

T.C

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

79400

**DENEYSEL TESTİS TORSİYONUNDA İPSİLATERAL
VE KONTRALATERAL TESTİS HASARI ÜZERİNE
AMRİNON'UN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

79400

DR. İ. ONUR ÖZEN

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA, 1999

İÇİNDEKİLER

Giriş	1
Genel Bilgiler	2
Gereç ve Yöntem	14
Bulgular	17
Tartışma ve Sonuç	20
Özet	27
Kaynaklar	29

GİRİŞ

Çocuklarda acil cerrahi girişim gerektiren ürolojik hastalıklar arasında önemli bir yer tutan testis torsiyonu yirmibeş yaş altındaki erkeklerde 4000'de bir oranında görülür (35).

Testis torsiyonunda spermatik kord ve yapılarının dönmesi sonucu başlangıçta venöz tıkanıklık oluşur, venöz tıkanıklığın ilerlemesi ile arteriyal dolaşım bozulur. Bir süre sonra venöz trombus, arteriyal trombus ve testiküler infarkt meydana gelir. Testis torsiyonunda oluşan doku hasarı, testisin dönme derecesi ve süresi ile ilişkilidir (6,15,22,58). Hasta ne kadar erken hastaneye başvurur ve tedavi edilirse testiste oluşan hasar o kadar az olur. Ancak testis, torsiyonun olduğu andan itibaren zedelenmeye başlar. İskemiden önce iskemiye daha dayanıksız olan Sertoli hücreleri ve bir süre sonra da Leydig hücreleri etkilenir. Bu durumun testiküler atrofi, subfertilite veya infertiliteyle sonuçlandığı bildirilmiştir (35). Torsiyon sonrası subfertilite veya infertilite görülmesi hasarın yalnızca torsiyone olan tarafta olmadığını, karşı taraf testisin de olaydan etkilendiğini düşündürmektedir.

Testiküler hasarın mekanizmasını açıklamak ve hasarın oluşumunu engellemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Biz de bu çalışmada bir fosfodiesteraz III inhibitörü olan amrinonun deneysel testis torsiyonunda hem aynı taraf, hem de karşı taraf testis hasarı üzerindeki etkisini inceledik.

GENEL BİLGİLER

Testis Embriyolojisi

Ürogenital sistem kölom boşluğunun arka duvarında, dorsal mezenterin her iki yanında embriyonun dorsal duvarı boyunca uzanan mezodermal kabarıklıktan (intermediate mezoderm) gelişir. Intermediate mezoderm, embriyonun horizontal düzleminde katlanması ile somitlerle olan ilişkisini kaybeder ve kölom boşluğunun arka duvarında, primitif aortanın her iki tarafında longitudinal mezodermal şişkinlikler olarak belirir. Bu şişkinliklere ürogenital kabarıklık adı verilir. Ürogenital kabarıklığın medialinde ise genital kabarıklık bulunur.

Gelişimin altıncı haftasına kadar genital kabarıklık içinde germ hücreleri mevcut değildir. Primordial germ hücreleri yolk kesesinin allantoise yakın endoderm hücrelerinden oluşur ve altıncı haftada ameboik hareketlerle son barsağın dorsal mezenteri boyunca ilerleyerek genital kabarıklığa gelirler. Primordial germ hücrelerinin genital kabarıklığa ulaşmalarından hemen önce genital kabarıklığın kölomik epitel proliferasyonu olarak altındaki mezenşim içine girmeye başlar. Kölomik epitel hücreleri burada primitif cinsiyet kordonları denen irregüler şekilli kordonları oluştururlar. Bu evrede erkek ve dişi gonadların birbirinden farkı yoktur. Genital kabarıklıklar primordial germ hücrelerinin indükleyici etkisi ile over veya testise farklılaşır.

Eğer embriyo erkeğe primordial germ hücreleri XY kromozomunu taşırlar. Y kromozomu üzerindeki testis belirleyici faktörün etkisiyle (TBF) primitif cinsiyet kordonları çoğalmaya devam eder ve testisin medüller kordonlarını oluşturmak üzere medullanın iç kesimlerine doğru ilerlerler. Kordonlar daha sonra bezin hilusuna doğru ince hücre sıralarından ibaret bir ağ oluşur. Bu ağdan testis tübüleri meydana gelir.

Gelişimin daha ileri evrelerinde testis kordonları yüzey epiteli ile olan ilişkilerini kaybeder ve testisin yüzeyi tunika albuginea denen yoğun, fibröz bir bağ dokusuyla epiteliden ayrılır. Dördüncü ayda ise testis kordonları at nalı şeklini alır ve bu kordonların uçları rete testis olarak devam eder. Bu dönemde testis kordonları germ hücreleri ve bezin yüzey epitelinden köken alan Sertolihücrelerinden meydana gelmiştir.

Testis kordonları arasında bulunan interstisyel Leydig hücreleri gonadal kabarıklığın orijinal mezenşiminden köken alarak kordonların farklanmaya başlamasından hemen sonra ortaya çıkarlar. Gestasyonun sekizinci haftasında Leydig hücrelerinde testesteron üretimi başlar ve böylece testisler dış genital organların faklanmasında rol oynar.

Püberteye kadar testis kordonları solid halde kalır ancak püberteden sonra lümenleri açılarak seminifer tübüleri oluştururlar. Seminifer tübüller kanalize olarak rete testis tübüllerine katılır ve daha sonra duktuli eferenteslere girerler. Duktus eferentes olarak bilinen kanallar rete testis ile mezonefrik kanal (Wolffian kanalları) arasında bir bağlantı kurar.

Mezonefroz gerilerken epigenital tübüller adı verilen birkaç boşaltım kanalı rete testis kordonları ile birleşerek testise ait duktus eferentesleri oluştururlar. Testisin kaudal kutbundaki paragenital tübüller diye adlandırılan boşaltım kanalları ise rete testis kordonları ile birleşemez ve bunların kalıntıları topluca paradidimis olarak adlandırılır. Apendiks epididim olarak bilinen en kranial kısım dışındaki mezonefrik kanallar sebat ederek ana genital kanalları meydana getirirler. Mezonefrik kanallar uzayarak eferent duktusların giriş yerinin hemen altından itibaren duktus epididimi yaparlar. Mezonefrik kanal, epididim kuyruğundan seminal vezikül tomurcuğuna kadar

kalın bir adele kılıfına bürünür ve bu bölge duktus deferens adını alır. Duktus deferensin seminal vesiküllerden sonraki parçasına da ejakulatuar kanal adı verilir.

Erkeklerde paramezonefrik kanalın kranial ucundaki küçük bir kısmı dışında tümü dejenere olur. Dejenere olmayan kısımdan ise apendiks testis gelişir.

Testis ve mezonefroz ikinci ayın sonunda ürogenital mezenter adı verilen bir yapı ile karın arka duvarına bağlıdır. Mezonefrozun dejenerasyonu sonucu bu mezenter sadece testisin mezenteri halini alır. Takiben kaudaldeki parçasından kaudal genital ligament gelişir. Testisin kaudal kutbundan uzanan ekstrasellüler matriksten zengin yoğun mezenşimal yapıya gubernakulum adı verilir. Testis aşağıya inmeden önce bu yapı inguinal bölgede internal ve eksternal abdominal oblik kasları arasında sonlanır. Testisin inmeye başlaması ile gubernakulumun ekstrabdöminal parçası oluşur ve inguinal bölgeden skrotal şişliğe doğru büyür. Testis inguinal kanaldan geçerken gubernakulumun ekstraabdöminal parçası skrotum tabanına tutunur.

Testisin inişini kontrol eden faktörler tam olarak bilinmemektedir. Fakat intra-abdöminal göçün gubernakulumun ekstraabdöminal parçasının uzamasıyla gerçekleştiği, organların büyümesinin intraabdöminal basıncı artırarak inguinal kanaldan geçişi sağladığı ve gubernakulumun ekstraabdöminal parçasının regresyonunun da testisin skrotum içine doğru inişinde rol oynadığı sanılmaktadır. Bu süreç androjen ve müllerian inhibe edici faktör (MIF) gibi hormonların etkisi altında gerçekleşir.

Testislerin aşağıya inişinden bağımsız olarak kölomik boşluk peritonunda karın ön duvarının her iki yanında birer peritoneal cep meydana getirir. Vajinal proses olarak bilinen bu periton cepleri gubernakulum testisin skrotal şişkinliğe inen yolunu takip ederler. Müsküler ve fasiyal yapılarla beraber skrotal şişliğe doğru ilerleyen vajinal

prosesler inguinal kanalı yaparlar. Testisler inguinal kanaldan geçerek skrotuma iner ve daha sonra vaginal prosesin bir katlantısı ile sarılırlar. Testisi saran bu peritonun iç kısmında kalan parçasına tunika vaginalisin visseral yaprağı, dış kısmında kalan parçasına tunika vaginalisin pariyetal yaprağı denir. Testisler vaginal proseslerden oluşan peritoneal tabaka dışında içinden geçtiği karın ön duvarı katları tarafından da sarılmıştır. Internal spermatik fasia, fasia transversalisten, kremasterik lifler internal oblik kastan, eksternal spermatik fasia ise eksternal oblik kastan meydana gelmiştir (26,45,52,54).

Anatomi

Testisler skrotumda yerleşmiş simetrik bir çift oval glandüler organdır. Yetişkinde yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 3,5 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığında olup ortalama 30 ml hacme sahiptirler.

Posterolateral kısımları hariç testisler tamamıyla tunika vaginalisin visseral tabakası ile sarılmıştır. Oldukça ince olan bu peritoneal yapının altında testise lastiksi kıvamını veren beyaz renkli fibröz bağ dokudan oluşan tunika albuginea bulunur. Tunika albuginea ve tunika vaginalisin visseral tabakası birbirinden kolayca ayrılamadığı için bu iki tabaka cerrahi açıdan tek tabaka gibi düşünülür. Bu yapıların altında ise tunika vasküloza diye adlandırılan damarlardan zengin bir tabaka daha bulunur. Bu üç tabaka birden testisin kapsülünü yapar.

Mediastinum testis, testise ait damar ve sinirlerin organa girdiği yerdir. Tunika albuginea arka tarafta vertikal olarak mediastinum testisdeki yapıları sarar ve testis içine doğru uzanan trabeküler yapıda septalar verir. Bu septalar testisi lobüllere böler. Her bir testis yaklaşık 200 - 300 adet lobülden oluşur ve her lobül içinde ise bir

veya iki adet seminifer túbül bulunur. Seminifer túbüller birbiri ile anastomoz yaparak 20-30 adet túbüli rektiyi meydana getirirler. Túbüli rektiler ise birbirleri ile birleşerek rete testisi yaparlar. Mediastinumun üst ucundaki rete testislerden de eferent duktuslar oluşur. Efferent duktuslar tunika albugineayı delerek kıvrımlı ve geniş bir yapı halini alırlar. Her biri epididimal lobülleri meydana getirir. Lobüllerde bir araya gelerek epididim başını yaparlar. Epididim başından sonra gövde ve kuyruk kısmı oluşur. Kuyruk kısmından tek bir kanal halinde vas deferens çıkar. Vas deferens kalın duvarlı, kas yapısından zengin ve ejakulatı iletme yeteneğine sahip bir yapıdadır. Vas deferens epididimin kuyruk kısmından ayrılarak iç inguinal halkadan karına girer üreteri önden çaprazladıktan sonra mesane ve median umbilikal ligamentin arkasına geçer. Prostat bezine dökülmeden önce genişleyerek vas ampullayı yapar, sonra ince bir yapı halinde prostat içine dökülür.

Testisin Arterleri

Testiküler arterler renal arterin altında, aortanın anterolateralinden çıkarlar. Bazen renal arterden de köken alabilirler. Retroperitonda ilerleyerek internal inguinal halkadan geçtikten sonra testisin üst ucuna yaklaşırken sırasıyla epididimal arter, dış dal, internal testiküler arter, iç dal, inferior testiküler arter olmak üzere beş adet dal verirler.

Bu dallar testise girerken pampiniform pleksus venleri ile yakın ilişki halindedirler. Bu anatomik özellik testisin ısı değişim sistemini oluşturarak testise giren arteriyal kanı soğutur.

Vasal arter (deferensiyal arter) vezikal arterden çıkar ve duktus deferens boyunca ilerleyerek birkaç dal verir. Bu dallar posterior epididimal arterle birleşerek epididimal deferensiyal halkayı yaparlar.

Kremasterik arterler ise eksternal iliak arterlerden çıkarak, internal spermatik fasianın dışında seyrederek. Spermatik fasia içindeki yapılara çok az miktarda kan sağlarlar. Ancak bazı terminal dallar testisin alt polüne ulaşarak testiküler ve deferensiyal arter ile anastomoz yapıp testisin kanlanmasına katkıda bulunurlar.

Testisin Venleri

Testisin venleri testisin arka sınırında başlar ve epididimal venöz pleksustan da dallar alarak spermatik arteri saran sekiz on adet venden oluşan venöz pleksusu meydana getirir. Bu yapıya pampiniform pleksus adı verilir. Bu pleksus venleri internal inguinal halka hizasında birleşerek bir çift ven haline gelir. Nihayetinde psoas kası önünde bu venler de birleşerek tek bir ven halini alır. Sağ testiküler ven inferior vena kavaya, sol testiküler ven ise sol renal vene dökülür.

Testisin lenfatikleri ise intertübüler aralıklardan başlar daha sonra lomber ve paraaortik lenf nodüllerine dökülerek sistemik dolaşıma katılır.

Testiküler sinirler T10-11 spinal sinirlerden köken alır ve bu sinirler aortorenal gangliondan geçerek spermatik korda katılırlar (23,38,44,54).

Testis Histolojisi

Testis tunika albuginea adı verilen beyaz, sert ve yoğun fibroz 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 túbüller bulunur. Bu túbüller arasında bağ ve destek dokusundan zengin interstisiyel aralık vardır.

Seminifer túbüller mediastinum testiste birleşerek rete testisi yaparlar. Rete testisler de birbiri ile birleşerek eferent duktusları oluşturup kaput epididimise dökülürler.

Seminifer túbüller 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, peritúbüler kontraktil 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.

Sertoli hücreleri túbül lümenine doğru filamentoz sitoplazmik dallanmalar gösterirler, germ hücreleri bu filamentoz 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.

Seminifer túbül içinde yer alan ikinci önemli yapı ise germ hücreleridir. Bunlar bazalden lümene doğru değişik olgunlaşma aşamalarında bulunurlar.

İnterstisiyum ise kan damarları, lenfatik kanallar, fibroblastik destek hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri ve Leydig hücrelerinden meydana gelmiştir. Leydig hü-

releri lüteinizan hormon (LH) etkisi ile kolesterolden testesteron sentezlerler (17,30,55).

Testis Torsiyonu

Literatürde akut skrotum nedeniyle acil servise başvuran 0-17 yaşlar arasındaki hastalarda torsiyon görülme insidansı % 35-38 olarak belirtilmiştir (19). Olguların % 10'u yenidoğanlarda görülür (49). Testis torsiyonunun daha sık görüldüğü iki dönem vardır. En sık peripübertal dönemde, yani 10-16 yaşlar arasında, daha az sıklıkta da perinatal dönemde görülür (19).

Testis torsiyonu iki şekilde olur; ekstravaginal ve intravaginal. Ekstravaginal torsiyon daha çok yenidoğan döneminde görülürken, geri kalan olguların çoğunluğu intravaginaldir. Intravaginal torsiyon spermatik kordun tunika vaginalis bileşkesinin distalinde dönmesidir. Testis tunika vaginalis içinde epididime, epididim de posteriordan skrotuma tutunur. Testisin tunika vaginalis içindeki stabilizasyonu bu şekilde sağlanmış olur. Tunika vaginalis normalde sadece testisi ve epididimin anterior yüzünü sarar ve böylece epididimin posteriordan skrotuma tutunmasına izin verir. Eğer tunika vaginalis testis ve epididimi tümüyle sararsa testis kord ve elemanları ucunda skrotumda serbest bir şekilde asılı kalır. Buna bell clapper deformitesi denir. Intravaginal torsiyona neden olan bu anatomik anormallik genelde iki taraflıdır (6).

Ekstravaginal torsiyon ise spermatik kordun tunika vaginalisin proksimalinde dönmesidir. Genelde testiküler fiksasyonun oluşmadığı perinatal dönemde ve inmemiş testisi olan hastalarda görülür. Tunika vaginalis ile skrotum duvarı arasındaki yapışma postnatal 7-10 günlerde gerçekleşir (18). Bu dönemden önce bebek

ekstravaginal torsiyoona daha yatkındır. Yenidoğan bebekleri içeren bir çalışmada testis torsiyonlarının % 72'sinin prenatal, % 28'inin ise postnatal torsiyon olduğu tespit edilmiştir (19).

Spermatik kord torsiyonunun oluşması ile beraber testisin venöz donüşü engellenir ve testiste venöz konjesyon oluşur. Venöz konjesyon sonucunda testiste hemorajik infarkt alanları meydana gelir. Testis ödem nedeniyle şişer ve bu durum testiste ağrıya yol açar. Tunika vaginalis elastik olmadığı için venöz konjesyonun oluşması ve testisin şişmesi testiste basıncı artışına neden olur. Sonuçta arteriyal dolaşım da bozularak testiste iskemik nekroz meydana gelir (27).

Testiste oluşan hasar, testisin torsiyone kalma süresi ve derecesi ile ilişkilidir. Torsiyon ne kadar erken tanınır ve müdahale edilirse testisin kurtarılma şansı o kadar fazladır (15).

Testis torsiyonuna neden olabilecek etyolojik faktörler arasında travma, aşırı hareketlilik, pübertede testiste meydana gelen değişiklikler, inguinal bölge ameliyatları sırasında iatrojenik torsiyon, hiperaktif kremasterik refleks ve inmemiş testis sayılabilir (6).

Testis torsiyonu görülen yenidoğanlar iri, midında doğmuş bebekler olup genelde doğum kiloları 3000 gramın üzerindedir. Yenidoğanda testis torsiyonu doğum öncesi veya doğumdan hemen sonra görülür. Fizik muayenede hemiskrotum ödemli ve hiperemiktir. Bazen skrotum derisi mavi-siyah bir renk almış olabilir. Etkilenen testisin olduğu skrotum normalden büyüktür. Genelde yenidoğan döneminde görülen testis torsiyonunda belirgin bir hassasiyet izlenmediğinden tanı genellikle gecikir (9,19,34).

Daha büyük çocuklarda ise, ani başlayan skrotal ağrı vardır, bazen bu ağrı hastanın karnın alt kadranlarına da vurabilir. Bulantı ve kusma da görülebilir. Fizik muayenede ödemli, şiş bir testis ve eritemli skrotum dikkati çeker. Ancak torsiyonun ilk saatlerinde herhangi bir fizik muayene bulgusu da olmayabilir. Genelde normalden yukarı yerleşimli, aksı değişmiş, ödemli bir testisin varlığı torsiyonu düşündürür. Fizik muayenede karşı taraftaki testisin de mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Bu muayene en iyi çocuk ayakta iken yapılır. Kremasterik reflekslere de bakılmalıdır. Kremasterik reflekslerin yokluğu testis torsiyonu açısından değerli bir bulgudur (6,9,19,34,47).

Testis torsiyonunun ayırıcı tanıları arasında apendiks testis torsiyonu, idiopatik skrotal ödem, epididimoorşit, inkarsere inguinal herni, skrotal yağ nekrozu, Henoch Schönlein purpurası gibi akut skrotum nedeni olabilecek hastalıklar sayılabilir.

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 sonda Sertolihücrelerinin kaybı izler. Modifiye Jonhsen 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 (29).

1. Tübüler kesitte hiçbir hücre yoktur.
2. Sadece Sertolihücreleri vardır
3. Germ hücreleri olarak sadece spermatogoniumlar vardır

4. Az sayıda (5/ tübül) spermatozoid vardır.
5. Fazla sayıda spermatozoid mevcuttur.
6. Az sayıda (5/ tübül) spermatid mevcuttur.
7. Farklanma işareti olmaksızın fazla sayıda spermatid vardır.
8. Matür spermatozoid olmaksızın geç spermatidler mevcuttur.
9. Az sayıda (5/ tübül) spermatozoid vardır.
10. Fazla sayıda spermatozoidin görüldüğü tam spermatogenezis mevcuttur.

Amrinon

Amrinon pozitif inotropik ve vazodilatör etkiye sahip bir bipyrimidin türevidir. Et-kisini fosfodiesteraz III emzimini inhibe ederek yapar. Bu enzimin inhibisyonu ile hc-re içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) artar (13,16,21,43,53). cAMP'nin artıı hc-redeki Na/K –ATP'azı aktive eder. Bu enzimin aktivasyonu ile sodyum hücre içine gi-erken, kalsiyum hücre dışına çıkar. Hücre içindeki kalsiyumun bir kısmı da cAMP a-racılığı ile sarkoplazmik retikulumda depolanır. Hücre içi kalsiyumun azalması sonucu damar düz kaslarında kasılmaya neden olan kalsiyum-kalmodilin kompleksi olua-maz. Amrinon bu kompleksin oluşumunu engelleyerek vazodilatasyona yol açar. Böylece amrinon mikrosirklatr akımı düzenleyerek dolaşımı artırır (16,24,50,53,57).

Amrinon aynı zamanda trombositlerdeki cAMP'yi artırarak trombosit agregas-yonunu engeller ve mikrovasküler yataktaki tromboz oluşumunu önler. Böylece mikrovasküler yatağı açık tutarak dokuyu iskeminin zararlı etkilerinden korur. Ayrıca amrinonun, eritrositler üzerinde deformasyon önleyici etkisinin olduğu da ileri srl-mtr. Ancak bu etkilerin doğruluğu henüz ispatlanmamıtır (49,53).

Günümüzde pozitif inotropik ve vazodilatatör etkilerinden dolayı kardioloji alanında kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan amrinon, mikrovasküler dolaşımı düzenleyici etkisinden dolayı hem kalp cerrahisi hemde plastik cerrahi alanlarında flepte oluşan iskemik hasarı azaltmak amacıyla denenmektedir (43,53,57,61).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Hazırlanan histolojik preparatlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tek bir patolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmada denek olarak ağırlıkları 220-280 gr arasında değişen 72 adet erkek wistar albino rat kullanıldı. Denekler onikişerli altı gruba ayrıldılar. Her grupta kendi arasında kontrol ve deney grupları olmak üzere ikiye ayrıldı. Ratlar deneyden bir gece önce aç bırakılarak 40 mg/kg intramüsküler ketamin HCL anestezisi altında steril koşullarda ameliyat edildiler. Bütün deneklerde sol testis skrotal yaklaşımla saat yönünde 720 derece torsiyone edildi.

İlk dört grupta aynı taraf testis hasarı, diğer gruplarda da karşı taraf testis hasarı incelendi.

Grup 1K (G1K) - Sol testis bir saatlik torsiyonu takiben detorsiyone edildi. Detorsiyon sonrası testisin tekrar torsiyone olmasını engellemek için testis tunika albugineadan dartos fasiasına 5-0 ipekle tespit edildi ve 4-0 ipekle katlar tek tabaka halinde kapatıldı ve bir hafta sonra sol testis çıkarılarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

Grup 1D (G1D) - Sol testis bir saat torsiyone edildi ve detorsiyon öncesinde 5 mg/kg dozunda amrinon kuyruk veninden verildi. Bir hafta sonra histopatolojik inceleme amacıyla sol testis çıkarıldı.

Grup 2K (G2K) - Sol testis **üç saatlik** torsiyonu takiben **detorsiyone** edildi ve aynı şekilde skrotuma fikse edildi. Bir hafta sonra **sol testis** çıkarılarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

Grup 2D (G2D) - Sol testis **üç saat** torsiyone edildi ve **detorsiyon** öncesinde 5 mg/kg dozunda **amrinon** kuyruk veninden verildi. Detorsiyon sonrası testis skrotuma tespit edilip katlar aynı şekilde kapatıldı. Bir hafta sonra histopatolojik inceleme amacıyla **sol testis** çıkarıldı.

Grup 3K (G3K) - Sol testis **altı saat** torsiyone edildi. Altı saat sonunda **detorsiyone** edilerek skrotuma fikse edildi. **Karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla bir hafta sonra çıkarıldı.

Grup 3D (G3D) - Sol testis **altı saat** torsiyone edildi. **Detorsiyone** edilmeden önce 5 mg/kg dozunda **amrinon** kuyruk veninden verildi. Takiben testis detorsiyone edilerek skrotum duvarına fikse edildi. **Karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla bir hafta sonra çıkarıldı.

Grup 4K (G4K) - Sol testis **altı saat** torsiyone edildi. Altı saat sonunda **sol testis** çıkarıldı. Bir hafta sonra **karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı.

Grup 4D (G4D) - Sol testis **altı saat** torsiyone edildi. Altı saat sonunda 5 mg/kg dozunda **amrinon** kuyruk veninden verildi ve takiben sol testis detorsiyone edilmeden çıkarıldı. Bir hafta sonunda **karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı.

Grup 5K (G5K) - Sol testis **yirmidört saat** torsiyone edildi. Yirmidört saat sonunda **detorsiyone** edilerek skrotuma fikse edildi. **Karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla bir hafta sonra çıkarıldı.

Grup 5D (G5D) - Sol testis **yirmidört saat** torsiyone edildikten sonra 5 mg/kg dozunda **amrinon** kuyruk veninden verildi ve takiben testis **detorsiyone** edilerek skrotum duvarına fikse edildi. **Karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla bir hafta sonra çıkarıldı.

Grup 6K (G6K) - Sol testis **yirmidört saatlik** torsiyon sonrası detorsiyone edilmeden **çıkartıldı**. Bir hafta sonra ise **karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı.

Grup 6D (G6D) - Sol testisin **yirmidört saatlik** torsiyonu sonrası 5 mg/kg dozunda **amrinon** kuyruk veninden verildi ve sol testis detorsiyone edilmeden **çıkartıldı**. Bir hafta sonra ise **karşı taraf testis** histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Spesimenler Bouin solusyonunda fikse edildi. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen yaklaşık 5 mikron kalınlığındaki kesitler Hemotoxylin-Eosin ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelendi.

100x objektif ve oküler bir mikrometre ile her biopsi spesimeninde on adet yuvarlak seminifer tübül çapı ölçülerek ortalama seminifer tübül çapları hesaplandı. Germinal epitelyumun matüritesi, 25X objektif ile testiküler biopsi sahasında 25 adet tübülde Johnsen Tübüler Biopsi skoru kullanılarak derecelendirildi (29).

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen tübüler biopsi skorları ve seminifer tübül çapları arasındaki farkların, istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı nonparametrik Mann – Whitney U Testi ile araştırıldı ($P < 0.05$ anlamlı kabul edildi).

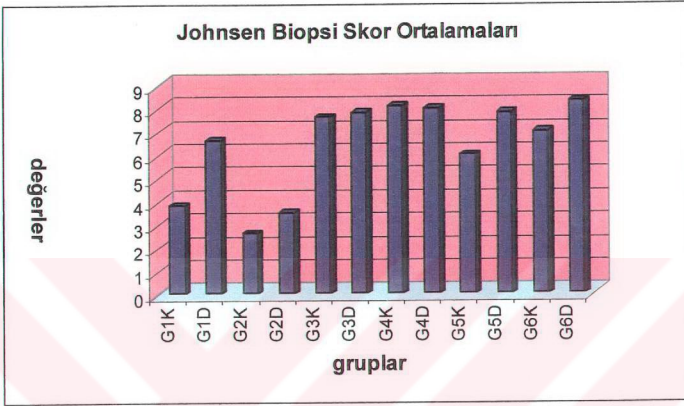
BULGULAR

Tübüler Biopsi Skorları

Yapılan çalışmada testis hasarının göstergelerinden biri olarak elde edilen tübüler biopsi skorları her testis için ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo I) ve grupların aritmetik ortalamaları hesaplandı (Şekil 1). Kontrol ve deney grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda, 6 saatlik detorsiyon ve orşiektomi grupları (G3 ve G4) hariç bütün gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,005).

No	G1K	G1D	G2K	G2D	G3K	G3D	G4K	G4D	G5K	G5D	G6K	G6D
1	4	6	3	4	9	8	10	10	9	9	8	9
2	3	7	3	4	5	6	6	7	8	9	9	9
3	5	7	2	3	9	10	9	9	6	7	7	8
4	4	6	3	4	8	8	8	9	6	8	8	8
5	4	7	3	3	7	8	7	6	3	8	4	7
6	3	7	2	3	8	7	9	7	4	6	6	9
ort	3,8	6,6	2,6	3,5	7,6	7,8	8,1	8	6	7,8	7	8,3

Tablo I. Johnsen tübüler biopsi skorları



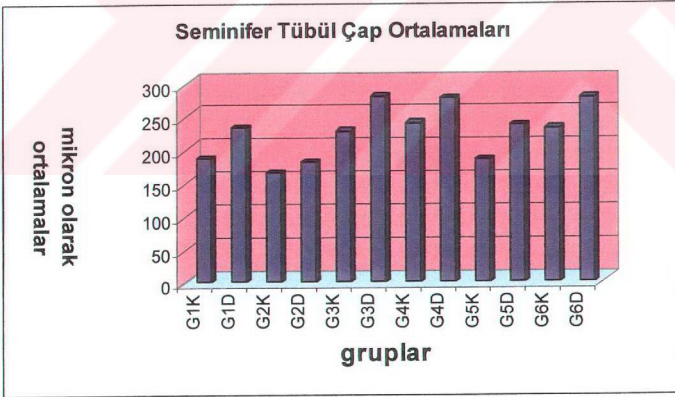
Şekil 1. Grupların tübül biopsi skor ortalamaları

Seminifer Tübül Çapları

İskemi sonucu testiste oluşan hasarın bir diğer göstergesi olarak seminifer tübül çap ölçümleri değerlendirildi (Tablo II). Ayrıca grupların aritmetik ortalamaları ayrı ayrı hesaplandı (Şekil 2). Kontrol ve deney grupları seminifer tübül çap ortalamaları açısından Mann – Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan amrinon verilen deney grupları lehine anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,005$).

No	G1K	G1D	G2K	G2D	G3K	G3D	G4K	G4D	G5K	G5D	G6K	G6D
1	192	229	160	178	273	287	301	290	215	244	225	245
2	187	226	155	168	215	266	244	275	192	245	232	268
3	186	233	171	175	275	292	246	278	181	256	241	276
4	191	230	166	187	205	296	196	265	176	237	235	295
5	180	236	173	192	193	248	204	264	161	205	240	282
6	178	235	158	185	198	287	245	281	180	229	215	297
ort	186	232	164	180	227	279	239	276	184	236	231	277

Tablo II. Seminer tübül çapları



Şekil 2. Grupların seminer tübül çap ortalamaları

TARTIŞMA

Çocukluk çağı genitoüriner sistem acilleri arasında önemli bir yer tutan testis torsiyonunda ne kadar erken tanı konur ve müdahale edilirse testisteki hasarın o kadar az olduğu ileri sürülmektedir. Ancak yine de erken dönemde tanı konularak müdahale edilen hastaların takiplerinde dahi testiküler atrofi, subfertilite veya infertiliteye rastlanır (5,36,37,39,58). Bu bilgilere dayanarak testis torsiyonun bilinen tedavisinin ipsilateral testiküler hasarı önlemekte ne derece yeterli olduğu sorusu aklımıza gelmektedir. Diğer testis normal olarak kabul edilmesine rağmen subfertilite veya infertilite görülmesi, karşı taraf testisin de olaydan etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda testis torsiyonu ile ilgilenen araştırmacılar bu iki soruya cevap aramaktadırlar. Bundan dolayı bu çalışmada, deneysel testis torsiyonunda ipsilateral ve kontralateral testiküler hasarlanma ve bunun üzerine amrinonun etkilerinin incelenmesi düşünülmüştür.

Deneysel testiküler torsiyon ve detorsiyona testisin verdiği yanıt ratlarda iyi belirlenmiştir ve literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda denek olarak erkek wistar albino ratlar seçilmiştir (25,26,51). Buradan hareketle, bu çalışmada da erkek wistar albino ratlar kullanılmıştır.

Literatürde intravaginal torsiyon yapılan rat testislerinde oluşan hasarın torsiyon derecesi ile ilişkili olmadığı ve testiküler hasarlanmanın esas olarak arterial tıkanıklıktan kaynaklandığı gösterilmiştir. Buna karşılık ekstravaginal torsiyonun derecesi ile oluşan testiküler hasar arasında doğrusal bir ilişki bulunmuş ve klinik torsiyon modeli ile ekstravaginal deneysel torsiyonun daha uyumlu olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca G. Janetschek ve ark. yaptığı bir çalışmada da 360 – 540 derecelik ekstravaginal

torsiyonda maksimum hemorajik nekroz olduğu, ancak 540 derecenin üzerindeki torsiyon derecelerinde iskeminin başladığını göstermişlerdir (25). Bu yüzden biz de çalışmamızı hem klinik modele uydurabilmek, hem de testiste yeterli düzeyde iskemi oluşturabilmek amacıyla ratların sol testislerinde 720 derecelik ekstravaginal torsiyon oluşturarak yaptık (25,51).

Testis torsiyonunu inceleyen deneysel çalışmalar, testis kan akımının bir-üç saat sonra detorsiyon yapılanlarda geri dönebildiğini, dört saatten daha uzun süre torsiyone kalanlardaysa detorsiyona rağmen kan akımının geri dönmediğini göstermektedir. Bu nedenle, ipsilateral testis hasarını inceleyen çalışmalarda genellikle bir ve üç saatlik süreler kullanılır. Bizim de ipsilateral torsiyon yapılan gruplarda bir ve üç saatlik süreleri seçme nedenimiz budur. Yapılan çalışmalarda altı saatten önce kontralateral testiste hasarın başlamadığı, yirmidört saatte ise hasarın inceleme için yeterli düzeye ulaştığı bilinir (1). Kontralateral hasarın çalışıldığı gruplara altı ve yirmidört saatlik sürelerin seçilmiş olması literatürle uyumludur.

Torsiyonun testiste oluşturduğu hasarların değerlendirilmesinde histopatolojik, biyokimyasal ve fertilitenin belirlenmesi yöntemleri kullanılır. İskemik koşullar testiste önce spermatogenezi etkilediğinden, çalışmamızda torsiyonun testiste oluşturduğu hasarı, histolojik açıdan spermatogenezin kantitatif değerlendirilmesinde oldukça anlamlı görülen Jonhsen tübül biopsi skorları ve seminifer tübül çapları ölçüm yöntemleri ile değerlendirdik (26,29,37).

Çalışmamızda bir ve üç saatlik torsiyonun ardından detorsiyon yaptığımız grupların (G1K,G2K) testislerini histopatolojik olarak incelediğimizde seminifer tübül çaplarının ve tübül biopsi skorlarının oldukça düşük olduğunu bulduk (Tablo I, Tablo II) .

Bu bulgular literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur. Ipsilateral testis torsiyonunda testiste oluşan bu hasar Blank ve ark. ifade ettiği gibi iskemi reperfüzyon hasarıdır (8,36). Amrinon verdiğimiz grupların (G1D,G2D) seminifer tübül çaplarını ve tübüler biopsi skorlarını incelediğimizde, bu değerlerin amrinon verilmeyen kontrol gruplarından (G1K, G2K) daha iyi olduğu gözlemlendi (Tablo I, Tablo II). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu amrinonun aynı taraf testis torsiyonunda oluşan hasarı, özellikle 1 saat sonra detorsiyon yapılanlarda önemli ölçüde azalttığı gösterildi ($p<0,005$).

Ksantin oksidaz iskemi reperfüzyon hasarından sorumlu tutulan en önemli enzimlerden biridir. İskemik şartlarda hücre içine kalsiyum iyonlarının girmesi ile aktive olan bu enzim, reperfüzyon şartlarında hücre düzeyinde hasardan sorumlu olan serbest oksijen radikalleri sentezler (8,35,46,63). Amrinon hücre içi cAMP yi artırarak, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltır (13,16,21,43,53). Böylece ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü sağlayan proteazların aktive olmasını engelleyerek reperfüzyon hasarını önler.

Altı saatlik torsiyon oluşturarak karşı taraf testiste oluşan hasarı incelediğimiz grupların (G3K,G4K) sonuçlarını değerlendirdiğimizde literatürle uyumlu olarak, torsiyon detorsiyonla düzeltilsin veya orşiektomi yapılsın, karşı taraf testisin altı saatlik torsiyondan fazlaca etkilenmediğini bulduk (4,48) (Tablo I, Tablo II). Aynı şekilde amrinon verilen altı saatlik grupların sonuçları da amrinon verilmeyen kontrol gruplarından belirgin olarak farklı çıkmamıştır (G3D,G4D). Bu sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,005$). Sonuç olarak altı saatlik torsiyon, testis torsiyonunun tedavisi detorsiyon da olsa, orşiektomi de olsa,

karşı taraf testiste yeterince hasar oluşturmamaktadır. Bu gruplara amrinon verilmesi de anlamlı bir fark yaratmamıştır.

Yirmidört saatlik torsiyon oluşturarak karşı taraf testis hasarını incelediğimiz kontrol gruplarında (G5K,G6K), torsiyon detorsiyonla düzeltilsin veya orşiektomi yapılsın, gerek seminifer tübül çaplarında gerekse tübüler biopsi skorlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Tablo I, II). Bu bulgu literatürde yirmidört saatlik torsiyonun karşı testisi etkilediği bulgusunu desteklemektedir. Yirmidört saatlik torsiyon oluşturulan deney gruplarında (G5D,G6D) amrinon karşı taraf testisi hasarlanmaya karşı bir ölçüde korumaktadır. Yirmidört saatlik torsiyon oluşturulan deney ve kontrol gruplarının sonuçlarını istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda amrinon verilen grup lehine istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0,005$). Bu da amrinonun yirmidört saatlik kontralateral testis hasarını önlediğini göstermektedir.

Orşiektomi yapılan hem kontrol (G4K,G6K) hem de deney gruplarının (G4D,G6D) sonuçlarını incelediğimizde detorsiyon yapılan gruplara göre daha iyi olduklarını gördük. Ancak bu grupların kendi aralarında yapılan istatistiksel karşılaştırmada bu farkın anlamlı olmadığı görüldü.

Literatürde karşı taraf testis hasarı çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Kontralateral testis hasarından immünolojik mekanizma, kan akımında refleks azalma, kontralateral testiste zaten var olan konjenital defektler ve akrozomal enzimlerin salınımı sorumlu tutulmuştur. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar iki konu üzerine yoğunlaşmıştır. Bunlardan biri iskemiyle kan testis bariyerinde bozulma sonucu ortaya çıkan immünolojik cevaba bağlı kontralateral testisin hasarı (10,32, 41,62), diğeri ise kontralateral testis kan akımında refleks vasospazma bağlı iskemik

cevap sonucu ortaya çıkan testis hasarıdır (12,31,56). Sonuçlarımızı incelediğimizde amrinonun yirmidört saatlik deney gruplarında oluşan kontralateral testis hasarını önlediğini gördük. Buna karşılık orşiektomi yapılan gruplarla detorsiyon yapılan grupların histopatolojik sonuçlarını incelediğimizde gerek deney, gerekse kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Amrinonun iskemi reperfüzyon hasarını önleyici ve mikrovasküler sirkülasyonu düzenleyici etkisi bilinmektedir. Amrinonun yirmidört saatlik gruplarda hasarı önleyici etki yapması ve orşiektomi yapılan gruplarla, orşiektomi yapılamayan grupların histopatolojik sonuçlarını istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda orşiektomi yapılan gruplar lehine anlamlı bir fark elde edilememesi bize olayın mekanizmasında immünolojik etkiden çok refleks vazospazmın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda amrinonun deneysel testiküler torsiyon modelinde ipsilateral ve kontralateral testis hasarı üzerinde olumlu etkisinin olduğunu gösterdik. Amrinonun bu etkisini gerek iskemi reperfüzyon hasarını bir ölçüde engelleyerek, gerekse karşı taraf testiste nörovasküler bir refleks sonucu oluşan kan akımındaki azalmayı önleyerek yaptığı düşünülmüştür.

SONUÇLAR

Amrinonun ratlarda testis torsiyonu sırasında oluşan testis hasarı üzerine etkisini araştıran bu çalışmada :

1. Bir saatlik torsiyon yapıp amrinon verilen deney grubu (G1D) ile verilmeyen kontrol (G1K) grubu arasında **tübüler biopsi skorları** açısından, deney grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($U_1=39;U=29;p<0,005$)
2. Bir saatlik torsiyon yapılan kontrol grubu (G1K) ile deney grubu arasında deney grubu (G1D) lehine **seminifer tübül çapları** açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=36;U=29;p<0,005$).
3. Üç saatlik torsiyon yapılan kontrol (G2K) ve deney grupları (G2D) arasında deney grubu lehine **tübüler biopsi skorları** açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=36;U=29;p<0,005$).
4. Üç saatlik torsiyon yapılan kontrol (G2K) ve deney grupları (G2D) arasında deney grubu lehine **seminifer tübül çapları** açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=34;U=29;p<0,005$).
5. Altı saatlik detorsiyon grubunda kontrol grubu (G3K) ile deney grubu (G3D) arasında **tübüler biopsi skoları** açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($U_1=17,5;U=29;P>0,005$).
6. Altı saatlik detorsiyon grubunda kontrol grubu (G3K) ile deney grubu (G3D) arasında **seminifer tübül çapları** açısından deney grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=32;U=29;P<0,005$).

7. Altı saatlik orşiektomi grubunda kontrol grubu (G4K) ile deney grubu (G4D) arasında **tübüler biopsi skorları** açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($U_1=9,5;U=29;P>0,005$).
8. Altı saatlik orşiektomi grubunda kontrol grubu (G4K) ile deney grubu (G4D) arasında **seminifer tübül çapları** açısından deney grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=30;U=29;P<0,005$).
9. Yirmidört saatlik detorsiyon grubunda kontrol (G5K) grubu ile deney grubu (G5D) arasında **tübüler biopsi skorları** açısından deney grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=30,5;U=29;P<0,005$).
10. Yirmidört saatlik detorsiyon grubunda kontrol grubu (G5K) ile deney grubu (G5D) arasında **seminifer tübül çapları** açısından deney grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=35;U=29;P<0,005$)
11. Yirmidört saatlik orşiektomi grubunda kontrol grubu (G6K) ile deney grubu (G6D) arasında **tübüler biopsi skorları** açısından deney grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=33,1;U=29;P<0,005$).
12. Yirmidört saatlik orşiektomi grubunda kontrol grubu (G6K) ile deney grubu (G6D) arasında **seminifer tübül çapları** açısından deney grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U_1=36;U=29;P<0,005$).

ÖZET

Literatürde testis torsiyonuna bağlı hem aynı taraf hem de karşı taraf testiste oluşan hasarın mekanizmasını açıklamaya ve hasarı önlemeye yönelik pek çok araştırma mevcuttur. Bizde bu çalışmamızda ratlarda oluşturulan deneysel testis torsiyonu modelinde hem aynı, hem de karşı taraf testis hasarı üzerine amrinon etkisini inceledik.

Bu amaçla araştırmamızda ağırlıkları 220-280 gr arasında değişen 72 adet wistar albino rat kullanıldı. Ratlar onikişerli altı gruba ayrıldılar. Her grupta kendi arasında kontrol ve deney grupları olmak üzere ikiye ayrıldı. Deneklerin hepsinin sol testisleri 40mgr/kg intramusküler ketamin anestezisi altında 720 derece saat yönünde torsiyone edildi. Kontrol gruplarında sadece bir ve üç saatlik torsiyon yapılırken, bir ve üç saatlik torsiyon yapılan deney gruplarına ise detorsiyon öncesi 5mg/kg dozunda amrinon verildi. Bir hafta sonra torsiyon yapılan testisler çıkarılarak histopatolojik olarak incelendi.

Altı ve yirmidört saatlik torsiyon oluşturulan gruplarında ise karşı taraf testis hasarı incelendi. Toplam dört kontrol grubundan altı ve yirmidört saatlik olan iki gruba detorsiyon yapıp bir hafta sonra karşı taraf testisleri çıkarılarak histopatolojik olarak incelendi. Diğer ikisinde ise torsiyon süreleri sonunda orşiektomi yapılarak karşı taraf testisleri histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı. Deney gruplarında ise detorsiyon ve orşiektomi öncesi 5mg/kg dozunda amrinon verildi. Takiben deneklerin bir hafta sonra karşı taraf testisleri çıkarılarak histopatolojik olarak incelendi.

Histopatolojik incelemede Jonhsen biopsi skorları ve seminifer tübül çapları esas olarak alındı. Çıkan sonuçlar Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

rildi. Altı saatlik gruplar hariç tüm gruplarda amrinon verilen deney grupları lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($P<0:005$).

Sonuç olarak amrinon hem ipsilateral hemde kontralateral testis hasarını azaltmaktadır. Amrinon bu etkisini iskemi reperfüzyon hasarını önemli bir ölçüde engelleyerek ve karşı taraf testiste nörovasküler bir refleks sonucu oluşan kan akımındaki azalmayı önleyerek yaptığı düşünülmüştür.



KAYNAKLAR

1. Akgür FM, Kılınç K, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A : Ipsilateral and contralateral testicular acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. Urology 44 : 413-418, 1994
2. Alousi T, Hestosky A : Amrinone a positive inotropic agent with direct vasodilatory activity in the canine isolated perfused hind limb. Ped Proc 39 : 855-860, 1980
3. Anderson BO, Brown JM, Harken AH : Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury. J Surg Res 51 : 170-179, 1991
4. Barkley C, York J, Nesbitt J, Drago J : Testicular torsion and its effects on contralateral testicle. Urology 41 : 192-195, 1993
5. Bartsch G, Frank St, Marberger H, et al. Testicular torsion : late results with special regard to fertility and endocrine function. J Urol 124 : 375 - 378, 1980
6. Başaklar AC : Testis torsiyonu : Yenidoğanın Cerrahi Hastalıkları. Başaklar AC Ankara 1994, S : 399-405
7. Bergh A, Damber J, Marklund SL : Morphologic changes induced by short term ischemia in the rat testis are not affected by treatment with SOD and Catalase. J Androl 9 : 15-20, 1988
8. Blank ML, O'Neill PJ, Steigman CK, Cobb LM, Wilde RA, Havanstein PJ, Chudry IH : Reperfusion injury following testicular torsion and detorsion in prepubertal rats. Urol Res 21 : 389-393, 1993
9. Burge DM : Neonatal testicular torsion : Newborn Surgery. Puri P (ed) The University Press, Cambridge 1996, S : 635-636

10. Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F, Parsons CL : The effect of testicular torsion on contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. *J Urol* 132 : 577 - 579, 1984
11. Chakraborty J, Sinha Hikim AP, Jhunjhunwala J : Torsion of the spermatic cord : a long term study of the contralateral testis. *Urol Res* 14 : 257-260, 1986
12. Choi MSH, Choo KM, Kim WiH, Kim YS, LeemH Chung : The alterations of cellular metabolism in the contralateral testis following spermatic cord torsion in rats. *J Urol* 150 : 577-580, 1993
13. Cody R, Müller F, Hibo S, Howart R, Leonard D : Identification of direct vasodilatory effect of milrinone with on isolated limb preparation in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 73 : 124-129, 1986
14. Coletti PN, Stowe NT, Inman SR : Acute spermatic cord torsion alters the microcirculation of the contralateral testicular blood flow. *J Urol* 155 : 350-354, 1996
15. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett AT : Histopatoloji of prepubertal rat testes subjected to various duration of spermatic cord torsion. *J Androl* 7 : 23, 1986
16. Dale B : Overview of cardiovascular physiological and pharmacological aspect of selective PDE inhibition. *Am J Cardiol* 63 : 9A-11A, 1989
17. Erkoçak A : Genital Sistem :Özel Histoloji. Üçüncü baskı. Erkoçak A. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara 1980 S : 166-181
18. Ernst E, Hammerschmidt D.E, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA : Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 257 : 2318 – 2324, 1987

19. Guiney EJ : Emergency room problems : Pediatric Urology. Third edition. O'Donnell B (ed) The University Press, Cambridge 1997, S : 281-285
20. Halliwell B, Gutteridge JM : Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 219 : 1, 1984
21. Hardman JG : Cyclic nucleotides and regulation of vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 : 639-645, 1984
22. Heindel RM, Pakyz RE, Reinking LN, Cosentino JM : The effects of various degrees of unilateral spermatic cord torsion on fertility in the rat. *J Urol* 144 : 366-369, 1990
23. Hinman F Jr : Testis : Atlas Of Urosurgical Anatomy. Hinman F Jr W.B.Saunders, Philadelphia 1993, S : 472-483
24. Honeyman T : Mechanism of beta adrenergic relaxation of smooth muscle. *Nature* 227 : 32-36, 1979
25. Janetschek G, Schreckenberger F, Grimm W, Marberger M : Hemodynamic effects of testicular torsion. *Urol Res* 15 : 203-306, 1987
26. Janetschek G, Schreckenberger F, Mikuz G, Marberger M : Experimental testicular torsion: effect on endocrine and exocrine function and contralateral testicular histology. *Urol Res* 16 : 43 - 47, 1988
27. Jhunhunwala JS, Desai A, Kropp K : Torsion of the spermatic cord : an experimental study . *Invest Urol* 13 : 318, 1976
28. Jhunhunwala JS, Sinha Hikim AP, Budd CA, Chakraborty J : Germ cell degeneration in the contralateral testis of the guinea pig with unilateral torsion of the spermatic cord. *J Androl* 7 : 16-22, 1986

29. Johnsen SG : Testicular biopsy score count a method for registration of spermatogenesis in human testis : normal values and results in 352 hypogonadal males. *Hormones* 1 : 1-24, 1970
30. Johnson EK : *Male Reproductive System : Histology And Embryology*. Johnson EK A Wiley Medical Publication, New York 1984, S : 223-235
31. Karagüzel G, Tanyel FC, Kılınc K, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A : Preventive role of chemical sympathectomy on contralateral testicular hypoxic parameters encountered during unilateral testicular torsion. *Br J Urol*. 74 : 507-510, 1994
32. Kearney SE, Lewis-Jones DI : Effect of ACTH on contralateral testicular damage and cytotoxic antisperm antibodies after unilateral testicular ischemia in the rat. *J Reprod Fert* 75 : 513-535, 1985
33. Kızılcın F, Bernay I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Bekdik C, Hiçsönmez A : Ipsilateral and contralateral testicular blood flows during unilateral testicular torsion by ¹³³Xe clearance technique. *Int Urol And Nephrol* 25 : 515 - 520, 1992
34. King LR : *Diagnosis and management of testicular torsion: Urologic Surgery In Infants And Children*. King LR W.B.Saunders, Philadelphia 1998, S : 239-246
35. Kolski MJ, Mazelewski PJ : Effects of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia reperfusion injury. *J Urol* 160 : 601-602, 1998
36. Krarup T : The testes after torsion. *Br J Urol* 50 : 43 - 46 1978
37. Laor E, Fisch H, Tennenbaum S, Sesterhenn I, Mostofi K, Rei RE : Unilateral testicular torsion : Abnormal histological findings in the contralateral testis : Cause or Effect ? *Br J Urol* 65 : 520 - 523, 1990

38. Linder HH : The male genital sistem : Clinical Anatomy. Linder HH Appleton and Lange, California 1989, S : 495-511
39. Macnicol MF : Torsion of the testis in childhood. Br J Surg 61 : 905, 1974.
40. Madarikan J: Testicular salvage following spermatic cord torsion. J Pediat Surg 22 : 231 – 234, 1987
41. Mastrogiacomo I, Zanchetta R, Graziotti P, Betterle C, Scrufar P, Lembo A : Immunological and clinical study in patients after spermatic cord torsion. Andrologia 14 : 25 – 30, 1982
42. McCord JM : Oxygen derivated free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 312 : 159, 1985
43. Millard R, Dube G, Grupp G, Grupp I, Alousi A, Shawartz A : Direct vasodilatation and positive inotrope action of amrinone. J Mol Cell Cardiol 12 : 647-652, 1980
44. Moore KL : The abdomen : Clinical Oriented Anatomy. Third edition. Moore KL Williams and Wilkins, Baltimore 1992, S : 144-152
45. Moore KL : The urogenital system : The Developing Human. Fifth edition. Moore KL W.B.Saunders, Philadelphia 1993, S : 265-303
46. Nagler HM, Were White R: The effect of testicular torsion on the contralateral testis. J Urol 133 : 294-297 1985
47. Nosewory J : Testicular torsion : Pediatric Surgery : Second Edition .Ashcraft KW (ed) W.B.Saunders, Philadelphia 1993, S : 429-437
48. Özgür GK, Pişkin B, Sivrikaya A, Gacar N, Erkul S : Effect of testicular torsion on the contralateral testis. Int Urol Nephrol. 22: 461 – 466, 1990

49. Packham MA, Masterd JF : Pharmacology of platelet affecting drugs. Circulation 62 : 26, 1980
50. Robert B ,Levly M : Cyclic nucleotides : Principles Of Physiology. Robert B (ed) The C.V. Mosby Company, U.S.A 1990, S : 460-477
51. Ryan PC, Gorey TF, Fitzpatrick JM : Experimental testicular torsion : fixation without parenchymal trauma. Eur J Urol 14 : 141, 1988
52. Sadler TW : Langman's Medical Embryology. 1995. S : 260-297
53. Shigero I, Tashi M, Yuko S, Mashiro S, Akira K, Kiyonori H : Amrinone selective PDE III Inhibition improves microcirculation nad flap. J Surg Res 75 : 42-48, 1998
54. Skandalakis JE : The testis and the epididymis : Anatomical Complications In General Surgery. Skandalakis JE McGraw Hill Book Company, Georgia 1986, S : 282-285
55. Sönmez K: Testisin Pediküllü Omentum Flebi İle Neovaskularizasyonu. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1993
56. Tanyel FC, Büyükpamukcu N, Hiçsönmez A : Contralateral testicular blood flow during unilateral testicular torsion. Br J Urol 63 : 522, 1989
57. Thierry H, LeJemtel R, Scotchini D, Levit B, Edward H : Effects of phosphodiesterase inhibition on skeletal muscle vascularute. Am J Cardiol 63 : 27A-30A, 1989
58. Thomas WEG, Cooper MJ, Crane GA : Diagnosis and outcome of testicular torsion. Br J Surg 70 : 213 - 216, 1983
59. Turner TT : Acute experimental testicular torsion . No effect on contralateral testis. J Androl 6 : 65, 1985

60. Turner TT : On testicular torsion and epididymal torsion : no effect on the contralateral testis. J Urol 138 : 1285, 1984
61. Wilmshurt T, Thompson D, Jenjins S, Coltait J : Haemodynamic effects of i.v amrinone in patients with impair left ventricular function. Br Heart Jour 49 : 77-82, 1983
62. York JP, Drago JR : Torsion and the contralateral testicle. J Urol 133 : 294 - 297, 1985
63. Zimmerman BJ, Grisham MB, Granger DN : Role of oxidants in ischemia reperfusion induced granulocyte infiltration. Am J Physiol 258 : G185, 1990

