Baker LA, Docimo SG. Cryptorchidism. Saunders, Elsevier, 2010; p. 563-76.
46. Agrawal A, Joshi M, Mishra P, Gupta R, Sanghvi B, Parelkar S. Laparoscopic Stephen-Fowler stage procedure: appropriate management for high intra-abdominal testes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20:183-5.
47. Koff SA, Sethi PS. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. *J Urol*. 1996;156:799-803.
48. Dhanani NN, Cornelius D, Gunes A, Ritchey ML. Successful outpatient management of the nonpalpable intra-abdominal testis with staged Fowler-Stephens orchiopexy. *J Urol* 2004;172:2399-401.
49. Grady RW, Mitchell ME, Carr MC. Laparoscopic and histologic evaluation of the inguinal vanishing testis. *Urology* 1998;52:866-9.
50. De Luna AM, Ortenberg J, Craver RD. Exploration for testicular remnants: Implications of residual seminiferous tubules and crossed testicular ectopia. *J Urol* 2003;169:1486-9.
51. Bellinger MF, Abromowitz H, Brantley S, Marshall G. Orchiopexy: an experimental study of the effect of surgical technique on testicular histology. *J Urol* 1989;142:553-5.
52. Dixon TK, Ritchey ML, Boykin W, Harper B, Zeidman E, Thompson IM. Transparenchymal suture fixation and testicular histology in a prepubertal rat model. *J Urol* 1993;149:1116-8.
53. Coughlin MT et al. Testicular suture: a significant risk factor for infertility among formerly cryptorchid men. *J Pediatr Surg* 33: 1790-1793, 1998.
54. Johnsen SG. Testicular biopsy score count--a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1(1):2-25.
55. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1):265-75.

56. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry* 2005; 47(5): 119– 29.
57. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research* 2005; 23: 49–54.
58. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int* 2005;47: 635–9
59. Şencan A, Genç A, Günşar C, Dağlar Z, Yılmaz O, Ulukuş C, Ozer E, Taneli C, Mir E. Testis fixation in prepubertal rats: fibrin glue versus transparenchymal sutures reduces testicular damage. *Eur J Pediatr Surg* 2004 Jun;14(3):193-7.
60. Morse TS, Hollabaugh RS. The "window" orchiopexy for prevention of testicular torsion. *J. Pediatr Surg.* 1977 Apr;12(2):237-40.
61. Pul M, Pul N, Yildiz K, Ozgür GK, Gürses N, Ercin C, Köksal I. Comparison of the Effects of Surgical and Autologous Fascial Suture Materials on Testicular Histology in Rats Subjected to Orchiopexy. *Int Urol Nephrol* 1991;23(2):169-75.
62. Lotan G, Golan R, Efrati Y, Vigodner M, Lewin LM, Shochat L, Klin B. An experimental study of the effect of two distinct surgical techniques of orchiopexy on spermatogenesis and testicular damage in cryptorchid testes. *Fertil Steril* 2005 Sep;84(3):749-55.
63. Chingwundoh FI. Acute testicular torsion following testicular fixation. *Br J Urol* 1995 Aug;76(2):268.
64. Rasmussen JS. Contralateral testicular torsion after previous unilateral orchidopexy for undescended testis. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:513–514.
65. Tawil EA, Gregory JG. Torsion of the contralateral testis 5 years after orchidopexy. *J Urol* 1984 Oct;132(4):766-7.
66. Jarow JP. Intratesticular arterial anatomy. *J Androl* 1990 May-Jun;11(3):255-9.

67. Smith JA. Biopsy and the testicular artery of the horse. *Equine Vet J* 1974 Apr;6(2):81-3.
68. Jarow JP. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. *J Urol* 1991 Apr;145(4):777-9.
69. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996 Dec;48(6):835-50.
70. Mates JM, Gomes IN, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999 Nov;32(8):595-603.
71. Aydin A, Orhan H, et al. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2001 Feb;34(1):65-70.
72. Surer I, Demirbag S, Ozturk H, Cetinkursun S, Oğus E, Surer H. Effects of testicular fixation on oxidative stress-related parameters in prepubertal rat testis. *Arch Androl.* 2006 Jan-Feb;52(1):71-8
73. Yuluğ E, Türedi S, Karagüzel E, Kutlu O, Menteşe A, Alver A. The short term effects of resveratrol on ischemia-reperfusion injury in rat testis. *J Pediatr Surg.* 2014 Mar;49(3):484-9.