

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL TESTİKÜLER ATROFİDE ORŞİEKTOMİNİN FERTİLİTEYE**  
**ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Meşfika LOĞOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2014**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL TESTİKÜLER ATROFİDE ORŞİEKTOMİNİN FERTİLİTEYE**  
**ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Meşfika LOĞOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Müslim YURTÇU**

**KONYA, 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarıma, bu çalışma süresince desteklerinden dolayı Prof.Dr. Salim Güngör, Prof.Dr. Tahir Kemal Şahin ve Doç.Dr. Aysun Toker'e teşekkür ederim. Ayrıca asistanlık eğitim sürecimde her türlü destekleri, hoşgörülerini için eşime, kızıma, anne ve babama çok teşekkür ederim.

Ocak-2014

Dr. Meşfika Loğoğlu

**ÖZET**  
**DENEYSEL TESTİKÜLER ATROFİDE ORŞİEKTOMİNİN FERTİLİTEYE**  
**ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**  
**DR.MEŞFİKA LOĞOĞLU**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**KONYA 2014**

**Amaç**

Bu çalışmanın amacı, puberte öncesi testis atrofisi oluşan erkeklerde orşiektominin fertilitte üzerine olumlu ya da olumsuz etkisini araştırmak; araştırmanın sonucuna göre, atrofik testis tespit edilen erkeklerde fertilitte açısından cerrahinin gerekli olup olmayacağına karar vermektir.

**Yöntem**

Çalışmamızda 18 adet prepubertal, 6 adet pubertal Wistar erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol, atrofi ve orşiektomi olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (K), 6 adet pubertal sıçandan oluştu. Herbir sıçan 5' er adet dişi ile 6 gün çiftleştirildi. Atrofi grubunda (A) 720° sol testis torsiyonu oluşturuldu. Yaklaşık 40 gün sonra atrofi oluştuğu tespit edildi. Orşiektomi grubunda (O) da 720° sol testis torsiyonu oluşturuldu. Atrofi oluştuktan sonra sol orşiektomi yapıldı. İyileşme sürecinden sonra herbir sıçan 5' er adet dişi ile 6 gün çiftleştirildi. Bütün gruplarda çiftleşme işlemi sonrası, yüksek doz anestezi madde verilip ratlara bilateral orşiektomi uygulandı. Histopatolojik inceleme ile Johnson skorları (JS) belirlendi. İntrakardiyak kan alınarak inhibin B (İB) seviyesine bakıldı. Ayrıca fertilitenin değerlendirilmesi için gebelik tespiti yapıldı. Atrofik testis dokusu ipsilateral, sağ testis kontralateral olarak adlandırıldı.

**Bulgular**

Doku JS'ları açısından ipsilateral testisler incelendiğinde, K grubu ile O grubu (P=0,000); K grubu ile A grubu (P=0,000) arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi. O grubu ile A grubu ipsilateral testis dokuları JS'ları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (P=0,654). Kontralateral testis dokusu JS'ları arasında ise, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (P=0,372). Serum İB değerleri açısından, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (P=0,243). Fertilitte yüzdeleri incelendiğinde, K grubu ile O grubu (P=0,015); K grubu ile A grubu (P=0,015) arasında anlamlı farkın olduğu tespit edildi. Ayrıca O grubu ile A grubu arasında, fertilitte yüzdeleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi (P=1,000).

## **Sonuç**

Bu bulgulara göre inhibin B, JS ve fertilite parametreleri incelendiğinde atrofi ve orşiektomi grupları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Çalışmamız deneysel bir çalışma olmasına rağmen, prepubertal dönemdeki çocuklarda çeşitli nedenlerle oluşabilecek testis atrofisinin; fertilite üzerine olumsuz etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Atrofik testis dokusuna yapılacak orşiektominin anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandığından cerrahi işlemlerin yapılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

## **Anahtar Kelimeler**

Atrofi; İnhibin B; Fertilite

**Destekleyen Kuruluş:** Necmettin Erbakan Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü. Proje No: 121518021

**ABSTRACT**  
**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ORCHIECTOMY TO FERTILITY IN**  
**EXPERIMENTAL TESTICULAR ATROPHY**

**DR.MEŞFİKA LOĞOĞLU**

**DISSERTATION**

**KONYA 2014**

**Aim**

The aim of this study is to analyse the positive or negative effects of orchietomy over fertility among males who have pre-puberty testis atrophy and according to the result of the study to decide whether the surgery is necessary or not in the sense of fertility among males who have atrophy of testis.

**Method**

In this study, six pubertal and eighteen prepubertal Wistar male rats have been used. The rats have been divided into three groups as the control group, the atrophy group and orchietomy group. The control group (K) included six pubertal rats. Each rat has been mated with five female rats for six days. In the atrophy group (A), 720<sup>0</sup> left testis torsion has been formed. Almost forty days later, it has been confirmed that there was atrophy. In the orchietomy group (O), 720<sup>0</sup> left testis torsion has been formed, too. After the formation of atrophy, left orchietomy was applied. At the end of the healing process, each rat has been mated with five female rats for six days. In all three groups, after the mating process, bilateral orchietomy has been performed on rats by giving them high dose anaesthetics. Through histopathological examinations Johnson scores (JS) were determined. By drawing intracardiac blood, inhibin B levels (IB) were examined. Besides, in order to evaluate the fertility, rats had a pregnancy test. The atrophic testis tissue was named as ipsilateral and right testis was named as contralateral.

**Findings**

When we examine the ipsilateral testis from the point of tissue JSs, it has been found out that there has been a meaningful difference among group K and group O (P=0,000); group K and group A (P=0,000). It has been confirmed that there has not been a meaningful difference in ipsilateral testis tissue JSs among group O and group A (P=0,654). And from the point of contralateral testis tissue JSs, it has been identified that there has not been a meaningful difference among groups (P=0,372). In serum IB levels, it has been found out that there has not been a meaningful difference among groups (P=0,243). When we

examine the fertility percentages, it has been confirmed that there has been a meaningful difference among group K and group O ( $P=0,015$ ); group K and group A ( $P=0,015$ ). Besides, from the point of fertility percentages, it has been determined that there has not been a meaningful difference among group O and group A ( $P=1,000$ ).

### **Results**

According to these findings; when inhibin B, JS and fertility parameters are examined, it can be seen that, there has not been a meaningful difference between atrophy and orchiectomy groups. In light of this information, even though our study has been an experimental one, it has been concluded that, there has not been a negative effect of testis atrophy which may occur due to various reasons among pre-pubertal children over fertility. As it is confirmed that the orchiectomy which is performed in atrophic testis tissue does not have a meaningful effect, we are in the opinion of not performing surgical operations.

### **Key words**

Atrophy; Inhibin B; Fertility



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
GRAFİK DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Testis histolojisi.....	2
2.2. Testis atrofisi.....	3
2.3. Karşı taraf testisin durumu.....	6
2.4. İnhibin B.....	8
2.5. Tübüler biopsi skorları.....	9
3. MATERYAL METOD.....	11
3.1. Denekler.....	11
3.2. Gruplar.....	11
3.3. Cerrahi işlem.....	12
3.4. Histopatolojik değerlendirme.....	16
3.5. Biyokimyasal değerlendirme.....	16
3.6. İstatistiksel değerlendirme.....	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Histopatolojik bulgular.....	18
4.1.1. Jonhsen skoru şekilleri.....	22
4.2. Biyokimyasal bulgular.....	24
4.3. Fertilite bulguları.....	27
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1	Testis torsiyon süresi-canlılık arasındaki ilişki
Tablo 2	Johnsen Skorlaması
Tablo 3	Grup 1 doku JS sonuçları
Tablo 4	Grup 2 doku JS sonuçları
Tablo 5	Grup 3 doku JS sonuçları
Tablo 6	İpsilateral testis JS ortalama sonuçları
Tablo 7	Kontralateral testis JS ortalama sonuçları
Tablo 8	Grup 1 serum İnhibin B sonuçları
Tablo 9	Grup 2 serum İnhibin B sonuçları
Tablo 10	Grup 3 serum İnhibin B sonuçları
Tablo 11	Serum İnhibin B ortalama değer sonuçları
Tablo 12	Grup 1 fertilité sonuçları
Tablo 13	Grup 2 fertilité sonuçları
Tablo 14	Grup 3 fertilité sonuçları
Tablo 15	Fertilité sonuçları ortalama değerleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1,2. Wistar erkek rat

Şekil 3. Sıçana supin pozisyon verildi. Sol inguinokrotal bölge temizliği yapıldı

Şekil 4. 2 cm. lik inguinokrotal cilt kesisi yapıldı

Şekil 5. F. Spermatikusa ulaşıldı.

Şekil 6. Saat yönünde 720<sup>0</sup> ekstravajinal torsiyon uygulandı

Şekil 7. Torsiyone testisin skrotuma tespiti

Şekil 8. Skrotal cilt kapatılışı

Şekil 9. Orşiektomi öncesi skrotal temizlik

Şekil 10. Skrotal cilt kesisi

Şekil 11. Atrofik testisin ortaya konuluşu

Şekil 12. Sağ normal testis

Şekil 13. Sol atrofik testis ve sağ normal testis görünümü

Şekil 14. Skrotal cilt kapatılışı

Şekil 15. Kontrol grubunda normal testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru: 10)  
(H&E, X100)

Şekil 16. Atrofi grubunda ipsilateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru:1)  
(H&E, X100)

Şekil 17. Atrofi grubunda kontralateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru:10) (H&E, X100)

Şekil 18. Orşiektomi grubunda ipsilateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru:2) (H&E, X100)

Şekil 19. Orşiektomi grubunda kontralateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru:10) (H&E, X100)

## GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1	Gruplara göre Johnsen Skoru değerleri
Grafik 2	Gruplara göre ortalama İnhibin B değerleri
Grafik 3	Gruplara göre ortalama fertilitte değerleri

## SİMGELER VE KISALTMALAR

H&E	Hematoksilen-Eozin
İB	İnhibin B
JS	Johnsen Skoru
SCO	Sertoli Cell Only
TA	Testis Atrofisi
TT	Testis Torsiyonu
K	Kontrol grubu
A	Atrofi grubu
O	Orşiektomi grubu
i	İpsilateral
k	Kontralateral
LH	Lüteinizan Hormon
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Testis atrofisi (TA) ve testis torsiyonuna (TT) bağı karşı taraf testis dokusundaki değişiklikler birçok araştırmanın konusu olmuştur. TA'ne bağı oluşan karşı taraf testis hasarında infertilite riski bulunmaktadır. İnfertilitenin derecesi, etkilenmenin boyutuna bağı azospermiden oligospermiye kadar değişmektedir. İnfertilitenin tespitinde histopatolojik inceleme ve kanda inhibin B (İB) seviyesi tespiti, kullanılan önemli parametrelerdendir (1-3).

Klinik çalışmalarda testis torsiyonu detorsiyonla tedavi edilmiş erkeklerde spermatogenez ve fertilitede bir miktar azalmadan bahsedilmekteyse de, bunun torsiyonu hazırlayan ve zaten mevcut olan bazı testiküler anormalliklerden mi kaynaklandığı yoksa detorsiyon sonrası karşı testisin otoimmün mediatörler tarafından etkilenmesiyle mi ortaya çıktığı tartışmaya açıktır. Atrofik olan testisin eksize edilip edilmemesi tartışmalı bir konudur. Adölesan dönemde iskemik/atrofik testis korunursa; erişkin dönemde spermatogeneziste patolojilerin oluştuğuna dair çalışmalar olduğu gibi, orşiektomi yapılan hastalarda karşı taraf fonksiyonlarında bozukluk meydana gelmediğini savunan çalışmalar da vardır (1-3). Bu bulgulara dayanılarak, zor bir karar olmasına rağmen testis torsiyonunun orşiektomi ile tedavi edilmesi gerektiğini öne süren yazarlar az değildir. Bunun yanında 10 yaşından küçük çocuklarda kan-testis bariyeri ve spermatogenez henüz mevcut olmaması nedeniyle otoimmünizasyonun söz konusu olamayacağını belirten yayınlar da vardır. Bu nedenle kan dolaşımı şüpheli teslislerin çocuk 10 yaşından küçük olduğu takdirde yerinde bırakılabileceği, daha büyük çocuklarda orşiektomi yapılmasının uygun olacağı da ifade edilmiştir. Sonuç olarak elimizde 12-24 saat kadar iskemik kalmış bir testisin yerinde bırakılıp bırakılmamasını belirleyecek bir kriter yoktur. Ancak 24 saati geçmiş torsiyonlarda orşiektomi yapılması konusunda görüş birliği vardır (1-3).

Bu çalışma sonucunda; puberte öncesi testis atrofisi oluşan erkeklerde, orşiektominin fertilitte üzerine olumlu ya da olumsuz etkisi araştırılarak; atrofik testis tespit edilen erkeklerde fertilitte açısından cerrahinin gerekli olup olmayacağına karar verilecektir. Eğer orşiektomi yapılmayan sıçanlarda, testis dokusunda yüksek Johnsen skoru (JS), kanda yüksek inhibin B (İB) seviyesi tespiti ile yeterli fertilizasyon saptanırsa; gereksiz cerrahi girişimler (orşiektomi) önlenerek ekonomik ve sosyolojik açıdan kazanım sağlanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Testis histolojisi

Testis, tunika albuginea adı verilen beyaz, sert ve yoğun fibröz bir bağ doku ile sarılıdır. Bu bağ doku, testisin üst yüzünde epididim ile testisin birleşim yerinde (mediastinum testis) testis içine uzanan septalar verir. Bu septalarla testis, yaklaşık 250 adet lobülusa ayrılır. Her testis lobülusunda sayıları bir ile dört arasında değişen kıvrımlar yapmış seminifer tübüller bulunur. Bu tübüller arasında bağ ve destek dokusundan zengin interstisiyel aralık vardır (4-6).

Seminifer tübüller, mediastinum testiste birleşerek rete testisi yaparlar. Rete testisler de birbiri ile birleşerek eferent duktusları oluşturup kaput epididimise dökülürler (4-6).

Seminifer tübüller, elastik liflerden zengin bağ dokusundan yapılmış bazal membran ile bunun iç yüzünü döşeyen germinatif epitel ve Sertoli hücrelerinden oluşur. Sertoli hücreleri, bazal membrana oturmuş ve birbirine sıkı bağlarla tutunmuştur. Bu hücreler sabit sayıda çoğalmayan hücrelerdir. Bazal membran, peritübüler kontraktıl hücreler (myoid hücreler) ve birbirine sıkıca bağlanmış Sertoli hücreleri bir arada kan-testis bariyerini oluştururlar. Bu bariyer spermatogenetik hücrelerin immün sistem hücreleri ile karşılaşmasını engelleyerek immünolojik infertiliteyi önler (4-6).

Sertoli hücreleri tübül lümenine doğru filamentöz sitoplazmik dallanmalar gösterirler, germ hücreleri bu filamentöz dallanmalar arasında bulunur. Sertoli hücreleri germ hücrelerinin enerji ihtiyacını karşıladıkları gibi, gelişimin çeşitli evrelerinde oluşan germ hücrelerinin artıklarını fagosite ederler ve follikül uyarıcı hormon (FSH) reseptörleri taşırlar. Salgıladıkları ürünlerle lümen içinde spermatogenezi kolaylaştırıcı kimyasal bir ortam oluştururlar (4-6).

Seminifer tübül içinde yer alan ikinci önemli yapı ise germ hücreleridir. Bunlar bazaldan lümeneye doğru değişik olgunlaşma aşamalarında bulunurlar (4-6).

İnterstisiyum ise kan damarları, lenfatik kanallar, fibroblastik destek hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri ve Leydig hücrelerinden meydana gelmiştir. Leydig hücreleri lüteinizan hormon (LH) etkisi ile kolesterolden testosteron sentezlerler (4-6).

## 2.2. Testis atrofisi

Atrofi, normal büyüklükteki bir vücudun, organın ya da dokunun sonradan küçülerek parankimal hücrelerin azalmasıdır. Atrofiler, hücre sayısının azalmasına (sayısal) ya da hücre hacimlerinin küçülmesine (basit) bağlıdır; ikisi birlikte de olabilir. Atrofi nedeniyle hacmi küçülen dokunun yerini bağ dokusu alabilir (7).

Puberteden sonra abdomende kalan testiste yüksek vücut ısısı sebebi ile regresif değişiklikler görülür. Normal spermatogenez ancak skrotum içinde bulunan, zamanında inmmiş testiste olur. Ektopik testisler atrofiye uğrayabilir, torsiyone olabilir, travmaya hassastır ve neoplaziye predispozitedir (7,8).

Normal inmemiş testis, lokal ve genel muhtelif sebeplerle regresif değişiklikler gösterir ve atrofiye uğrayabilir.

TA nedenleri arasında; inmemiş testis, testis travması, testis torsiyonu, kasık fitiği, hidrosel, hematosel, varikosel, kasık operasyonu sonrası kan dolaşım bozuklukları, progressif arteriosklerotik daralma, duktusların mekanik obstrüksiyonları veya nüfus planlaması için cerrahi yolla bağlanmaları sayılabilir. Enfeksiyöz kaynaklı TA nedenleri; kronik inflamasyon, orşit, epididimit, kabakulak, lenfositik koriomenenjit virüsü, Ekovirus, Arbovirüs, suçiçeği, tüberküloz, gonore, tifo, bruselloz, lepromatosis cüzam, otoimmün orşit olarak sıralanabilir. Hormonal ve kalıtsal hastalıklar arasından; gonadotropin hormonu eksikliği, LH eksikliği, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu, hiperprolaktinemi, hemokromatozis, Laurence-Moon-Biedl Sendromu, Reifenstein Sendromu, Noonan Sendromu, Distrofi Myotonica, Cushing Sendromu, Konjenital Adrenal Hiperplazi, Orak Hücreli Anemi sayılabilir. Diğer nedenleri ise; avitaminozlar başta olmak üzere malnütrisyonlar, kötü beslenme, alkolizm, irradiasyon, yaşlılıkta fizyolojik atrofi, siroz ve böbrek yetmezliğidir (7, 9-12).

Bu nedenler arasında yer alan inmemiş testisin tedavi edilmemesi halinde; infertilite, malignite ve testis torsiyonu gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. İnmemiş testisin en önemli komplikasyonu, seminifer tübülüsün beklenen gelişimin gerisinde kalarak, gonadların yeterli spermi yapamaması ve bunun sonucundaki infertilitedir. Yıllardan beri inmemiş testisin tanı ve tedavisine yönelik bu kadar klinik ve deneysel çalışmanın yapılmış ve hala da yapılıyor olmasının en önemli nedeni, inmemiş testisle doğan insanların fertilitte oranını ortalama değere yakın tutabilmektir. Ancak, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarını değerlendirerek kesin bir yargıya varılabilmesi de, çalışmalara konu teşkil eden



çocukların yaşlarının farklı olması, testislerin başlangıç lokalizasyonlarının, birlikte ne oranda duktal anomalilerin var olduğunun belirtilmemiş olması ve testis histolojisiyle ilgili yorumların patoloğdan patoloğa değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle kolay değildir. Histolojik olarak dejeneratif değişikliklerin var olduğu inmemiş testislerde, klinik açıdan da fertilitenin azaldığı bilinen bir durumdur. Kriptorşidik testise yardım edilmediği takdirde, karşı taraftaki testiste germ hücre sayısı normal bir testise göre % 40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Tek taraflı inmemiş testisi olan çocukların geç takipleri orşiopeksi sonrasında % 31'inde oligospermi ve % 14'ünde de azospermi olduğu bildirilmiştir (3).

Testisin skrotum dışı lokalizasyonda kaldığı süre ne kadar uzun olursa, testislerdeki histolojik ve fonksiyonel değişiklik o kadar şiddetli ve geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle, puberteden sonra yapılan orşiopeksilerin spermatogenezisi etkilemediği öne sürülmüştür. 10 yaşından önce orşiopeksi yapılan, tek taraflı inmemiş testisi olan çocuklarda fertilitite oranı ortalama % 80 iken, 10-14 yaş arasında orşiopeksi yapılanlarda bu oran % 60, 14 yaşından sonra ise % 35'tir (3).

Eskiden inmemiş testis öyküsü olan erkeklerde malignite insidansının normal popülasyona göre 35-50 kat yüksek olduğuna inanılırdı. Ancak relatif riskin değişik yöntemlerle hesaplanması sonucu bu sıklığın sanıldığı kadar yüksek olmadığı anlaşıldı. Orşiopeksinin yapıldığı yaşla, malignansi görülmesi arasındaki ilişkiye bakıldığında, küçük yaşlarda orşiopeksi yapılan çocuklarda malignansi insidansının belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Buna karşılık, orşiopeksi yapılmış olmasının malignansi insidansında azalmaya neden olmadığını iddia eden yazarlar da vardır. Bu nedenle orşiopeksi yapılmış çocukların yaşam boyu izlenmesi gerekir (3).

TA nedenleri arasında, klinikte oldukça sık karşımıza çıkan TT, çocukluk döneminde akut skrotuma neden olan en ciddi patolojidir. Aynı zamanda yüksek oranda testis dokusunda nekroza neden olmasıyla acil cerrahi girişim gerektiren bir hastalıktır (1). Klinik çalışmalarda TT oluşan hastaların % 90'ında orşiektomi yapılmış, yapılmayanlarda ise bir kısmının atrofi sonucu aynı taraftaki testislerini kaybettikleri bildirilmiştir (1,3).

Torsiyonun başlangıcında venöz tıkanıklık vardır. Bu durum, testiste ödem ve ağrıya yol açar. Testisin tunikası elastik olmadığından, venöz konjesyon arteriyel dolaşımı bozar. Bir süre sonra venöz tromboz, daha sonra da arteriyel tromboz ve testiküler infarkt ile testiste nekroz ortaya çıkar (3,13,14). Bazı istisnalar dışında, testis torsiyonunda gonadın canlılığı iki parametreyle yakından ilgilidir; torsiyonun derecesi ve süresi. Torsiyonun

başlangıcı ile testisin canlılığını kaybetmesi arasındaki süre hastadan hastaya değişir. Bazı hastalarda testiste 2 saat içinde nekroz olabileceği gibi, 24 saat sonunda dolaşımı fazlaca bozulmamış da olabilir. Ancak, genellikle ilk 4-8 saat çok önemlidir. Çeşitli klinik çalışmalarda da, testis torsiyonları detorsiyonla tedavi edilmiş çocukların uzun süreli takiplerinde, semptomları 6 saatten az olan hastalarda testislerin % 92'sinin, 6-12 saat arasında olanlarda % 62'sinin, 12-24 saat arasında olanlarda % 38'inin ve 24-48 saat olanlarda da % 11'inin morfolojik açıdan normal kalabildiği bildirilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında, 90 derecelik bir testis torsiyonunun testis dolaşımını etkilemediği görülmüştür. Aynı çalışmada, testisin 180 derecelik torsiyonu 3-4. günlerde, 360 derecelik torsiyonu 12-24 saat içinde, 720 derecelik bir torsiyon da 2 saat içinde testisin canlılığını kalıcı olarak yitirmesine neden olmuştur. Leydig hücreleri seminifer tübülüsler nazaran iskemiye karşı daha dayanıklıdır. **Sol spermatik kord daha uzun olduğu için**, testis torsiyonu sol testiste daha sık görülür (1-3,17).

Testisin torsiyone halde kaldığı süre, bu noktada çok önemlidir. Bu konudaki veriler Tablo 1'de belirtilmiştir. Cerrahların bir kısmı testisin yeterince kanlandığından emin olmadıklarında orşiektomi yapılmasını önerirlerken, bir kısmı da testisin görünümü nasıl olursa olsun yerinde bırakılmasında ısrarcıdır. Deneysel olarak bir testisin torsiyone edilmesi, karşı testisin de immünolojik temele dayalı reaksiyonlarla zedelendiği ve immünosüpresyonla bu harabiyetin derecesinin azaltılabildiği gösterilmiştir. Testiküler iskemi kan-testis bariyerinin zedelenmesine neden olmakta ve çocuk kendi spermatogonialarına karşı otoimmünize olmaktadır. Deneysel çalışmalar testis içindeki hücrelerin iskemiye farklı yanıtlar verebildiklerini göstermektedir. Örneğin Sertoli hücreleri 4 saatlik bir iskeminin ardından ciddi şekilde hasarlanırlarken, Leydig hücreleri iskemiye 10-12 saat kadar dayanabilmektedirler. Ancak bu sürenin insanlarda tam olarak ne olduğu henüz meçhuldür. 2 yıllık takipler sonunda detorsiyone edilen testislerin % 60'ının atrofiye olduğu görülmüştür. Bu hastaların sperm analizleri de, karşı testis normal olmasına rağmen % 80-95 oranında anormal bulunur. Rat ve köpek testislerindeki deneysel çalışmalarda, germinal ve tübülüs hücreleri için güvenli sürenin 4 saatten daha kısa olduğu bildirilmiştir (1,3,15,16).

TA kendini tübülüs epitelindeki hücrelerin azalması ile gösterir ve sonunda infertilite gelişir. Histolojik kesitlerde, tübülüslerde hücre azalmasından, tam bir hücre yokluğuna kadar değişik devreler görülebilir. Bütün tübülüsler olaya aynı anda katılmayabilir. Bir

tübülüsde tam atrofi olurken, bir diğer tübülüs spermatogenetik faaliyette bulunabilir (10,18).

Atrofik testis küçülmüştür, serttir, esmerleşmiştir ve tunika albuginea kalınlaşmıştır. Kesit yüzünde koyu kahve veya sütlü kahve renkte testis tubul yapılarının arasında mat beyaz fibröz doku, atrofının şiddetine bağlı olarak fazla yer kaplar. Normal testis, kesit yüzünden pensle tutulup çekildiğinde tübülüsler 1-2 cm. kadar uzarken atrofik testiste uzama olmaz (7,10,18,19).

**Tablo 1.** Testisin canlılığıyla torsiyone kaldığı süre arasındaki ilişki

<b>Torsiyonun süresi (saat)</b>	<b>Testis canlılığı (%)</b>
<6	85-97
6-12	55-85
12-24	20-80
>24	<10

### 2.3. Karşı taraf testisin durumu

TT ve TA'nde, karşı taraf testisin fonksiyonlarında bozulma tespit edilmesi, birçok araştırmanın ana konusu haline gelmiştir. Bu durum ile ilgili birçok mekanizma öne sürüldüyse de en çok immünolojik mekanizma, gizli intermittan torsiyonların varlığı, konjenital displazi ve refleks vazokonstriksiyon mekanizmaları kabul görmüştür (20).

Testis, immünolojik olarak ayrıcalıklı bir alandır ve kan testis bariyeri ile korunmaktadır. İskemik hasar bu bariyeri bozarak, testisten antijenik materyalin immün sistemi uyarmasına yol açar. Bu şekilde oluşan oto-antikorlar ise sağlam olan karşı taraf testise saldırarak testisin fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilmektedir. Birçok deneysel çalışma bu fikri desteklese de insanlarda bu mekanizmanın geçerliliği bilinmemektedir. Bir deneysel çalışmada ise, steroidler, azothiopurin veya siklosporin gibi immünosupresanlar kullanılarak karşı taraf testisin korunduğu gösterilmiştir (20). Rodriguez ve arkadaşları ise deneysel çalışmalarında, karşı taraf testiste, germ hücrelerinde apoptozis ile birlikte seminifer tübüllerde fokal hasar tespit etmişler ve bunun hücrel ve/veya humoral immünite ile oluştuğunu belirtmişlerdir (21).

TT olan hastaların başvurularında veya takip edildikleri dönemde, % 0-1'inde sperm antikorları tespit edilmiştir. Testis torsiyonu sık görülen bir durum olmasına rağmen, erkek infertilitesi içinde nadir bir sebeptir ve infertil olan erkeklerin % 1'inden azında torsiyon öyküsü vardır. Kan testis bariyerinde olan bozulmaların sitokinleri açığa çıkararak karşı taraf testiste apoptozise yol açtığı da düşünülmektedir (22).

TT olan hastaların % 57-88'inde başvurularında karşı taraf testis biyopsisinde de patoloji saptanmıştır. Karşı taraf testiste saptanan değişiklikler; germinal epitelyumda yaygın apoptozis, atrofik Leydig Hücreleri, geç spermatositlerde malformasyon, Sertoli Hücrelerinde patolojik değişiklikler olarak sıralanabilir. Alınan biyopsilerde maturasyon arresti, germ hücre dejenerasyonu, tübüler hyalinizasyon, immatür tübüller ve bazal membranlarda fokal kalınlaşmalar varsa, bunun torsiyondan ziyade daha önce var olan bir durum olduğunu gösterir. Ayrıca yine karşı taraf testisten alınan biyopsi örneklerinde konjenital testiküler displaziler de saptanabilir. Cerrahi eksplorasyonun ve orşiopeksi işleminin yapılmasının karşı taraf testise herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (20).

Her iki testisin kanlanması birbirinden bağımsız olmasına rağmen spermatik kord torsiyonu sonrası kontralateral testiste hasar oluşması ilginç bir durumdur. İpsilateral

torsiyonun sempatik bir afferent stimulus ile refleks olarak karşı testisin kanlanmasını bozabileceği düşünülmüştür. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, deneysel olarak oluşturulan torsiyon sonrası karşı taraf testisin kan akımında ani ve giderek kötüleşen bir azalma tespit edilmiş ve bu durumun detorsiyon sonrası düzeldiği gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilerek 2 saat torsiyon sonrası karşı taraf testis kan akımında % 43'e kadar bir azalma olduğu saptanmıştır. Azalmış kan akımına bağlı gelişen hipoksinin, karşı testis kan akımını azaltabileceği öne sürülmüştür (20).

Atrofik olan testislerin eksize edilip edilmemesi tartışmalıdır. Testiste oluşan iskeminin kan-testis bariyerini hasara uğrattığı ve çocukta kendi spermatogoniasına karşı potansiyel otoimmünizasyon riski oluşturduğuna ilişkin önemli kanıtlar vardır. Adölesan dönemde iskemik testis fikse edilirse erişkin dönemde spermatogenezis ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir. On yaşından küçük çocuklarda, spermatogenezis henüz oluşmadığından ve kan-testis bariyeri olmadığından dolayı iskemiye bağlı otoimmünizasyon riskinin düşük olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle 10 yaşından küçük çocuklarda şüpheli testisler yerinde bırakılabilir. 10 yaşından büyük iskemik testisi olan çocuklarda ise orşiektomi önerilir (1-3).

## 2.4. İnhibin B

İnhibinler ve ilgili proteinlerden sadece İB erkek reproduktif sisteminde rol oynar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda İB'nin spermatogenezin endokrin belirteci olduğu belirlenmiştir. Ancak İB'nin çocukluk ve erişkinlik dönemindeki kontrolü ve düzeyi farklılıklar gösterir (23).

İB düzeyi erkekte kordon kanında düşük fakat belirlenebilen düzeydedir (23,24). Hayatın ilk aylarında diğer reproduktif sistem hormonları ile birlikte yükselir ve 3-6 aylarda pik yapar (23,25). 3-6 yaş arası yavaşça azalır ve 6-10 yaşları arasında bazal bir düzeyde salgılanır. 15. ay puberte arası dönemde testosteron, FSH ve LH ise oldukça düşük seviyede (kastasyon düzeyinde) dir. Bu erken postnatal artış, hipotalamik-pituiter-testiküler aksın aktivasyonuna bağlı olup, Sertoli Hücrelerinin proliferatif aktivasyonunu yansıtır (23). İlginç olarak, postnatal dönemdeki İB düzeyindeki artış FSH'den çok LH ve testosteron ile korelasyon gösterir ve bu dönemdeki Sertoli Hücre proliferasyonu da muhtemelen FSH'dan çok LH/testosteron ile ilişkilidir (23,26). 3-6 aylarda ortaya çıkan İB piki muhtemelen FSH/LH stimülasyonuna bağlı ortaya çıkarken, puberteye kadar olan sonraki dönemde İB sekresyonu henüz bilinmeyen faktörler tarafından stimüle edilmektedir (23). İB düzeyinin postnatal artıştan sonra puberteye kadar belli bir düzeyde kalması, bu dönemde İB sekresyonunun erişkinlerden farklı bir regülasyon ile olduğunu düşündürür. Her ne kadar prepubertal dönemde spermatogenezin olmadığı ve İB sekresyonunun germ hücre proliferasyonundan bağımsız olarak yapıldığı savunulmuşsa da, son yıllarda yapılan histolojik çalışmalarda testiste 2 spermatogenez aşaması tanımlanmıştır (27). Birinci aşama, 2-3. aylarda fetal gonositlerin adult dark spermatogonia'lara transformasyonu, ikinci aşama ise 4-5. yaşlarda mayozun başlamasını da yansıtan adult dark spermatogoniaların primer spermatositlere dönüşümüdür. Bu nedenle prepubertal dönemdeki bu İB sekresyonu, yine de spermatogenezin erken safhaları ile ilişkili olabilir (23).

İB'nin erkekte fizyolojik olarak önemli inhibin formu olduğunun ortaya konulmasından sonra infertilite, hipogonadizm, kriptorşidizm, gonadotropin tedavisi, testiküler hasarla sonuçlanan radyoterapi ve kemoterapi gibi patofizyolojik durumlarda; İB ve diğer endokrin parametrelerin belirlenmesine yönelik klinik çalışmalar yapılmıştır. İB düzeyinin spermatogenezin endokrin belirteci olduğu teorik olarak kabul edilir. Klinikteki en kesin kullanımı, testiküler toksinlere bağlı meydana gelen akut hasarı en hızlı olarak

gösteren belirteç olmasıdır. Genel bir kural olarak; İB düzeyi spermatogenik hasarın artışıyla giderek azalır ve SCO (sertoli cell only) sendromu olan azospermik erkeklerde belirlenemeyen düzeylerde (23,28).

Son yıllarda, çocuk yaş grubunda, İB ile ilgili özellikle kriptorşid hastalarda bir kaç çalışma yapılmıştır. Bilateral palpe edilemeyen testisli hastalarda hCG stimülasyonu yerine bazal İB düzeyinin ölçümüyle testiküler doku varlığını gösterilebilmektedir (29). Ayrıca başka bir çalışmada İB düzeyinin takibi ile orşiopeksinin Sertoli-germ hücre fonksiyonları üzerine olan olumlu etkisi ortaya konulmuştur. Prepubertal hipogonadal erkek çocuklarda rekombinant FSH tedavisi ile İB düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (30, 31).

## **2.5. Tübüler biopsi skorları**

Spermataogenezin kantitatif şekilde değerlendirilmesi amacıyla, Jonhsen Tübüler Biopsi Skoru kullanılır. Bu skorlamaya göre tübülün içindeki hücrelerin dağılımı, belli bir sıra takip ederek progresif bir şekilde kaybolur. En olgun hücre tipi olan spermatozoa iskemiye en duyarlı olup, dejenere olan ilk hücredir. Bunu spermatidler, spermatositler, spermatogoniumlar ve en sonunda Sertoli Hücrelerinin kaybı izler. Modifiye Johnsen tübüler biopsi skorunda, biopsi materyalinin her kesitindeki 25-50 adet tübül aşağıda belirtilen kriterlere göre derecelendirilir ve bulunan değerlerin ortalaması hesaplanarak tübüler biopsi skoru elde edilir (32, Tablo 2).

**Tablo 2.** Johnsen skorlaması

<b>Skor 1</b>	Tübüler kesitte germ hücresi veya Sertoli hücresi yok.
<b>Skor 2</b>	Germ hücresi hiç yok, sadece Sertoli hücresi mevcut.
<b>Skor 3</b>	Sadece spermatogonia mevcut.
<b>Skor 4</b>	Sadece birkaç spermatosit (< 5) mevcut; ancak spermatozoa ve spermatid mevcut değil.
<b>Skor 5</b>	Spermatozoa ve spermatid yok, fakat biraz ya da çok sayıda spermatosit mevcuttur.
<b>Skor 6</b>	Hiç spermatozoa yok, sadece birkaç spermatid mevcut (<5-10).
<b>Skor 7</b>	Hiç spermatozoa yok, ancak birçok spermatid mevcut.
<b>Skor 8</b>	Sadece birkaç spermatozoa mevcut (<5- 10).
<b>Skor 9</b>	Çok sayıda spermatozoa mevcut ancak spermatogenezis disorganize.
<b>Skor 10</b>	Komplet spermatogenezis ve mükemmel tübüller.



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi'nin 29.05.2012 tarih 2012-047 sayılı etik kurul izniyle, aynı merkezde; Çocuk Cerrahisi, Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dalları'nın ortaklaşa çalışmaları ile gerçekleşti. Çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nce (121518021 nolu proje) desteklendi.

#### 3.1. Denekler

Çalışmamızda, 18 adet sağlıklı 3-4 haftalık prepubertal Wistar sıçanlar ile 6 adet 8-10 haftalık pubertal Wistar sıçanlar kullanıldı (Şekil 1,2).

#### 3.2. Gruplar

Denekler 3 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol grubu (K grubu): Hiçbir girişimde bulunulmayan 8-10 haftalık pubertal grup (6 adet ).

Kontrol grubundaki sıçanlardan her biri, daha önce bir kez doğum yapmış 5 adet dişi ile 6'şar gün bir arada tutuldu. Çiftleşmeden sonra yüksek doz anestezi ajanla ötenazi yapıldı. Steril şartlarda, her iki testise orşiektomi yapılarak testis dokusunda patolojik inceleme ile JS bakıldı ve intrakardiyak alınan kanda (5 ml.) biyokimyasal olarak inhibin B tayini yapıldı. Ayrıca  $21 \pm 2$  günlük gebelik süresinin ardından yavruların doğumu tespit edildi. Yavruların doğumundan sonra fertilité yeteneği tespiti yapıldı.

2. Grup: Atrofik testisli orşiektomi yapılmış sıçanlar (O grubu): 3-4 haftalık prepubertal grup (9 adet).

Prepubertal 3-4 haftalık sıçanlarda i.m. yolla yapılan ketamin anestezisi sonrası steril şartlarda 720 derece sol testis torsiyonu yapıldı. Ortalama 40 günlük (23-57) süre sonrası sol testiste atrofi olduğu inspeksiyonla tespit edildi. Atrofi oluşturduktan sonra steril şartlarda ketamin anestezisi altında sol orşiektomi yapıldı. 21 gün iyileşme süresinin ardından sıçanlardan her biri, daha önce bir kez doğum yapmış 5 adet dişi ile 6'şar gün bir arada tutuldu. Daha sonra yüksek doz anestezi ajanla ötenazi uygulandı. Atrofik testis ve karşı testislere de orşiektomi yapılarak testis dokusunda patolojik inceleme ile JS bakıldı. Atrofi hem makroskopik olarak hemde JS ile belirlendi. İntrakardiyak (5 ml) alınan kanda, biyokimyasal olarak inhibin B bakıldı. Yavruların doğumundan sonra (gebelik süresi= $21 \pm 2$  gün ) sıçanların fertilitesi araştırıldı.

3. Grup: Atrofik testisli orşiektomi yapılmamış sıçanlar (A grubu): 3-4 haftalık prepubertal grup (9 adet).

Prepubertal 3-4 haftalık sıçanlarda İ. M yolla yapılan ketamin anestezisi sonrası, steril şartlarda sol testis torsiyonu yapıldı. Yaklaşık 40 günlük süre sonrası sol testiste atrofi olduğu inspeksiyonla tespit edildi. Pubertal yaştaki (8-10 hafta) sıçanlardan her biri, daha önce bir kez doğum yapmış 5 adet dişi ile 6'şar gün bir arada tutuldu. Yüksek doz anestezi ajanla ötenazi uygulandı. Atrofik testis ve karşı testislere de orşiektomi yapılarak testis dokusunda patolojik inceleme ile JS bakıldı ve intrakardiyak (5 ml) alınan kanda biyokimyasal olarak İB bakıldı. Yavruların doğumundan sonra (gebelik süresi=21±2 gün) her iki gruptaki sıçanların fertilitesi araştırıldı.

### **3.3. Cerrahi işlem**

Grup 1'deki denekler, fertilizasyon sonrası steril şartlarda 50 mg./kg. i.m. ketamin enjeksiyonu ile uyutuldu. Sol inguinoskrotal bölge temizliğinden sonra 2 cm. lik inguinoskrotal cilt kesisi ile F. Spermatikusa ulaşıldı. Sol spermatik kord ve testis serbestleştirildikten sonra kontrol grubunda hemen bilateral orşiektomi yapıldı. Biyokimyasal İB tayini için intrakardiyak yaklaşık 5 ml. kan alındı. Grup 2 ve 3 teki denekler, steril şartlarda 50 mg./kg. i.m. ketamin enjeksiyonu ile uyutuldu. Sıçanlara supin pozisyon verildi. Sol inguinoskrotal bölge temizliğinden sonra 2 cm. lik inguinoskrotal cilt kesisi ile F. Spermatikusa ulaşıldı (Şekil 3,4). Sol spermatik kord ve testis serbestleştirildikten sonra saat yönünde 720<sup>0</sup> ekstravajinal torsiyon uygulandı (Şekil 5,6). Torsiyone edilen testisler 4/0 atravmatik prolen sütür ile skrotuma tespit edildi. Skrotal cilt 3/0 atravmatik ipekle kontinü kapatıldı (Şekil 7,8).

Ortalama 40 gün sonra testis atrofisi tespit edilen sıçanlardan grup 2'deki deneklere ketamin anestezisi altında steril şartlarda sol orşiektomi yapıldı. Fertilizasyon sonrası yüksek doz ketamin anestezisi altında ötenazi yapılarak karşı testise orşiektomi uygulandı (Şekil 9,10).

Grup 3'teki deneklere ise aynı şekilde uygulanan cerrahi sonrası atrofi tespit edildikten sonra fertilizasyon gerçekleştirildi. Fertilizasyon sonrası yüksek doz ketamin anestezisi altında ötenazi yapılarak atrofik testis ve karşı testislere orşiektomi yapıldı (Şekil 11-14).



**Şekil 1.** Wistar erkek sıçan.



**Şekil 2.** Wistar erkek sıçan.



**Şekil 3.** Sıçana supin pozisyon verildi.  
Sol inguinokrotal bölge temizliği yapıldı.



**Şekil 4.** 2 cm. lik inguinokrotal  
cilt kesisi yapıldı.



**Şekil 5.** Funikulus Spermaticusa ulaşıldı.



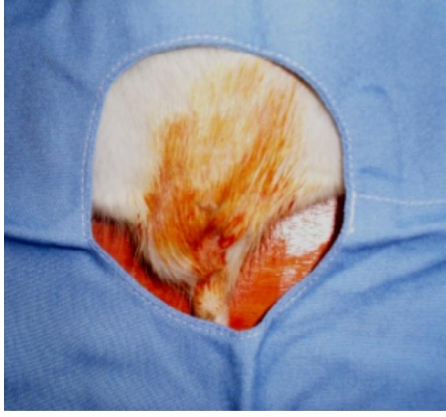
**Şekil 6.** Saat yönünde 720<sup>0</sup>  
ekstravajinal torsiyon uygulandı.



**Şekil 7.** Torsiyone testisin skrotuma tespiti.



**Şekil 8.** Skrotal cilt kapatılışı.



**Şekil 9.** Orşiektomi öncesi skrotal temizlik.



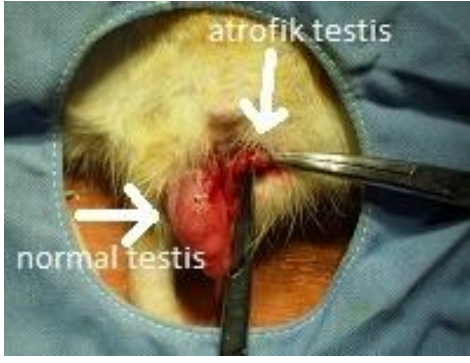
**Şekil 10.** Skrotal cilt kesisi.



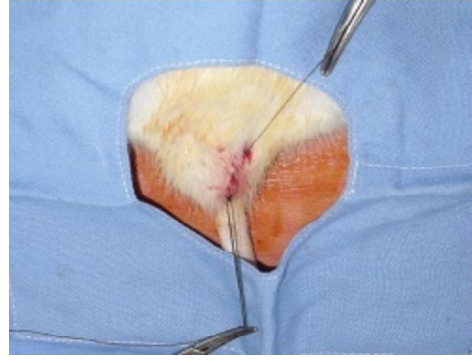
**Şekil 11.** Atrofik testisin ortaya konuluşu.



**Şekil 12.** Sağ normal testis.



**Şekil 13.** Sol atrofik testis  
ve sağ normal testis görünümü.



**Şekil 14.** Skrotal cilt kapatılışı.

### 3.4. Histopatolojik değerlendirme

Dokular önce Bouin solüsyonunda 24 saat ve ardından % 10' luk formaldehit ile tespit edildi. Tespit edilen dokulardan, doku takip işleminden sonra hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında ince kesitler yapıldı. Hazırlanan kesitler hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandı. Bütün doku örnekleri aynı patolog tarafından, kör olarak ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Olympus Corporation, Tokyo, Japonya) histopatolojik olarak incelendi. Spermatogenezis Johnsen ve arkadaşlarının tariflediği gibi 1'den 10'a kadar olmak üzere skorlanarak değerlendirildi (32,Tablo 2). Sol testis ipsilateral (i), sağ testis kontralateral (k) olarak adlandırıldı.

### 3.5. Biyokimyasal değerlendirme

Düz tüplere alınan kan numuneleri pıhtılaştıktan hemen sonra bekletilmeden, 1000 x g'de 15 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum örnekleri, plastik ve kapaklı ependorf tüplere transfer edilerek -80 °C'de derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü serum örnekleri, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi. İnhibin B, ELİZA yöntemi ile çalışan kit (MyBioSource, Inc.P.O.Box 153308 San Diego, CA92195-3308, USA) (katalog-no: MBS-162795) kullanılarak ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir: İB monoklonal antikoru ile kaplı kuyucuk içine 40 mikrolitre serum örnekleri ve 50 mikrolitre standartlar konuldu. Serum numunesi konulan kuyucuklara 10 mikrolitre biyotinle işaretli inhibin B antikoru konuldu. 50 mikrolitre streptavidin ile işaretli HRP konuldu. Blank kuyucuğuna biyotinle işaretli antikor ve HRP konulmadı. Kuyucukların üzeri kapatılıp 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyucuk 300 mikrolitrelik yıkama solüsyonu ile 5'er kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 mikrolitre kromojen solüsyon A ve kromojen solüsyon B konuldu. Üzeri kapatılarak 37 derecede karanlık ortamda 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüm kuyucuklara 50 mikrolitre asit karakterli stop solüsyon konuldu. Stop solüsyon öncesinde mavi renkli olan kuyucuklar sarıya döndü. Kuyucuklar 450 nanometrelik ELİZA okuyucusunda (Bio-tek LX-50 cihazında) absorbansları okutuldu. Absorbans-standart konsantrasyonu grafiği çizilerek rat serumlarında İB konsantrasyonları hesaplandı. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin İB konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

### 3.6. İstatistiksel değerlendirme

Veriler, bilgisayar ortamında SPSS 20.0 paket programı ile analiz edildi. Verilerin özetlenmesinde Aritmetik Ortalama±Standart Sapma ( $X\pm SS$ ) kullanıldı. Sürekli, sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu “Tek Örnek Kolmogorov-Smirnov testi” ile belirlendi. İncelenen parametrelerin gruplar yönünden karşılaştırılmasında “Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” ve bu testin ikincil testi olarak “Tukey-HSD testi” kullanıldı. Her bir grubun ipsilateral Johnsen Skor (JS) değerlerinin karşı taraf değerleri ile karşılaştırılması “Bağımlı Gruplarda Student t testi” ile yapıldı. Tüm analizlerde,  $P<0,05$  olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik bulgular

Doku JS değerleri incelendiğinde Grup 1 ipsilateral ve kontralateral testis doku JS sonuçlarının 9 ile 10 arasında değişkenlik gösterdiği görüldü. Grup 2 ipsilateral testis doku JS sonuçlarının 1 ile 4 arasında değiştiiği, kontralateral testis doku JS sonuçlarının tamamının 10 skor aldığı görüldü. Grup 3 ipsilateral testis doku JS sonuçlarının ise 1 ile 5 arasında değişen skor değerleri aldığı, kontralateral testis doku JS 'larının ise 9 ile 10 arasında değiştiiği tespit edildi (Tablo 3-5, Şekil 15-19).

#### Grup 1(Kontrol Grubu)

**Tablo 3.** Grup 1doku JS sonuçları

<b>Sıçan(n=6)</b>	<b>Ki</b>	<b>Kk</b>
<b>K1</b>	9	10
<b>K2</b>	9	9
<b>K3</b>	10	10
<b>K4</b>	10	10
<b>K5</b>	10	10
<b>K6</b>	9	10
<b>Ortalama Değer</b>	9,50 ± 0,548	9,83 ± 0,408

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştiiğir.



Grup 2 (Orşiektomi Grubu)

**Tablo 4.** Grup 2 doku JS sonuçları

<b>Sıçan(n=9)</b>	<b>O<sub>i</sub></b>	<b>O<sub>k</sub></b>
<b>O1</b>	1	10
<b>O2</b>	2	10
<b>O3</b>	1	10
<b>O4</b>	1	10
<b>O5</b>	1	10
<b>O6</b>	1	10
<b>O7</b>	2	10
<b>O8</b>	1	10
<b>O9</b>	4	10
<b>Ortalama Değer</b>	1,56 ± 1,014	10,00 ± 0,001

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Grup 3 (Atrofi Grubu)

**Tablo 5.** Grup 3 doku JS sonuçları

<b>Sıçan(n=9)</b>	<b>A<sub>i</sub></b>	<b>A<sub>k</sub></b>
<b>A1</b>	5	10
<b>A2</b>	1	10
<b>A3</b>	1	9
<b>A4</b>	2	10
<b>A5</b>	2	10
<b>A6</b>	1	10
<b>A7</b>	2	10
<b>A8</b>	1	10
<b>A9</b>	3	9
<b>Ortalama Değer</b>	2,00 ± 1,323	9,78 ± 0,441

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

**Tablo 6.** İpsilateral testis doku JS ortalama sonuçları

<b>Gruplar</b>	<b>JS ipsilateral</b>
<b>Kontrol Grubu</b>	9,50 ± 0,548
<b>Orşiektomi Grubu</b>	1,56 ± 1,014*
<b>Atrofi Grubu</b>	2,00 ± 1,323&

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

\* Grup K ile karşılaştırıldığında P=0,000

& Grup K ile karşılaştırıldığında P=0,000

& Grup O ile karşılaştırıldığında P=0,654

**Tablo 7.** Kontralateral testis doku JS ortalama sonuçları

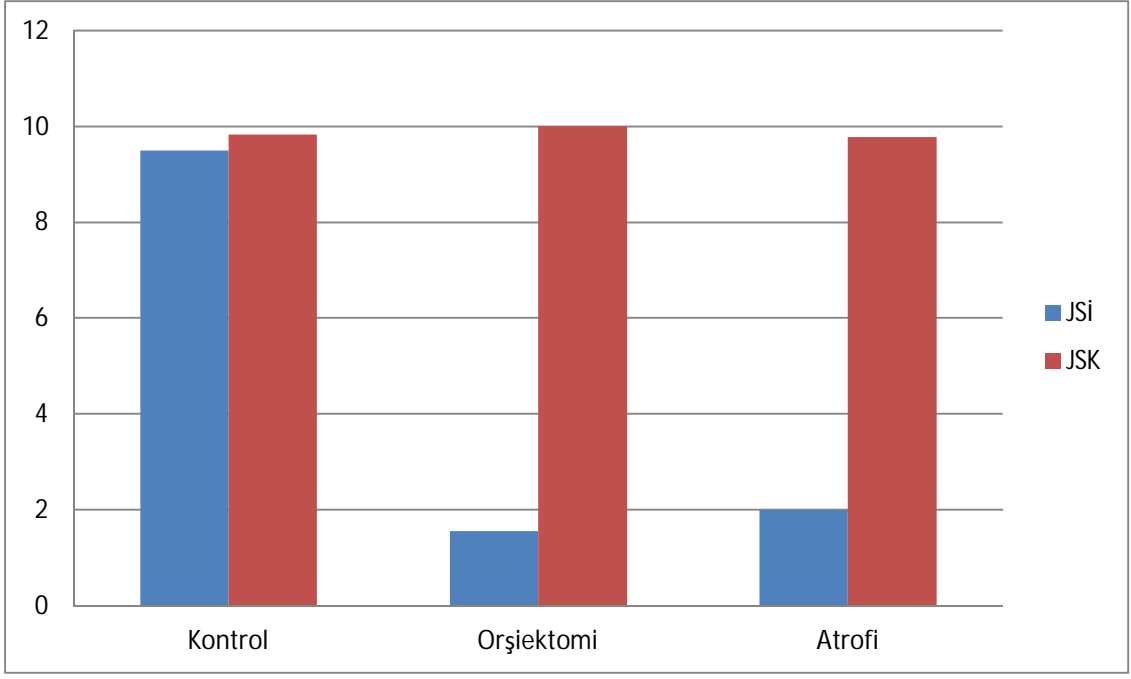
<b>Gruplar</b>	<b>JS kontralateral</b>
<b>Kontrol Grubu</b>	9,83 ± 0,408
<b>Orşiektomi Grubu</b>	10,00 ± 0,001
<b>Atrofi Grubu</b>	9,78 ± 0,441 <sup>Ω</sup>

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Ω Grup K ve Grup O ile karşılaştırıldığında P=0,372

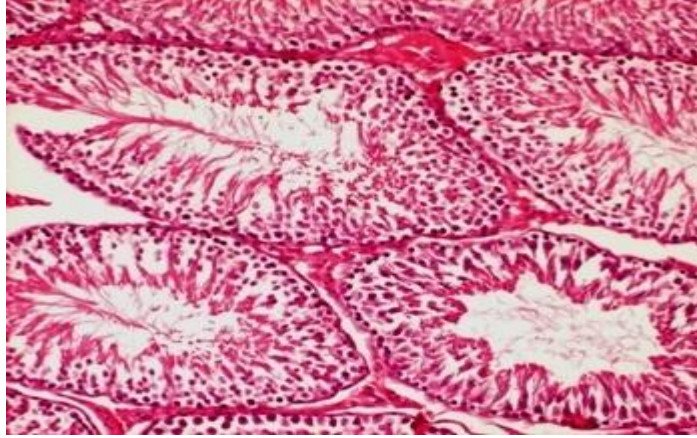
Gruplar arasında ipsilateral testis doku JS değerlerine bakıldığında P<0,05 bulunarak istatistiksel olarak aralarındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi. Kontrol grubu ile orşiektomi grubu, kontrol grubu ile atrofi grubu ipsilateral testis doku JS değerleri açısından karşılaştırıldığında P=0,000 bulunarak istatistiksel olarak aralarındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi. Orşiektomi grubu ile atrofi grubu ipsilateral testis doku JS değerleri açısından karşılaştırıldığında P=0,654 bulunarak istatistiksel olarak aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 6, Şekil 15-19).

Gruplar arasında kontralateral testis doku JS değerlerine bakıldığında P=0,372 bulunarak istatistiksel olarak aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 7, Grafik 1).

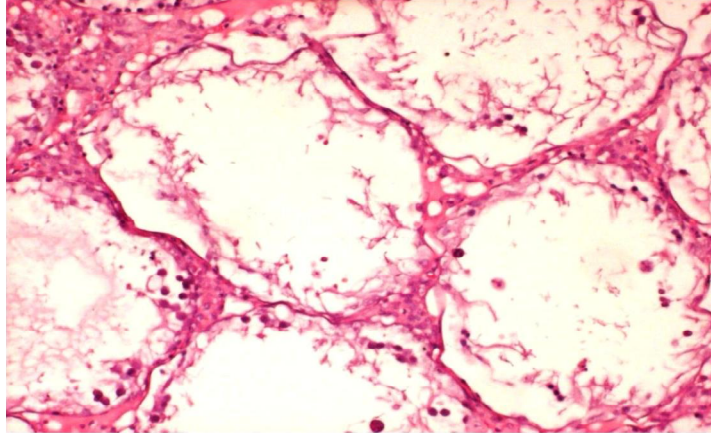


**Grafik 1.** Gruplara göre Johnsen skoru değerleri

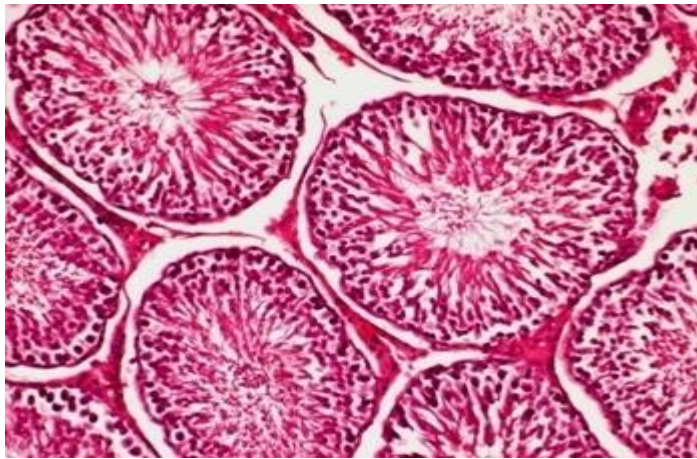
#### 4.1.1. Jonhsen skoru şekilleri



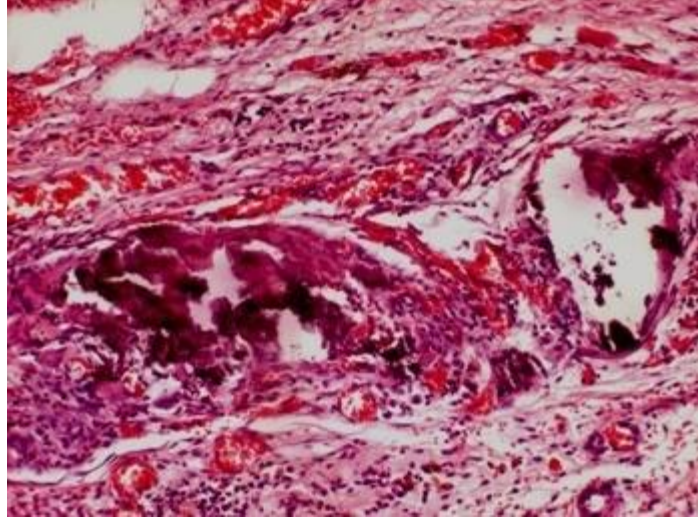
**Şekil 15.** Kontrol grubunda normal testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru 10: Komplet spermatogenezis ve mükemmel tübüller) (H&E, X100).



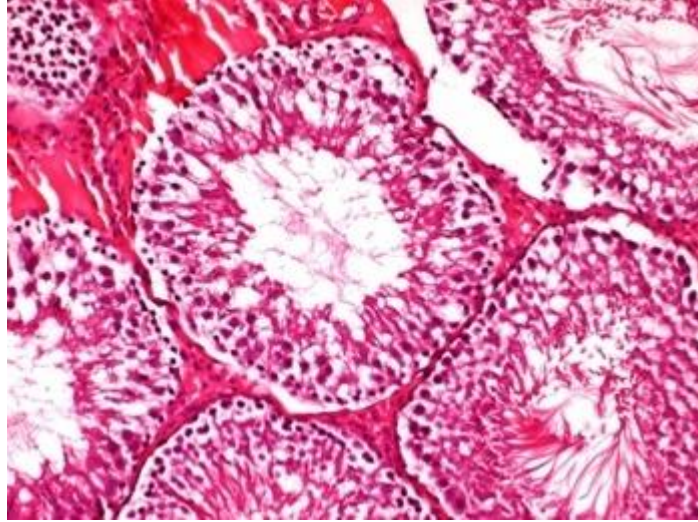
**Şekil 16.** Atrofi grubunda ipsilateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru 1: Tübüler kesitte Germ hücresi veya Sertoli hücresi yok) (H&E, X100).



**Şekil 17.** Atrofi grubunda kontralateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru 10: Komplet spermatogenezis ve mükemmel tübüller) (H&E, X100).



**Şekil 18.** Orşiektomi grubunda ipsilateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru 2: Germ hücresi hiç yok, sadece Sertoli hücresi mevcut) (H&E, X100).



**Şekil 19.** Orşiektomi grubunda kontralateral testisin histopatolojik görünümü (Johnsen skoru 10: Komplet spermatogenezis ve mükemmel tübüller) (H&E, X100).

## 4.2. Biyokimyasal Bulgular

Serum inhibin B düzeyleri gruplar arasında incelendiğinde; sonuçların 30,43 pg/ml ile 45,72 pg/ml arasında değiştiği ve ortalama değerlerin gruplar arasında çok farklı olmadığı görüldü (Tablo 8-10).

### Grup 1 (Kontrol Grubu)

**Tablo 8.** Grup 1 serum inhibin B sonuçları (pg/ml)

Sıçan(n=6)	İnhibin B sonuçları
K1	34,55
K2	32,81
K3	30,03
K4	38,72
K5	36,81
K6	36,81
Ortalama Değer	34,9550±3,16474

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

### Grup 2 (Orşiektomi Grubu)

**Tablo 9.** Grup 2 serum inhibin B sonuçları (pg/ml)

Sıçan(n=9)	İnhibin B sonuçları
O1	41,22
O2	33,57
O3	39,77
O4	34,61
O5	36,52
O6	32,23
O7	37,74
O8	30,43
O9	36,35
Ortalama Değer	35,8267±3,49439

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Grup 3 (Atrofi Grubu)

**Tablo 10.** Grup 3 serum inhibin B sonuçları (pg/ml)

Sıçan(n=9)	İnhibin B sonuçları
A1	45,72
A2	37,80
A3	43,08
A4	38,09
A5	32,46
A6	37,57
A7	36,93
A8	37,68
A9	33,51
<b>Ortalama Değer</b>	38,0933±4,14717

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

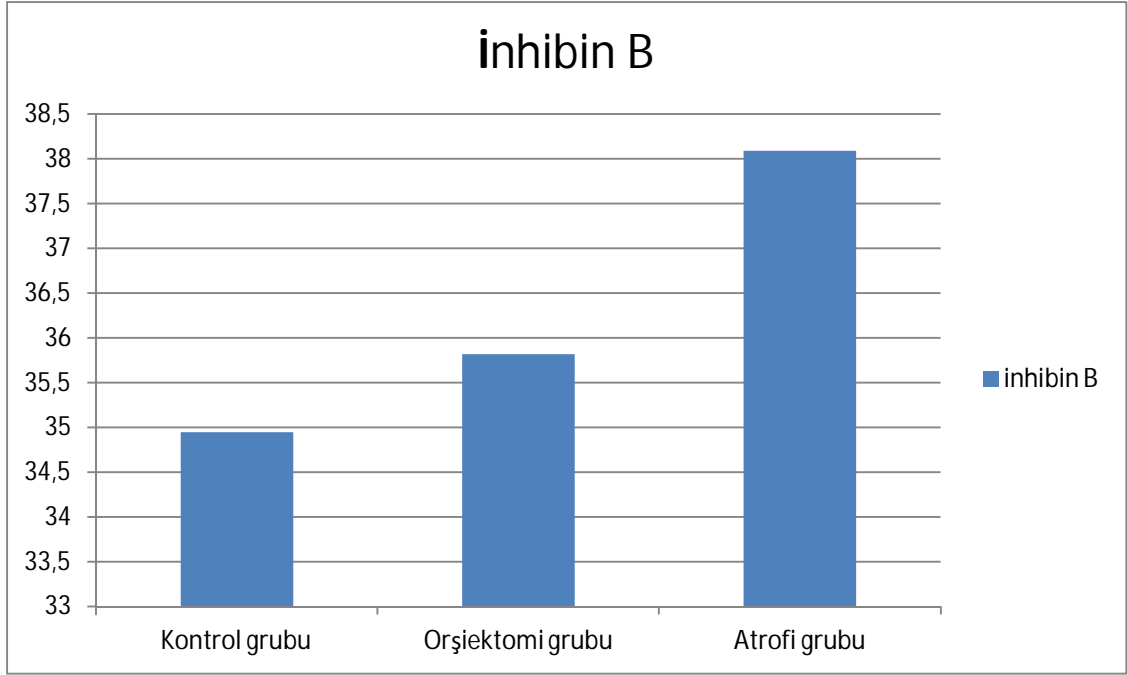
**Tablo 11.** Serum İnhibin B ortalama değer sonuçları

Gruplar	İnhibin B
<b>Kontrol Grubu</b>	34,9550±3,16474
<b>Orşiektomi Grubu</b>	35,8267±3,49439
<b>Atrofi Grubu</b>	38,0933±4,14717 <sup>Σ</sup>

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Σ Grup K ve O ile karşılaştırıldığında P=0,243

Gruplar arasında, serum İB değerlerine bakıldığında P=0,243 bulunduğundan istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Tablo 11, Grafik 2).



**Grafik 2.** Gruplara göre ortalama inhibin B değerleri



### 4.3. Fertilite bulguları

Gruplar fertilite sonuçlarına göre incelendiğinde; grup 2 ile grup 3 arasında fertilite ortalama değerlerinin aynı olduğu, grup 1’de fertilite değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 12-14).

#### Grup 1 (Kontrol Grubu)

**Tablo 12.** Grup 1 fertilite sonuçları (% olarak)

Sıçan(n=6)	Fertilite sonuçları
K1	% 80
K2	% 100
K3	% 80
K4	% 80
K5	% 100
K6	% 100
<b>Ortalama Değer</b>	<b>%93,33 ± 10,328</b>

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

#### Grup 2 (Orşiektomi Grubu)

**Tablo 13.** Grup 2 fertilite sonuçları (% olarak)

Sıçan(n=9)	Fertilite sonuçları
O1	% 40
O2	% 20
O3	% 100
O4	% 40
O5	% 60
O6	% 80
O7	% 80
O8	% 40
O9	% 60
<b>Ortalama Değer</b>	<b>% 57,78 ± 25,386</b>

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Grup 3 (Atrofi Grubu)

**Tablo 14.** Grup 3 fertilité sonuçları (% olarak)

Sıçan(n=9)	Fsonuçları
A1	% 20
A2	% 60
A3	% 40
A4	% 60
A5	% 100
A6	% 60
A7	% 40
A8	% 80
A9	% 60
<b>Ortalama Değer</b>	<b>% 57,78 ± 23,333</b>

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

**Tablo 15.** Fertilité sonuçları ortalama değerleri

Gruplar	Fertilité
<b>Kontrol Grubu</b>	93,33 ± 10,328
<b>Orşiektomi Grubu</b>	57,78 ± 25,386 <sup>&amp;</sup>
<b>Atrofi Grubu</b>	57,78 ± 23,333 <sup>Ω</sup>

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

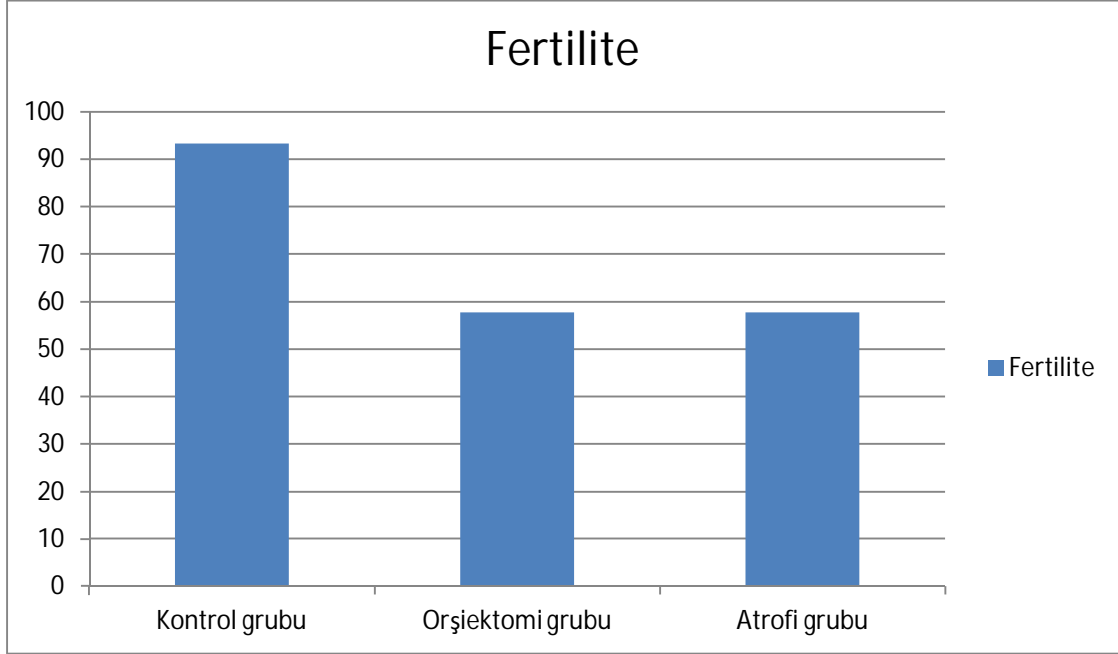
& Grup K ile karşılaştırıldığında P=0,015

Ω Grup K ile karşılaştırıldığında P=0,015

Ω Grup O ile karşılaştırıldığında P=1,000

Gruplar arasında fertilité yüzdelere bakıldığında P<0,05 bulunduğundan istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Kontrol grubu ile orşiektomi grubu, kontrol grubu ile atrofi grubu arasında fertilité yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında P=0,015 bulunarak istatistiksel olarak aralarındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi. Orşiektomi grubu ile

atrofi grubu fertilite yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında  $P=1,000$  bulunarak istatistiksel olarak aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi. (Tablo 15, Grafik 3).



**Grafik 3.** Gruplara göre ortalama fertilite değerleri

## 5. TARTIŞMA

Atrofi, bir organda parankimal hücrelerin azalması demektir; testis atrofisi, kendini tübülüs epitelindeki hücrelerin azalması ile gösterir ve sonunda infertilite gelişir (10,18).

Çeşitli sebeplerle testis atrofisi gelişebilir. Bu sebepler arasında sıklıkla karşımıza çıkanlar: İnmemiş testis, kronik inflamasyon, radyasyon tedavisi, yaşlılık, hormon eksiklikleri (GnRH, LH), testis torsiyonu, testis travması, inguinal herni, hidrosel varikozel, kasık cerrahisi, orşit, epididimit, çeşitli enfeksiyöz ajanlar, sendromik hastalıklar, böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları şeklinde sıralanabilir (7,9-12).

Testisteki değişikliğin derecesi; etkili ajana, bu ajanın tesir şiddetine ve süresine bağlıdır. Tek testisin hasara uğraması halinde diğer testisin fonksiyonuna devam edebildiği ve şahsın fertil olabildiği unutulmamalıdır. Bu sebeplerin hafif şekillerinde oligospermi olurken, ağır ve devamlı hallerinde azospermi gelişir (18). Testis torsiyonlu hastalarda kontralateral testiste artmış apoptozis infertilite için bir faktör olarak görülmektedir (33).

TT ve TA'nde karşı taraf testisin fonksiyonlarında bozulma tespit edilmesi, birçok araştırmanın ana konusu haline gelmiştir. Bu durum ile ilgili birçok mekanizma öne sürüldüyse de en çok immünolojik mekanizma, gizli intermittan torsiyonların varlığı, konjenital displazi ve refleks vazokonstriksiyon mekanizmaları kabul görmüştür (20,34).

TT veya TA sonrasında kontralateral hasarı azaltmak için torsiyone testisin erken cerrahi ile çıkarılması (35,36), prednizolon uygulaması (37,38), sildenafil (39), siklosporin (40), melatonin (40,41), karnitin (42), roziglitazone (43), dexpanthenol (44), selenyum (45), pentoksifilin (46) gibi maddelerin kullanımı, kimyasal sempatektomi (47,48) ve hiperbarik oksijen tedavisi (49) denenilen tedaviler arasındadır. Bu çalışmalar sayesinde kontralateral testiste histopatolojik değişiklikler ve hasar, en aza indirilerek fertilitte korunmaya çalışılmıştır.

Atrofik olan testislerin eksize edilip edilmemesi tartışmalıdır. Testiste oluşan iskeminin kan-testis bariyerini hasara uğrattığı ve çocukta kendi spermatogoniasına karşı potansiyel otoimmünizasyon riski oluşturduğuna ilişkin önemli kanıtlar vardır. On yaşından büyük iskemik testisi olan çocuklarda orşiektomi önerilir (1-3). Koçar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, orşiektominin atrofinin kontralateral testis üzerindeki histopatolojik etkilerini sınırladığı tespit edilmiştir (35). Sağnak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da tek taraflı testis torsiyonu oluşmuş, üzerinden 24 saatten

fazla süre geçmiş pubertal hastalarda detorsiyon ya da orşiektomi yapılarak karşı testisin etkilenmesinde yarar sağlanacağı tespit edilmiştir (50).

Çalışmamızda, testis atrofisinin fertilité üzerine etkilerini tespit etmek amacıyla prepubertal sıçanlar kullanılmıştır. Torsiyon ve atrofi genellikle sol testiste görüldüğü için, torsiyon sol testiste oluşturulmuştur. Torsiyon sonucu testiste oluşan hasar, torsiyonun süresine ve derecesine bağlıdır. Tam iskemi oluşturmak için 720° lik torsiyon yeterli olacaktır. Çalışmamızda atrofi elde edebilmek için ortalama 40 gün süre ile torsiyon oluşturduk ve 40 gün sonunda testiste atrofi oluştuğunu makroskopik olarak tespit ettik. Ayrıca bu atrofiyi JS ile de tespit ederek doğruluğunu histopatolojik olarak da gösterdik.

Atrofik testis dokusunun fertilité üzerine etkileri ve karşı testisteki etkileri, histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerle ortaya konabilir. Bunun için histopatolojik açıdan Johnsen skoru kullanılır. JS, tübüllerdeki germ hücreleri ve Sertoli Hücreleri hakkında anlamlı bilgi verir (32).

Çalışmamızda doku JS'ları açısından ipsilateral testisler incelendiğinde; değerlerin K grubunda değerlerin 9 ile 10 arasında, O grubunda 1 ile 4 arasında, A grubunda ise 1 ile 5 arasında değiştiği görüldü. K grubu ile O grubu ( $P=0,000$ ); K grubu ile A grubu ( $P=0,000$ ) arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi. O grubu ile A grubu ipsilateral testis dokuları JS'ları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ( $P=0,654$ ). Kontralateral testis dokusu JS'ları arasında ise, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $P=0,372$ ).

Son yıllarda, spermatogenezi değerlendirmede, biyokimyasal açıdan çeşitli markerlar kullanılmaktadır. Bunlardan inhibin B de oldukça önemli bir markerdir. İnhibinler ve ilgili proteinlerden sadece inhibin B erkek reproduktif sisteminde rol oynar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda İnhibin B düzeyinin, spermatogenezin endokrin belirteci olduğu teorik olarak kabul edilir. Genel bir kural olarak, inhibin B düzeyi spermatogenik hasarın artışıyla giderek azalır ve SCO (sertoli cell only) sendromu olan azospermik erkeklerde belirlenemeyen düzeylerde (23,28).

Bailly ve arkadaşları tarafından Fransa'da yapılan bir çalışmada, azospermisi olan erkek hastalarda inhibin B konsantrasyonunun anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (51). Özkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada testis torsiyonu sonrası karşı taraf testiste hasar oluştuğu ve bu hasarın kan inhibin B seviyesi düşüklüğü ile gösterilebildiği tespit edilmiştir (52).

Çalışmamızda Kontrol grubu (İB değeri 34,9550±3,16474) ile orşiektomi grubu (İB değeri 35,8267±3,49439) ve atrofi grubu (İB değeri 38,0933±4,14717) arasında inhibin B değerleri açısından fark bulunmamış ve testis hasarının inhibin B düzeylerini etkilemediği tespit edilmiştir (P=0,243). Özkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, testis torsiyonu sonrası erken orşiektominin karşı taraf testis hasarını önleyemediği sonucu bulunmuştur (52). Ancak çalışmamızda orşiektomi grubu ile atrofi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmayıp, prepubertal dönemde oluşan atrofının karşı taraf testis üzerine olumsuz etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Testis atrofisinde orşiektominin yeri ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda, karşı testis fonksiyonunun tehlikeye düştüğü ve nekrotik testis dokusunda erken dönemde yapılan orşiektominin; testis fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarda zamanla cerrahi sonrası inhibin B seviyelerinin de giderek arttığı tespit edilmiştir (53). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile atrofi ve orşiektomi grupları arasında inhibin B düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmeyip; atrofik testis dokusunun testis fonksiyonları üzerine ve inhibin B seviyesi üzerine olumsuz etkisi bulunmamıştır.

Fertilite yüzdeleri incelendiğinde, K grubu fertilite değerleri 93,33±10,328, O grubu fertilite değerleri 57,78±25,386, A grubu fertilite değerleri de 57,78±23,333 bulunmuştur. K grubu ile O grubu (P=0,015); K grubu ile A grubu (P=0,015) arasında anlamlı farkın olduğu tespit edildi. Ancak O grubu ile A grubu arasında, fertilite yüzdeleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi (P=1,000). Bu sonuçlara göre; atrofik testis dokusu üzerine yapılan orşiektominin fertilite üzerine herhangi bir yararı tespit edilmemiş, gruplar arasında fertilite parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İnguinal cerrahiler sonrasında, komplikasyon olarak testis atrofisi karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi manüplasyon yöntemlerinin, testiküler büyüme ve fertilite üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda; kord çevresinde yapılan künt diseksiyonlar ile spermatik kordun gerilerek yapıldığı cerrahiler karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki cerrahi manüplasyonun testiküler büyümeyi etkilediği ancak spermatogenez ve fertilite üzerine etkisinde anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (54,55).

Bu bilgiler ışığında; çalışmamız deneysel bir çalışma olmasına rağmen prepubertal dönemdeki çocuklarda çeşitli nedenlerle oluşabilecek testis atrofisinin fertilite üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Atrofik testis dokusuna yapılacak orşiektominin de anlamlı bir etkisinin olmadığı kanaatine varılarak; gereksiz cerrahi işlemlerin yapılmaması açısından çok olumlu katkılar sağlayacağına inanıyoruz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Prepubertal sıçan testisinde oluşturulan atrofi işlemi sonrası oluşan histopatolojik değişiklikler, biyokimyasal sonuçlar ve fertilité değerlendirilmesinde atrofi grubu ile orşiektomi grubu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Her iki grup ile kontrol grubu arasında histopatolojik değişiklikler ve fertilité değerlendirilmesi sonuçları arasında anlamlı fark bulunurken, biyokimyasal sonuçlar arasında her üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgulara göre; puberte öncesi testis atrofisi oluşan erkeklerde, orşiektominin fertilité üzerine olumlu bir katkısının olmadığı tespit edilip, gereksiz cerrahi işlemlerin yapılmasının önleneyeği kanaatine varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yurtçu M. Testis torsiyonundaki iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede tek doz ve yedi günlük melatonin ve steroid tedavisinin etkilerinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2003.s.4-7
2. Hutson JM. Undescended testis, torsion, and varicocele. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. editors. Pediatric Surgery Volume Two. 5th ed. London: Mosby-Year Book,Inc, 1998. p.1099-1101.
3. Başaklar A.C. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. s. 1730, 1732, 1754, 1759, 1760.
4. Özen O. Deneysel testis torsiyonunda ipsilateral ve kontralateral testis hasarı üzerine amrinonun etkisi [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1999.s.7-9
5. Erkoçak A. Genital sistem: Özel Histoloji. 3. baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 1980. s.166-181.
6. Johnsen EK. Male Reproductive System: Histology and Embryology. New York: A Wiley Medical publication; 1984. p. 223-235.
7. Robbins SL, Kumar V, Cotran R. Basic pathology. 7th ed. Philadelphia: W.B.S.C; 2003. s.11-12-659.
8. Kissane J.M, Smith M.G. Male reproductive system. In: Kissane J.M, Smith M.G, editors. Pathology of Infancy and Childhood. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1975. p. 633-659.
9. Anafarta K. İnfertile. Genel Pratik Üroloji. Ankara : Yargıçoğlu; 1980. s. 316-324.
10. Bulay O. Genital Sistem Patolojisi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Yayınevi; 1984. S. 17-19
11. Bernoth E, Link M, Weise W, Donat H, Knak J, Kapitza W, et al. Comparative morphological and functional studies on Infertility of males. Zentralbl Gynakol. 1980;102(6):334-346.
12. Graham AR, Walson PD, Paplanus SH, Payne CM. Testicular fibrosis and cardiomegaly in Shwachman's syndrome. Arch. Pathol. Lab. Med. 1980;104(5):242-244
13. Blank ML, O'Neill PJ, Steigman CK, Cobb M, Wilde RA, Havenstein PJ, et al. Reperfusion injury following testicular torsion and detorsion in prepubertal rats. Urol Res. 1993;21:389-93.
14. Becker EJ, Turner TT. Endocrine and exocrine effects of testicular torsion in the prepubertal and adult rat. J Androl. 1995;16:342-46.
15. Leape LL. Testicular torsion. In: Ashcraft KW, editor. Pediatric Urology. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990. p.1556-1558.



16. Kallerhoff M, Gross AJ, Bötöfür IC, Zöller G, Weidner W. The influence of temperature on changes in pH, lactate and morphology during testicular ischaemia. *Br J Urol.* 1996; 440-45.
17. Noseworthy J. Testicular torsion. In: Ashcraft, Murphy, Sharp, Sigalet, Snyder, editors. *Pediatric Surgery.* 3rd ed. United States of America: W.B. Saunders Company; 2000. p. 674-680 .
18. Kurt A. İnfertilite vakalarında alınan testis biopsilerinin histopatolojik tetkiki [Uzmanlık Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1986.
19. Thackray C. The male reproductive organs. In: Symmers W.St.C, editor. *Systemic pathology.* Vol 4. 1978. p. 1567-1578.
20. Görür S, Helli A, Orhan İ. Testis torsiyonu patofizyolojisi ve tedavisinde yenilikler. *Androloji Bülteni.* 2007;30.sayı:219-224.
21. Rodriguez MG, Rival C, Theas MS, Lustig L. Immunohistopathology of the contralateral testis of rats undergoing experimental torsion of the spermatic cord. *Asian J Androl.* 2006 Sep;8(5):576-83.
22. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. *J Urol.* 1998;160:1158-60.
23. İrkılata HC, Dayanç M. İnhibin B sekresyonun kontrolü ve inhibin B'nin klinik uygulamadaki yeri. *Androloji Bülteni.* 2004;19:313-18.
24. De Scheppers J, Verlinde F, Cortvrindt R, Callewaert M, Smitz J. Serum inhibin B in term-born male and female neonates during the first week of life. *European J Pediatrics.* 2000; 159: 465-469.
25. Raivio T, Dunkel L. Inhibins in childhood and puberty. *Best Prac & Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16: 43-52.
26. Borgato S, Giaccherio R, Morpurgo P, Persani L, Beck-Peccoz P. Physiological secretion of gonadotropins and inhibin B during the first year of life in both sexes. 5th European Congress of Endocrinology; 2001, O-079; Turin/Italy.
27. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell O, Skakkebaek NE. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 675-81.
28. Foresta C, Bettella A, Petraglia F, Pistorello M, Luisi S, Rossato M. Inhibin B levels in azoospermic subjects with cytologically characterized testicular pathology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50: 695-701.
29. Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hiort O, Bettendorf M, Wolfle J. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:134.

30. Irkılata C, Yıldırım I, Onguru O, Aydur E, Dayanç M. The influence of orchiopexy on serum inhibin B level: relationship with histology. *J Urology*. 2004;172(6 Pt 1): 2402-05.
31. Irkılata C, Yıldırım I, Onguru O, Muşabak U, Aydur E, Dayanç M. The effect of HCG stimulation test on Inhibin B and other hormones before and after orchiopexy. XIVth ESPU Congress; 2003; Madrid, Spain. 12- 15th March 2003. O-115.
32. Johnson L, Petty CS, Neaves WB. The relationship of biopsy evaluations and testicular measurements to over-all daily sperm production in human testes. *Fertil Steril*. 1980; 34:36-40.
33. F.Hadzıselımovıç, R.Geneto, L.R.emmons. Increased Apoptosis In The Contralateral Testes of Patients With Testicular Torsion as a Factor For Infertility. *The Journal of Urology*. 1998 Sep;160(3):1158-60.
34. Taneli F, Günşar C, Var A, Ulman C, Onur E, Arı Z, et al. Evaluation of the contralateral testis after unilateral orchidectomy by lactate dehydrogenase-c4 isoenzyme activity in rats. *Ege journal of medicine*. 2004; 43(2): 079-082.
35. Koşar A, Sarıca K, Kúpeli B, Alçığır G, Süzer O, Kúpeli S. Testicular torsion: evaluation of contralateral testicular histology. *Int Urol Nephrol*. 1997; 29:351.
36. Sarıca K, Kúpeli B, Budak M, Koşar A, Kavukçu M, Durak İ, et al. Influence of experimental spermatic cord torsion on the contralateral testis in rats. *Urol Int*. 1997; 58:208.
37. Sağnak L, Ersoy H, Burgu B, Hazıroğlu R. Histopathological changes and the effects of prednisolone treatment in contralateral testis in rats subjected to unilateral testicular torsion. *Gülhane Med J*. 2007;49(2):067-071.
38. Yurtçu M, Abasıyanık A, Biçer Ş, Avunduk M.C. Efficacy of antioxidant treatment in the prevention of testicular atrophy in experimental testicular torsion. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009;44:1754-58.
39. Yıldız H, Durmus AS, Simşek H, Yaman M. Protective effect of sildenafil citrate on contralateral testis injury after unilateral testicular torsion/detorsion. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(1):137-42.
40. Jeong SJ, Choi WS, Chung JS, Baek M, Hong SK, Choi H. Preventive effects of cyclosporine a combined with prednisolone and melatonin on contralateral testicular damage after ipsilateral torsion-detorsion in pubertal and adult rats. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):790-96.
41. Yurtçu M, Abasıyanık A, Avunduk M.C, Muhtaroğlu S. Effects of melatonin on spermatogenesis and testicular ischemia-reperfusion injury after unilateral testicular torsion-detorsion. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43:1873-78.
42. Cankorkmaz L, Köylüoğlu G, Özer H, Yıldız E, Sümer Z, Özdemir O. The role of apoptosis and protective effect of carnitine in contralateral testicular injury in experimental unilateral testicular torsion. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009 Nov;15(6):529-34.

43. İnan M, Basaran U, Dökmeci D, Kanter M, Yalçın O, Aydoğdu N, et al. Rosiglitazone, an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, prevents contralateral testicular ischaemia-reperfusion injury in prepubertal rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 May-Jun;34(5-6):457-61.
44. Etensel B, Ozkisacik S, Ozkara E, Serbest YA, Oztan O, Yazici M, et al. The protective effect of dexpanthenol on testicular atrophy at 60th day following experimental testicular torsion. *Pediatric Surgery*. 2007 Mar;23(3):271-75.
45. Avlan D, Erdoğan K, Cimen B, Düşmez Apa D, Cinel I, Aksöyek S. The protective effect of selenium on ipsilateral and contralateral testes in testicular reperfusion injury. *Pediatr Surg Int*. 2005 Apr;21(4):274-78.
46. Savaş C, Dindar H, Bilgehan A, Ataoğlu O, Yücesan S. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol*. 2002; 36:65.
47. Kutlu O, Kocabıyık A, Köksal T, Güntekin E. Effects of chemical sympathectomy on contralateral testicular histology and fertility in unilateral vasectomy. *J Korean Med Sci*. 2009;24(5):849-52.
48. Karnak I, Gedikoğlu G, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. The effects of chemical sympathectomy on contralateral testicular histology, fertility and fecundity in unilateral abdominal testes. *Br J Urol*. 1996 Apr; 77(4):580-84.
49. Kolski JM, Mazolewski PJ, Stephenson LL, Texter J, Grigoriev VE, Zamboni WA. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol*. 1998 Aug;160(2):601-04.
50. Sağnak L, Burgu B, Tunca R, Hazıroğlu R. Pathological evaluation of contralateral testis following various treatment methods for experimental testicular torsion in rats. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Dergisi*. 2002;49:213-18.
51. Bailly M, Guthauser B, Bergere M, Wainer R, Lombroso R, Ville Y, et al. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003 Apr;79(4):905-08.
52. Özkan KU, Küçükaydin M, Muhtaroğlu S. Evaluation of contralateral testicular damage after unilateral testicular torsion by serum inhibin B levels. *J. Pediatr Surg*. 2002 Jul;36(7):1050-53.
53. Taskinen S, Taskinen M, Rintala R. Division of surgery, hospital for children and adolescents, University of Helsinki. Testicular torsion: Orchiectomy or orchiopexy? *Journal of Pediatric Urology*. 2008; 4:210-13.
54. Seung-Eun Choi, Myeong-Cherl Kook, Chong Jai Kim, Seong-Cheol Lee, Kwi-Won Park, Sung-Eun Jung, et al. Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine. Effects of compression/stretching of the spermatic cord and blunt dissection on testicular growth and fertility. *J Pediatr Surg*. 2009 Nov;44(11):2163-67.

55. Marcelo M. Stegani, Miguel A. Agulham, Sérgio O. Ioshii Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil. Testicular morphological damage in young rats after inguinoscrotal hernia repair with vascular trauma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008; 43:1705–10.

.

.