



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KARIN İÇİ BASINÇ ARTIŞININ TESTİS ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MAHMUT GÜZEL

KAYSERİ 2008



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KARIN İÇİ BASINÇ ARTIŞININ TESTİS ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT GÜZEL

Danışman
Prof. Dr. CÜNEYT TURAN

KAYSERİ 2008

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
RESİM LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TESTİS.....	3
EMBRİYOLOJİ	3
ANATOMİ	5
HİSTOLOJİ	6
FİZYOLOJİ	8
LAPAROSKOPİ	11
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	40
TEZ ONAY SAYFASI	49

KISALTMALAR

ABP	: Androjen bağlayıcı protein
CO ₂	: Karbondioksit
FSH	: Folikül stimulan hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
H-E	: Hematoksilen-eozin
LH	: Luteinizan hormon
MDA	: Malondialdehit
MİF	: Müllerian inhibe edici faktör
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı protein
USG	: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Doku hasarı derecelendirilmesi.....	17
Tablo 2 : Grup 1' deki ratların inhibin b değerleri.....	21
Tablo 3 : Grup 2' deki ratların inhibin b değerleri.....	22
Tablo 4 : Grup 3' teki ratların inhibin b değerleri.....	23
Tablo 5 : Ratların inhibin b değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	23
Tablo 6 : Ratların inhibin b değerlerinin gruplar içerisinde karşılaştırılması.....	24
Tablo 7: Grup 1' deki ratların testislerinin histopatolojik inceleme sonuçları.....	24
Tablo 8: Grup 2' deki ratların testislerinin histopatolojik inceleme sonuçları.....	26
Tablo 9: Grup 3' teki ratların testislerinin histopatolojik inceleme sonuçları.....	27
Tablo 10: Rat testislerinin histopatolojik inceleme sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması	29

RESİM LİSTESİ

	Sayfa no
Resim 1. Karın içerisine intravenöz kateter ile girilmesi	18
Resim 2. Anestezi uygulanmış ve karın içi basıncı artırılmış rat	18
Resim 3. İntrakardiyak girişimle kan alınması	19
Resim 4. Midskrotal vertikal insizyondan çıkarılan sağ testis	19
Resim 5. Grup 1' deki ratlardan birinin işlemden hemen sonraki normal olan testisin histolojik görüntüsü	25
Resim 6. Grup 1' deki aynı ratın işlemden bir ay sonra normal olan testisin histolojik görüntüsü	25
Resim 7. Grup 2' deki ratlardan birinin işlemden hemen sonra Grade 2 testis histolojik görüntüsü	26
Resim 8. Grup 2' deki aynı ratın işlemden bir ay sonraki Grade 4 testis hasarının histolojik görüntüsü	27
Resim 9. Grup 3' teki ratlardan birinin işlemden hemen sonraki Grade 3 testis hasarının histolojik görünümü	27
Resim 10. Grup 3' teki aynı ratın işlemden bir ay sonraki aynı derecede olan testis hasarının histolojik görünümü	28

ÖZET

Amaç: Laparoskopi zamanla hem çocuklarda hem de erişkinlerde birçok hastalığın tanısı ve etkin tedavisi için altın standart haline gelmiştir. Aynı zamanda birçok çalışmada pnömoperitoneumun, uygulanan intraabdominal basınç ve işlemin süresine bağlı olan çeşitli komplikasyonlarının olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada karın içi basınç artışının testislere olan etkilerinin serum inhibin B düzeyi ölçülerek ve histopatolojik inceleme ile araştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Pubertal döneme girmiş otuz adet rat, her grupta 10 adet olacak şekilde randomize olarak üç gruba ayrıldı. Cerrahi işlem öncesinde her rata 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı. Birinci gruptaki ratlara herhangi bir cerrahi işlem uygulamadan inhibin B ölçümü için intrakardiyak kan alınıp histopatolojik değerlendirme için midskrotal vertikal insizyonla tek taraflı orşiektomi yapıldı. İkinci grupta ise ratların karın içi basınçları 10 mmHg' ya çıkarılarak bir saat süreyle bu basıncın devamlılığı sağlandı. Bu süre sonunda ratlardan aynı şekilde kan alınıp tek taraflı orşiektomi uygulandı. Üçüncü gruptaki ratlara ise yine 10 mmHg' lık basınç iki saat süreyle uygulanıp aynı örneklemeler yapıldı. İlk gruptaki ratlardan biri çalışmanın ilk gününde öldüğü için çalışmadan çıkarıldı. Bir ay sonra ratların diğer testisleri de çıkarılarak inhibin B ölçümü için tekrar kan alındı.

Bulgular: İşlemden hemen sonraki inhibin b değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3 için sırasıyla ($x \pm sd$) $69,3 \pm 54,0$, $86,4 \pm 62,2$ ve $69,3 \pm 55,2$ pg/dl olarak ölçüldü. Bu değerler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılığın olmadığı

görüldü. İşlemden bir ay sonraki inhibin B değerleri ise her grup için sırasıyla [med (min-max)] 0 (0 – 170), 0 (0 – 175) ve 1 (0 – 50) pg/dl olarak ölçüldü ve yine bu değerler açısından da gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. İşlemden hemen sonraki değerler ile işlemden bir ay sonraki değerler her grup içerisinde ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı farklılık olduğu belirlendi. Çıkarılan testislerin histopatolojik incelemede tübül yapılarının ve germinal hücrelerin görünümü açısından incelendi. Grup 1’ deki ratların testis histolojileri normal iken grup 2’ de germinal hücrelerin düzensiz sıralandığı ve seminifer tübüllerin sıkı kümelenmiş olduğu, grup 3’ te germinal hücrelerin döküldüğü ve çekirdeklerinin büzüşüp piknotik hale geldiği ve tübül kenarlarının belirginliğinin çok azaldığı görüldü. Bu histolojik fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Histopatolojik hasarın bir ay sonraki incelemelerde de sebat ettiği görüldü.

Sonuçlar: Karın içi basıncın artışı ile testislerde hasar oluştuğu inhibin B ölçümleri ile desteklenemese de histopatolojik olarak gösterilmiştir. Laparoskopik işlemlerin uygulanacağı hastalar iyi seçilmeli, işlemler mümkün olan en kısa sürede bitirilmeli ve işlemler sırasında karın içi basınç artışı açısından dikkatli davranılmalıdır.

THE EFFECTS OF INCREASED INTRAABDOMINAL PRESSURE ON TESTES

ABSTRACT

Aim: Laparoscopy has gradually become the gold standard for diagnosis and treatment of various diseases in both children and adults. However, a growing number of studies has showed that there are various complications due to the degree and duration of intraabdominal pressure (IAP). This study was carried out to evaluate the effects of increased intraabdominal pressure on testes with measurement of serum inhibin B levels and histopathologic examining.

Materials and methods: Thirty pubertal rats divided into three groups randomly: group 1, control (gasless); group 2, 10 mmHg IAP for an hour and group 3, 10 mmHg IAP for two hours. Anesthesia was applied with 50 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine hydrochlorur intraperitoneally. In group 1, blood samples were taken intracardiacally and one sided orchiectomies were carried out without any surgical procedure for IAP. Increased IAP was applied for an hour in group 2 and for two hours in group 3; then samplings were done as written above. After one month these samplings were done again from against testes.

Results: İnhibin B value was $69,3 \pm 54,0$ pg/dl in group 1 at the beginning of the study, while inhibin B values were $86,4 \pm 62,2$ ve $69,3 \pm 55,2$ pg/dl in group 2

and 3 at the end of the duration that intraabdominal pressure was increased. After one month inhibin B values [med (min-max)] were 0 (0 – 170), 0 (0 – 175) ve 1 (0 – 50) pg/dl in groups, respectively. These results were not statistically significant. In each group, the first and second inhibin B values differed significantly from each other. A 4-level grading scale was used to quantify histologic injury. Although the rats in the group 1 had normal testicular morphologies, the rats in group 2 showed less orderly noncohesive germinal cells and closely packed seminiferous tubules, and in group 3 showed disordered sloughed germinal cells with shrunken pyknotic nuclei and less distinct seminiferous tubule borders. Same results were seen in the other samples at the end of first month. These histologic differences were statistically significant.

Conclusions: Testicular damage supported to increased IAP were seen in histologic examinations. However, this is not encouraged with inhibin B values. Laparoscopic procedures must be done in selected patients, the operation time must be short and during the operation surgeon must be aware of excessive pressures.

GİRİŞ VE AMAÇ

Laparoskopi zamanla hem çocuklarda hem de erişkinlerde birçok hastalığın tanısı ve etkin tedavisi için altın standart haline gelmiştir. Aynı zamanda birçok çalışmada pnömoperitoneumun, uygulanan intraabdominal basınç ve işlemin süresine bağlı olan çeşitli komplikasyonlarının olduğu ortaya konulmuştur (1,2). Bunların bazılarında, laparoskopi sırasında intraabdominal organların kan akımında %10-80 arasında değişen oranlarda azalmanın olduğu, ancak karın içindeki havanın boşaltılmasından sonra normale döndüğü gösterilmiştir (1). Bu çalışmalarda laparoskopik işlemlerin organlarda tipik bir iskemi – reperfüzyon hasar modeli oluşturduğu gösterilmiştir (2-4). Buna karşılık karın içi basınç artışının testislerde oluşturduğu etkiyi araştıran çalışma çok azdır (5,6). Bu araştırmaların sonuçlarına göre artmış karın içi basıncının testis damarlarına yaptığı bası testiküler kan akımını azaltmakta ve testislerde hipoperfüzyon oluşmaktadır. Germ hücreleri kısa süreli mikrovasküler dolaşım bozukluklarından sonra bile ciddi şekilde etkilenip infertilite oluşabilmektedir (7).

Testis fonksiyonlarının bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla folikül stimülan hormon (FSH), inhibin B gibi hormonal belirleyiciler çalışılmıştır. Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin negatif geribesleme mekanizması ile hipofiz bezine etki ederek FSH salgılanmasını etkiler (8). FSH ve inhibin B düzeyleri spermatogenezin önemli göstergelerinden (9,10) olup kan dolaşımında bulunan inhibin B' nin Sertoli hücre fonksiyonunun çok hassas bir göstergesi olduğuna dair bulgular vardır (11-13).

Bu çalışmanın amacı karın içi basınç artışının testiste iskemik hasar oluşturup oluşturmadığını histopatolojik inceleme ve serum inhibin B düzeyi ölçümü ile belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

TESTİS

Embriyoloji

Testis gelişimi ve inişi; endokrin, parakrin, büyüme ve mekanik faktörler arasında meydana gelen kompleks bir etkileşime bağlıdır. Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyetinin, döllenme anında belirlenmiş olmasına karşın yedinci haftaya kadar gonadlarda cinsiyete özgü değişiklikler ortaya çıkmamaktadır. İlkel cinsiyet bezleri ilk olarak beşinci ve altıncı haftada, ürogenital kabartı olarak bilinen lokalize ilkel nefrik ve genital hücreleri içeren bir yoğunlaşma bölgesinde görülür. Altıncı haftada gonad, yüzeyel germinal epitel ve internal blastemden ibarettir. Yedinci haftada gonad testis ya da overe farklılaşmaya başlar. Gonadların testis ya da over yönünde farklılaşmasında primordiyal germ hücrelerinin belirleyici etkisi vardır. Genital kabarıklıkta yer alan bipotansiyel gonadal dokular testis belirleyici gen olan SRY geninin etkisiyle testis yönünde farklılaşır (14).

Testis belirleyici faktör varlığında; mezonefrozla testis arasındaki geniş bağlantı mezorşium denen gonadal mezentera dönüşür. Germinal epitel hücreleri altta yer alan mezenkim içine doğru büyür ve kordona benzer oluşumlar meydana getirir. Dördüncü ayda rete testisin ilkel hücreleri olarak ortaya çıkan yoğun bir blastem kitlesinin bulunduğu mezorşiuma doğru yaklaşarak birleşirler. Kısa sürede testisin kordonları ile devam eden bir iplikcik ağı oluşur. Bunlar daha sonra seminifer tübüllere dönüşürler. Seminifer tübüller duvarında Sertoli hücreleri ile primordial

germ hücre kökenli spermatogonia toplanır. Çevrede ise Leydig hücreleri belirir ve bu hücreler sekizinci haftada testosteron salgılamaya başlarlar. Genital yolların ve organların differansiyasyonu bu hormonlarca yönetilir. Testisten salınan Müllerian inhibe edici faktör (MİF) paramезonefrik kanalın (müller kanalı) gelişimini engeller. Mezonefroz dejenere olurken testislere yakın bölgelerde kalan mezonefrik (wolfian) tübüller efferent kanalcıklar haline döner. Bu sistemden epididim, vas deferens, seminal veziküller ve ejakulatuvar kanallar gelişir (14,15).

Fötal yaşamın ikinci ayının sonuna doğru testis retroperitoneal bölgede yalancı pelviste yerleşmiştir. Testisin alt kutbundan çıkan bir fibromusküler band (gubernakulum) gelişmekte olan karın ön duvarı kasları arasından geçer ve skrotal kabarıklığın derialtı dokusunda sonlanır. Yedinci aya kadar testis inguinal kanalın abdominal ucunda bulunur. Daha sonra prosessus vaginalisin arkasından, prosesus vaginalisi de içe doğru sürükleyerek inguinal kanala girer. Normalde sekizinci ay sonunda skrotal keseye ulaşır (15).

Testisin inişini açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. Hutson' un hipotezine göre testisin skrotuma inişi transabdominal ve inguinoskrotal fazlarda gerçekleşir (16,17). Testisin inguinal bölgeye kadar indiği transabdominal fazda mekanik etki gubernakulum veya genitoinguinal ligaman tarafından sağlanır. Transabdominal fazda hormonal kontrol nonadrenerejik yolla sağlanır. Bu fazın MIF' in etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. İkinci evre olan inguinoskrotal faz 28-35 haftalarda meydana gelir. Bu evre gubernakulumun skrotuma göçünün olduğu evredir. Androjenlerin inguinoskrotal göçü başlatmakla görevli olduğu söylenmektedir (18). Hutson ve Beasley' e (19) göre androjenlerin bu etkisi merkezi sinir sistemi ve genitofemoral sinir aracılığıyla olmaktadır.

Konu ile ilgili çeşitli çalışmaları olan Tanyel'e (20,21) göre, testisin inişinden önemli derecede sorumlu olan sistem nöroendokrin sistemdir. Yazarın teorisine göre, sempatik tonusta geçici azalma olmazsa düz kasın programlı hücre ölümü engellenmekte ve inguinal herni oluşmaktadır. Eğer bu geçici azalma, apoptozu indükleyen proteinlerin artması için gerekli olan süreçte devam etmezse hidrosele, kalıcı olursa inmemiş testise neden olmaktadır.

Anatomi

Funikulus spermatikusa asılı vaziyette olan testisler bir çift organ olup skrotum içerisinde bulunur ve birbirinden septum skroti ile ayrılmıştır (22,23).

Testisin ön kenarı, medial ve lateral yüzleri, alt ve üst uçları ile arka kenarın lateral yüzü epiorşium (lamina visceralis) ile örtülü olup düz, serbest ve parlaktır. Sadece arka kenarın medial yüzü peritonsuzdur. Testise peritonsuz yüzeyden epididimis tutunur ve burada damarları, sinirleri ve kanalları geçer (24).

Erişkin insanda testisin ağırlığı 20-30 g, uzunluğu 4-5 cm, genişliği 2,5 cm, kalınlığı 2-2,5 cm arasındadır (22,24).

Testisler periorşium (paryetal yaprak) ve ligamentum skrotale testis aracılığı ile skrotuma tutunmuş, epididimis ve duktus deferens aracılığı ile funikulus spermatikusa asılmış durumdadır (22). Testisler çok sayıda kollajen lif bulunduran elastikiyeti az, sağlam bağ dokusundan yapılmış tunika albuginea denilen kapsülle sarılıdır. Kapsülün üzerinde processus vaginalisin uzantısı olan tunika vaginalis ve altında damar ağı olan tunika vasküloza vardır. Tunika albugineadan içeriye doğru uzanan bağ dokusundan yapılmış septula testis denilen ince bölmeler testis parankimini 200-300 adet lobüle ayırırlar. Bu bölmeler arka kenarın yukarı kısmında birleşerek mediastinum testis denilen cismi meydana getirirler (korpus higmon). Burası damar ve sinirlerin girdiği kanalcıkların çıktığı yerdir (22,24).

Her bir testiküler lobülde 3-4 adet bulunan tubuli seminiferi contorti denilen testiküler kanallar, mediastinuma tubuli seminiferi rekti denilen düz bir kanalla uzanır ve orada rete testis denilen bir ağ meydana getirirler. Bu ağa Heller ağı da denir. Rete testisi yapan kanallar, üreme hücrelerini epididimise getiren duktus efferentes testis adı verilen kanallarla devam eder (22,24). Epididimis testisin arka kenarında bulunan yaklaşık 6 m' lik bir kanal yumağıdır. Kalın olan üst bölümüne caput epididimis, orta kısmına corpus epididimis, ince olan alt kısmına ise cauda epididimis denir. Testisten çıkan ductuli efferentes testisle caput epididimise girer ve burada duktus epididimise açılırlar (22).

İnsan testiküler parankimi 100 g doku için 9 ml/dk kan ile beslenir. Sol testise giden kan miktarı yine 100 g doku için 1,6-12,4 ml/dk iken sağ testise giden kan miktarı 3,2-38,5 ml/dk olarak hesaplanmıştır. Her iki testise giden kan miktarındaki

farklılığın önemi bilinmemektedir (25). Ortak embriyolojik kökenleri nedeniyle böbrek ve testis damarları birbirleriyle yakından ilişkilidir (14).

Testis arterleri aortadan, renal arterlerin çıkış yerinin hemen altından çıkıp spermatik kordun içinden geçerek testise ulaşırlar. İnternal spermatik arter, internal iliak arterden gelen deferensiyel arterle spermatik kord içerisinde anastomoz yapar. İnterior epigastrik arterden çıkan eksternal spermatik veya kremasterik arter ise mediastinumda anastomoz yaptığı için internal spermatik arterin bağlanması halinde testisin dolaşımı bozulmaz (22,24).

Testisin venleri mediastinum testisten çıktıktan sonra spermatik kordun içindeki plexus pampiniformise boşalırlar. Pampiniform plexus internal spermatik ven olarak devam eder. İnternal spermatik ven, orta deferensiyel venler, eksternal spermatik venler ve kremasterik venler testisin ven sistemini oluşturur (22). İnternal spermatik ven sağda vena cava inferior' a oblik şekilde, solda ise renal vene dik açı yaparak açılırlar (24). Kollateral venöz drenajı eksternal pudental ven, posterior skrotal ven ve kremasterik ven sağlar (22,24).

Testisin arterleri ile venleri arasında intimal bağlantılar vardır. Bu bağlantılar ile arterlerden venlere doğru ters akımlı değişme sistemi ile ısı alış verişi yapılarak spermatogenez için testisin maksimum düzeyde soğutulması sağlanmış olur (26).

Testisin lenfatikleri lumbal paraaortik lenf nodlarına, epididim lenfatikleri eksternal iliak ve internal iliak lenf nodlarına, skrotum lenfatikleri ise inguinal lenf nodlarına drene olurlar (24).

Testislerin innervasyonu esas olarak sempatik postgangliyonik ve visseral afferent liflerle olur. Lifler genellikle damarlarla paralel seyrederek. Testislere kadar ulaşan sinir tunika albuginea seviyesinde dallara ayrılarak interlobüler septayı innerve eder.

Appendix testis (Morgagni kisti) denilen cisim küçük sapsız bir kist olup Müller kanalının üst ucunun embriyolojik bir artığıdır. Epididimisin baş kısmında da appendix epididimis denilen küçük saplı bir kist bulunur.

Histoloji

Testis, yaklaşık 1 mm kalınlığında beyaz, elastik olmayan tunika albuginea ile sarıdır. Bu kapsül sıkı ve düzenli bağ dokusundan meydana gelmiş fibröz bir membrandır. Burada kollagen demetler, birbiri üzerine düzenlenmiş tabakalar

yaparlar. Demetlerin yönü her tabakada değişiktir. Bu yüzden yüzeye dik geçen kesitlerde, longitudinal, transversal veya oblik yönde seyreden kollagen demet tabakalarına rastlanabilir. Tunika albugineanın derin kısmı olan tunica vasculosa kan damarlarından zengindir ve daha gevşek bir yapı gösterir. Tunica albuginea arka kenarda, parankim içine sokulan kesiti üçgen şekilli bir kalınlaşma yapar. Bu yapı mediastinum testistir. Mediastinum testisten ışınal olarak yine sıkı bağ dokusundan ince bölmeler septula testis çıkar ve tunika albugineanın derin yüzeyine kavuşur. Bu septulalar, testis parankimini, yaklaşık 200-300 kadar, tabanları testisin dış yüzeyine dönük, tepeleri mediastinumuma doğru duran lobuli testise ayırır. Her lobül 1-4 adet belirgin derecede kıvrımlı ve her biri 60 cm uzunluğundaki seminifer tübüller içerir. Bu tübüller mediastinum hizasında birbirlerine yaklaşır ve epididim içine drene olan efferent kanallara bağlanır (27).

Seminifer tübüllerin, bağ dokusu ve elastik dokudan ibaret olan ve seminifer hücrelere destek sağlayan bir bazal membranı vardır. Bu hücreler Sertoli (destekleyici) ve spermatogenetik hücreler olmak üzere iki tiptir (27).

Sertoli hücreleri bazal membranı oluştururlar ve birbirleri ile sıkı bağlantılar yaparlar. Bu sıkı bağlantılar interstisyel alandan tübül lümenine protein geçişini engelleyerek kan-testis bariyerini oluştururlar. Sertoli hücreleri germ hücrelerini sararak onların gelişmesi ve lümen içerisine hareket etmesi için uygun ortam oluştururlar. Ayrıca onların spermatogenetik artık ürünlerini fagosite ederler (28).

Sertoli hücrelerinin destek ve fagositoz görevlerinin yanı sıra sekresyon fonksiyonları da vardır. Fötal hayatın 8-9. haftalarında erkek embriyoda MİF, prepubertal testiste ise germinal epitelyum hücrelerinin mayoz bölünmesini önleyen bir madde salgılar. Matür testiste ise Sertoli hücreleri seminifer tübül dışında üretilen testosteron ve hidroksitestosteronu bağlayan androjen bağlayıcı protein (ABP) sekrete eder (28).

Germ hücreleri proliferatif hücrelerdir ve spermatogenezden sorumludurlar. Spermatogenezin başlangıcından matür spermatozoanın tübül lümenine ulaşmasına kadar geçen süre ortalama 75 gündür. Seminifer tübül kesiti incelendiğinde spermatogenezin değişik evrelerindeki germ hücreleri görülebilir (28).

Seminifer tübüller arasında interstisyel Leydig hücrelerini içeren bir bağ dokusu bulunur (27). İnterstisyel doku; ince kollagen ve retikulum liflerinden,

fibrosit, histiosit ve mastosit gibi çeşitli bağ dokusu hücrelerinden yapılmış gevşek bağ dokusudur. Bunun içinde sinirler, kan ve lenf damarları ve kan kapillerleri çevresinde toplanmış özel interstisyel hücreler (Leydig) bulunur (27,28).

Fizyoloji

Erkek üreme fonksiyonlarında önemli üç steroid testosteron, dehidrotestosteron ve östradioldür. Bunlardan en önemli olanı testosterondur. Leydig hücreleri mevcut testosteronun %95' inden fazlasını yapar. Kalan %5' lik kısım adrenal bezler tarafından salgılanır. Testosterondan başka az miktarda güçlü androjen olan dihidrotestosteron, zayıf androjen olan dehidroepiandrosteron ve androstenedion, östradiol, pregnenolon, progesteron, 17-alfa-hidroksipregnenolon ve 17-alfa-hidroksiprogesteron da salgırlar. Dihidrotestosteron ve östradiol sadece testisten salgılanmaz, periferik dokularda testis ve adrenal bezin yaptığı androjen ve östrojen prekürsörlerinden dönüştürülerek de oluşturulurlar. Dolaşımdaki miktarın %80' i periferik dönüşüm ürünüdür (25).

Androjenler ve östrojenler kanda serbest veya serum proteinlerine bağlı halde bulunurlar. Testosteron çoğunlukla seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)' e ve %38 oranında albumine bağlıdır. SHBG, Sertoli hücrelerinden salgılanan ABP' den farklıdır ve karaciğerde sentezlenir (25).

Testosteronun %2' lik kısmı serbesttir. Bu serbest kısım hücrelere girerek metabolik etkilerini gösterir. Testosteron androjenin hedef hücrelerinde genellikle mikrozomal enzimler (5- α -redüktaz) aracılığı ile daha güçlü olan dehidrotestosterona dönüştürülür. Daha sonra hücre içi hormonal etkiler başlar (26).

Erkekte androjenlerin birçok etkisi vardır. Fötal hayatta internal ve eksternal genital yapıların farklılaşmasından sorumludurlar. Pubertal dönemde skrotum, epididim, vas deferens, seminal veziküller, prostat ve penis gelişimini sağlarlar. Bu organların fonksiyonel etkileşimleri yine androjenlerin etkisiyle olur (26).

Hipotalamus gonadotropin releasing hormon (GnRH) olarak adlandırılan bir decapeptid salgılar. Her 90-120 dakikada bir hipotalamohipofizer portal vene salgılanan ve hipofiz ön lobuna etki eden bu hormon, özellikle luteinizan hormon (LH) ve daha az olarak da FSH' nin dolaşıma salgılanmasını sağlar (29). LH Leydig hücreleri tarafından alınır ve androjenlerin sekresyonu sağlar. Artan androjen

sekresyonu hem hipotalamus hem de hipofiz üzerinden LH' nin sekresyonunu azaltır. Hipotalamus ve hipofizde hem androjenler hem de östrojenler için reseptörler vardır. Leydig hücreleri aynı zamanda testiküler parakrin fonksiyonları regüle eden oksitosin, lipotropin, beta endorfin, dinorfin, anjiyotensin ve prostaglandinler gibi maddeler de salgırlar (26).

FSH, GnRH stimölasyonu ile dolaşıma salındıktan sonra Sertoli hücrelerine spesifik reseptör aracılığı ile bağlanır ve ABP üretimini stimüle eder. FSH spermatogenezin başlaması için gerekli bir hormondur. FSH' nin spermatogenezdeki önemli rolü ABP üretimi ile testosteronun intraluminal konsantrasyonunun artırılmasıdır. Sertoli hücreleri ayrıca GnRH benzeri peptit, transferrin, plazminojen aktivatörü, seruloplazmin MIF, H-Y antijen ve inhibin gibi birçok madde sentezler (26,30).

İnhibin ve aktivin, yapısal benzerlikleri olan ve hipofiz bezine etki ederek FSH sekresyonunu etkileyebilen dimerik gonadal proteinlerdir (31,32).

İnhibinin varlığından ilk kez 1932' de McCullagh testis ekstresinin hipofizde kastrasyon hücrelerinin oluşumunu engelleyebileceğini göstererek bahsetmiştir (33). Selektif olarak FSH sekresyonunu inhibe eden suda çözünebilir bir testiküler ürünün varlığı daha sonraki deneysel çalışmalarda da gösterilirken, inhibin ilk kez 1985' te ovaryan foliküler sıvıdan elde edilmiştir (33,34).

İnhibin overde granuloza ve teka hücrelerinden, testiste Sertoli hücrelerinden ve muhtemelen germ hücrelerinden salgılanan glikopeptit yapıda bir hormondur (34-36). İnhibinler, 'transforming growth factor β ' grubu üyesi olup alfa ve beta zincirlerinin disülfid bağları ile bağlanması sonucunda oluşmuş dimer yapıda bir moleküldür (34,36-39). Beta molekülünün iki ayrı yapıda olmasından dolayı iki farklı inhibin molekülü vardır. İnhibin A, alfa ve beta a zincirlerinden oluşur. İnhibin B ise alfa ve beta b zincirlerinin birleşiminden oluşmuştur (8,37,38,40). İnhibin selektif olarak FSH sekresyonunu inhibe eder (31,34-38,40). İnhibin B ve FSH arasındaki negatif korelasyon pubertal evre 3' te oluşurken inhibin B ile LH ve testosteron arasındaki pozitif korelasyon ise tüm puberte dönemi boyunca mevcuttur (35).

İnhibin B erkekte olan majör inhibin formudur (8) ancak kadında da sentezlenir. İnhibin yetişkinde esas olarak Sertoli hücrelerinden, daha az olarak da Leydig hücrelerinden salgılanır (34,35,41). İnhibin B düzeyi Sertoli hücre fonksiyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (11,12,34,42). Gebelikte inhibin A daha çok plasentadan salgılanır (43). İnhibin A' nın gebelikte etkileri bilinmemekle beraber artmış miktarları fötal Down sendromu' nun habercisi olabilir (37,44,45).

İnhibin B erkekte ve kadında menstruel siklusun foliküler fazında fonksiyoneldir. İnhibin A ise özellikle menstruel siklusun luteal fazında kadında mevcuttur ve erkekte görülmez (8,30,35,38,40). Erişkinlerde dolaşımdaki inhibin B miktarı sperm sayısı (39,46), konsantrasyonu (46) ve testis hacmi ile bağlantılıdır ve normal ve bozulmuş spermatogenezi yansıtmaktadır (39,46).

İnhibin B üretimi fötal gelişim sırasında başlamaktadır. Doğumdan sonraki ilk altı ayda hipotalamopitüiter – gonadal aks geçici olarak aktive olup gonadotropinler, inhibin B ve testosteron yükselmektedir (40,47). Erkek çocuklarda inhibin B, 3-4. aylarda pik değere ulaşarak hayatın ileriki dönemlerindeki değerleri geçmektedir (40). Daha sonra inhibin B diğer reproduktif hormonlara göre daha çok düşmekte olup çocukluk dönemi boyunca ölçülebilir düzeyde kalmaktadır (47).

Pitüiter - gonadal aksın bu erken ve geçici aktivasyonunun fonksiyonel öneminin halen bilinmemesine rağmen bu durumun Sertoli hücrelerinin çoğalması açısından önemli olduğu düşünülmektedir (47). İnsanlarda Sertoli hücre sayısı hayatın ilk yılında 5-6 kat artmaktadır (40). Puberteye ulaşıldığında hipotalamohipofizer – gonadal aks tekrar aktive olur, inhibin B düzeyi tekrar yükselir ve pubertenin erken evresinde erişkin düzeye ulaşır (40).

Puberte öncesi yaşlarda inhibin B, ölçülebilir düzeyde olduğundan palpe edilemeyen testis araştırmasında, gonadal disgenezis, ambiguous genitale ayırıcı tanısında değerli olabilir (40).

Erişkin erkeklerde inhibin B düzeyinde diurnal değişkenlik vardır, sabahın erken saatlerinde en yüksek değere ulaşarak öğleden sonra geç saatlerde en düşük değere düşer ve sonraki saatlerde giderek artar. Sabahki ve öğleden sonraki değerler arasında ortalama %30' luk bir fark vardır. Bu durum çocuklarda da mevcuttur (40).

Ratlar ve maymunlarda yapılan çalışmalarda Sertoli hücre sayısının inhibin B düzeyi açısından önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (40,47). Erkek çocuklarında ve idyopatik ya da erken başlangıçlı gonadotropin yetmezliği olan erişkin erkeklerde, puberte sonrasında ortaya çıkan gonadotropin yetmezliği olanlara göre inhibin B seviyesinin daha düşük olması insanlarda da Sertoli hücre sayısının inhibin B seviyesi ile yakından ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir (40,47).

Erişkinlerde inhibin B üretimi spermatogenez varlığına bağlı iken prepubertal erkek çocuklarında spermatogenez olmamasına rağmen inhibin B' nin üretilmesi, inhibin B üretiminde puberte döneminde inhibin B üretiminin regülasyonunda gelişimsel bir değişikliğin olduğunu kuvvetle desteklemektedir. Bu durum germinal aplazili (Sertoli cell only – testis) çocuklarda testis biyopsisi ile desteklenerek puberte öncesi ve sonrasında yapılan inhibin B ölçümleri ile doğrulanmıştır (40,47).

Aktivin ise FSH sekresyonunu stimüle eder (48). Aktivin molekülleri beta subünitleri dimer formlarıdır ve üç aktivin molekülü vardır. Aktivin A (beta A-beta A), aktivin B (beta B-beta B) ve aktivin AB (beta A-beta B) beta zincirlerinin farklı birleşimlerinden oluşmuşlardır (31,37).

İnhibin ve aktivin moleküllerinin FSH üzerine olan etkilerinin yanı sıra gonadlara parakrin ve otokrin etkileri de vardır (48). Ayrıca fetal gelişim döneminde önemli parakrin fonksiyonlarının da olduğu tahmin edilmektedir (49).

LAPAROSKOPİ

Minimal invaziv cerrahide, 1990'lı yıllarda belirgin ilerlemeler olmuştur (50,51). Laparoskopik kolesistektominin yapılmasından sonra diğer birçok cerrahi hastalıkta kullanımı yaygınlaşmıştır (51). İlk olarak 1900 lü yılların başında tanımlanan laparoskopik yöntemler kör bir şekilde yapıldığı göz önünde bulundurularak pek kullanılmamıştır (50). Daha sonra kullanılan aletlerin gelişmesi ile son 20 yılda oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Endoskopik cerrahi çocuk cerrahisi alanında ilk olarak 1970'li yıllarda kullanılmaya başlamış olup birçok hastalıkta faydalanılmaktadır (52,53).

Laparoskopik cerrahinin daha küçük insizyon ile yapılması, ağrının daha az olması, hastanede kalma süresinin daha kısa olması ve iyileşmenin daha hızlı olması gibi avantajları mevcuttur. Laparoskopi hem tanısal hemde tedaviye yönelik olarak

yapılmakta olup bazı gereksiz laparotomilerin yapılmasını engellemektedir. Laparoskopik ameliyatlardaki cerrahi travma laparotomiye göre daha az olduğundan dolayı vücut anabolik faza daha çabuk dönebilmekte ve bağışıklık sistemi daha az baskılanmaktadır. Laparoskopik ameliyatlarda yapılması ile kesi yeri fitikleri azalmıştır ve büyütülmüş görüntü nedeni ile ameliyatlarda daha dikkatli davranılması gereken yerlerde işlemlerin yapılması kolaylaşmıştır (50,51).

Karın içi basıncı yavaş yavaş artırılarak 12-15 mmHg basınca kadar çıkılabilir (50,51). Karın boşluğuna uygulanan gaz basıncı çocuklarda hasta yaşı/mmHg şeklinde hesaplanır. Örneğin 8 yaşındaki bir çocuk için 8 mmHg'lık karın içi basıncı sağlayan hacimdeki karbondioksit (CO₂) gazı kullanılır (52).

Minimal invaziv ameliyatlarda en önemli dezavantajlarından biri açık ameliyatlara göre daha pahalı donanım gerektirmesidir. Laparoskopik girişimlerin açık cerrahi girişimlerden temel farkları görüntünün iki boyutlu olması dokunma hissinin bulunmaması ve aletlerin dayanma noktası karın duvarı olan bir kaldıraç gibi davranmasıdır (51).

Generalize peritonit, ileri derecede abdominal distansiyon, inkarsere herni bozuk koagülopati, hipovolemik şok ve cerrahın deneyimsizliği gibi durumlar mutlak kontrendikasyondur (50).

Minimal invaziv cerrahinin çeşitli komplikasyonları vardır. Bunlardan en önemli üç tanesi büyük damar yaralanması, bağırsak yaralanması ve hava embolisidir (50). Karın içerisine en sık CO₂ verilmektedir. Karbondioksit pnömoperitonu özellikle bebek ve geriatric yaş gurubunda morbiditeyi artırarak hastalarda kalp ya da akciğer yetmezliğine neden olabilir (52). Karbondioksitin peritoneal absorpsiyonu sonucunda hiperkarbi ve asidoz gelişerek taşikardi hipertansiyon ve aritmilere neden olabilir. CO₂ ile oluşturulan pnömoperitonda ise özellikle diafragma gerilmesine bağlı ağrı daha sık olur görülür (50,51). Bu durumlarda alternatif olarak karın duvarını yukarı kaldıran aletler ya da diğer gazlar kullanılabilir. Nitroz oksit, hava, oksijen, helyum ve argon gibi gazlar CO₂'ye alternatif olarak kullanılan diğer gazlardır (50). Bu gazlar CO₂'ye göre daha az asit-baz dengesizliğine neden olurlar. CO₂'nin haricinde diğer gazlar; gaz embolisi, venöz dönüş azalması, respiratuar distres, ciddi ağrı ve termokoagülasyon sırasında oluşan karın içi yanıklar nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Helyum ve argon CO₂'ye göre daha az çözünür,

böylece gaz embolisi riski daha yüksektir. Argon ve nitroz oksit kardiyak depresyona neden olabilir. Nitroz oksit kullanımında ağrı daha azdır fakat hidrojen ya da metan gazı varlığında yanık riski mevcuttur (51).

Bu avantajlarına karşılık laparoskopik cerrahi sırasında özellikle splanknik organlarda değişik hemodinamik değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir (5). Schilling ve ark. (54) doppler ultrasonografi ile insanlarda laparoskopi sırasında midede %40-54, jejunumda %32 ve kolonda %44 oranlarında azalmış kan akımı tespit etmişlerdir. Ayrıca değişik çalışmalarda gösterildiği gibi değişik derecelerde karın içerisine karbondioksit verilmesi belirgin ve hızlı bir şekilde portal kan akımında azalmaya (%35-84) neden olmaktadır (1). Dahası böbrekler periton dışı organ olmalarına rağmen laparoskopideki karın içi basınç artışının hem böbrek kan akımı hem de idrar çıkışını azalttığına dair kuvvetli bilgiler vardır (5,55). Değişik deneysel modellerde karın içi basınç artışı sonucunda %12-40 arasında değişen oranlarda renal kan akımında azalma meydana geldiği gösterilmiştir (5,56). İstisna olarak adrenal bezlerde ise paradoksik olarak 40 mmHg basınca kadar kan akımında artma gözlenir (57).

İmamoğlu ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada kullanılan ratların karın içerisine 60 dk boyunca 10 ve 20 mmHg'lık basınçlar uygulanmış ve testis kanlanmaları doppler ultrasonografi (USG), dokuda malondialdehit (MDA) ölçümü ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta 10 mmHg'lık basınçta bile testis kan akımında önemli derecede azalmanın olduğu sonucuna varmışlardır.

Yine tavşanlarda yapılmış olan deneysel bir çalışmada 20 ve 40 cmH₂O' luk basınç uygulanmış ve karın içi basınç artışının testislerde kan akım hızında azalma meydana getirdiği ve histopatolojik olarak konjesyona ve spermatozoalarda azalmaya neden olduğu görülmüştür (6).

Yüksek intraabdominal basıncın solunum, kalp-damar, merkezi sinir sistemi üzerine de olumsuz etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (56,58).

Artmış intraabdominal basıncın dolaşım sistemi üzerine etkilerini ilk bildiren yazar Emerson' dur. Yaptığı çalışmada deney hayvanları basınç değerleri bir eşik değeri aştıktan sonra konjestif kalp yetmezliğinden ölmüştür (59,60). Kardiyovasküler etkiler genelde en sık intraabdominal basınç 20 mmHg' dan daha fazla olduğunda

görülür. Klinik olarak dolaşım yetmezliği bulguları yanında hipotansiyon ortaya çıkabilir (61).

Artmış intraabdominal basıncın hemodinamik etkileri multifaktöriyeldir. Hipovolemi ve inhalasyon anesteziikleri karın içi basınç artışında kardiyak çıkışı daha da azaltırlar ve etkileri birikicidir. İntraabdominal basıncın dramatik düşüşünü takiben iskemi - reperfüzyon etkisi ile sistemik vasküler direncin akut azalışı sonucu hipotansiyon görülür. Bu durum klinik olarak çok önemlidir (61).

İntraabdominal basıncın etkisi ile karın duvarı kaslarının ve fasiyanın iskemisi; toplumda sıklıkla görülen infeksiyöz ya da noninfeksiyöz yara komplikasyonlarına yol açabilir (61).

İntraabdominal basınç artışının pulmoner fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri tamamen mekaniktir. Diyafragmanın göğüs boşluğu içine doğru itilmesi statik ve dinamik pulmoner kompliansı azaltır. Akciğerleri komprese eder ve ventilasyon – perfüzyon anormalliklerine neden olur. Bunun sonucunda respiratuvar yetmezlik tablosu meydana gelir (60).

Caldwell ve Ricotta (57) radyoaktif işaretli mikrosferler kullanarak yaptıkları deneysel çalışmalarında artan intraabdominal basıncın organ sistemleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışma ile intraabdominal basınç artışının sürrenal gland dışındaki tüm organların kan akımında azalmaya neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

İntraabdominal basıncın artması mezenterik kan akımını azaltır. Artmış intraabdominal basınç intestinal mukoza, hepatik arteriel, hepatik mikrosirkülasyon ve portal venöz kan akımını azalttığı gösterilmiştir (60,62).

İntestinal ve mezenterik mukozal kan akımındaki azalma intraabdominal basınç 20 mmHg olduğunda başlarken, hepatik ve portal sistemdeki kan akımındaki değişimler intraabdominal basınç 10 mmHg seviyesinde iken başlar (62).

İntraabdominal basınç artışının diğer önemli bir sonucu gelişen intestinal iskemi sonucu meydana gelen bakteriel translokasyondur (60). Bunun sonucunda gelişebilen sepsis, multipl organ yetmezliği gelişimini hızlandırır. Gerek reperfüzyon hasarı gerekse bakteriyel translokasyon çoklu organ yetmezliğini hızlandırmaktadır (63).

İntraabdominal basınç artışının anastomoz yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir (60).

Duktus torasikustaki lenf akımı, karın içi basınç arttığında belirgin olarak azalır ve abdominal dekompresyon sonrasında ise aniden yükselir. Diafragmın gerilmesi, diafragmatik lenfatik lakunaların volümünde azalmaya yol açar, böylece peritoneal sıvının torasik lenfatiklere transportu azalır (59).

Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarda intraabdominal basınç artmasına bağlı olarak intrakranial basınç artması ve serebral perfüzyon basıncında azalma gösterilmiştir. Bu değişikliklerin nedeni intratorasik basınç ve santral venöz basınç artışı sonucunda bozulan serebral venöz dönüşe bağlıdır (60).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat – Mart 2008 tarihleri arasında Etik kurul onayı (karar no:01/456) ile Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde yapılmıştır. Çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma fonu tarafından desteklenmiştir (proje no: TT-07-12). Çalışmada araştırma merkezinden elde edilen ağırlıkları 75-90 g olan 45 günlük 30 adet Sprague – Dawley rat kullanılmıştır.

Ratlar her grupta 10 rat olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu idi. Grup 2’ deki ratlarda bir saat süreyle, grup 3’ teki ratlarda ise iki saat süreyle karın içi basınç artışı uygulandı.

İşlemler intraperitoneal uygulanan ketamin (Ketalar[®], Pfizer) (50 mg/kg) ve ksilazin hidroklorür (Rompun[®], Bayer) (10 mg/kg) anestezisi altında yapıldı. Grup 1’ deki ratlarda karın içi basıncı artırılmadan inhibin B ölçümü için 0,8 ml intrakardiyak girişimle kan alındı (Resim 3) ve tek taraflı orşiektomi (Resim 4) yapıldı. Diğer gruplarda ise ratların karın boşluklarına birer adet 20 gauge intravenöz kateter ile girildi (Resim 1). Bir sfigmomanometre yardımı ile karın içerisine oda havası verilerek karın içi basınçları 10 mmHg’ ya çıkarıldı (Resim 2). İkinci gruptaki ratlarda uygulanan basıncın bir saat süreyle devamlılığı sağlandı. Üçüncü gruptaki ratlarda ise basıncın uygulandığı süre iki saat oldu. Bu süreler sonunda ikinci ve üçüncü gruptaki ratlara tek taraflı orşiektomi yapıldı ve yine inhibin B ölçüm için intrakardiyak girişimle kan alındı. Grup 1’ deki

ratlardan biri ilk örneklemelemlerden bir gün sonra öldüğü için çalışmadan çıkarıldı. Daha sonra bu ratlar aynı ortamlarda bırakılarak 75 günlük olana kadar beklendi.

Bir ay sonra ratlara ilk işlemde uygulanan ilaçlar aynı dozlarda verilerek anestezi uygulanıp yine inhibin B ölçümü için intrakardiyak girişimle kan alındı ve diğer testisleri çıkarıldı. Kanlar santrifüj cihazında 3000 rpm hızında santrifüj edilerek serumları alındı ve -80 °C' de saklandı. Testisler ise histopatolojik inceleme için Bouin solüsyonu ile tespit edildi.

Histopatolojik çalışma için Bouin solüsyonunda tespit edilen testislerden doku dilimi alındıktan sonra doku takip işlemine alındı. Parafinde bloklanan dokulardan hazırlanan 5 µm kalınlığındaki kesitler hematoksilin – eozin (H-E) ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Doku hasarının derecelendirilmesi Cosentino ve ark. (64) tanımladığı derecelemeye göre yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Doku hasarı derecelendirilmesi (64)

Skor	Doku hasarı
Grade 1	Normal testiküler yapı
Grade 2	Düzensiz sıralanan germinal hücreler, sıkı kümelenmiş seminifer tübüller
Grade 3	Büzüşmüş piknotik çekirdekli ve dökülmüş germinal hücreler, çok az belirgin tübül kenarları
Grade 4	Koagülasyon nekrozu nedeni ile sıkı kümelenmiş seminifer tübüller



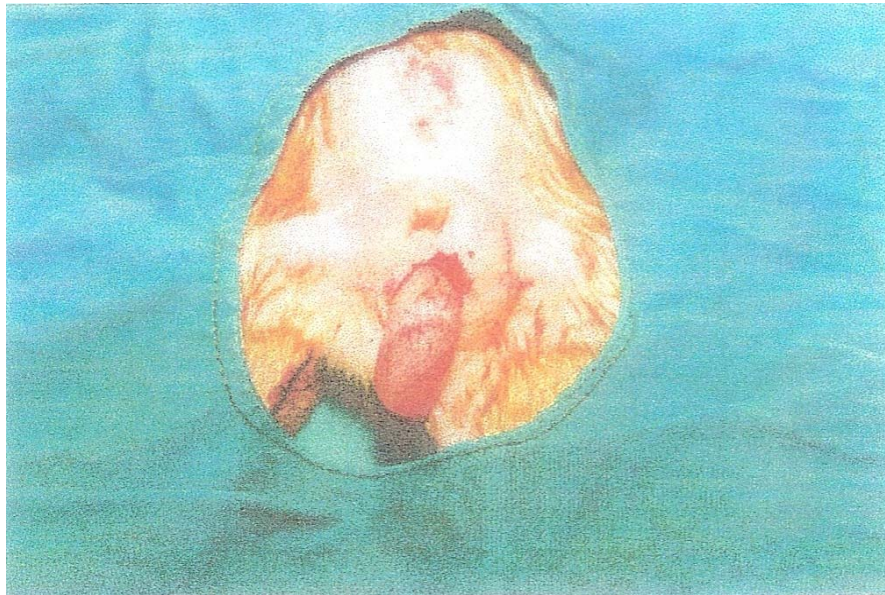
Resim 1. Karın içerisine intravenöz kateter ile girilmesi



Resim 2. Anestezi uygulanmış ve karın içi basıncı artırılmış rat



Resim 3. İtrakardiyak girişimle kan alınması



Resim 4. Midskrotal vertikal insizyondan çıkarılan sağ testis

İnhibin B ölçümleri, ACTIVE İnhibin B ELISA (Diagnostics Systems Laboratories Inc. Texas, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapıldı.

İstatistiksel analiz yapılırken ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov – Smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan veriler $x \pm sd$ olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa ise One – Way Anova testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ile skorla belirtilen veriler ise

medyan (min – max) olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa ise Kruskal – Wallis Varyans Analizi testi kullanılarak bakıldı. Hangi grubun farklı olduğu ise Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U Testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplardaki zamanlar arasındaki farklılığa ise Wilcoxon Ranks Testi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel önemlilik 0,05 olarak alındı (65).

BULGULAR

Kontrol grubu olan grup 1' deki ratların inhibin B değerleri incelendiğinde ilk ölçülen değerlerin grubun genelinde yüksek olduğu, bu değerlerin birinci ayın sonunda ratlardan biri hariç yüksek değerlerden sıfır ya da sıfıra yakın değerlere düştüğü görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Grup 1' deki ratların inhibin B değerleri

Rat	İlk inhibin B değerleri (pg/ml)	Bir ay sonraki inhibin B değerleri (pg/ml)
1	0	0
2	140	0,2
3	80	0,2
4	10	0
5	130	170
6	9	0
7	100	3
8	105	0
9	0	0

Grup 2' deki ratların işlemden hemen sonraki inhibin B değerlerinden sadece birinin sıfıra yakın bir değerde olduğu, işlemden bir ay sonraki değerlerden sekizinin sıfıra düştüğü, birinin ise arttığı görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Grup 2' deki ratların inhibin B değerleri

Rat	İşlemden hemen sonraki inhibin B değerleri (pg/ml)	İşlemden bir ay sonraki inhibin B değerleri (pg/ml)
1	180	0
2	160	0
3	65	0
4	90	175
5	40	0
6	55	5
7	0,2	0
8	40	0
9	170	0
10	64	0

Grup 3' teki inhibin B sonuçları incelendiğinde grubun genelinde yüksek olan değerlerin bir aylık süre sonunda yine sıfıra ya da oldukça düşük değerlere düştüğü görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Grup 3' teki ratların inhibin B değerleri

Rat	İşlemden hemen sonraki inhibin B değerleri (pg/ml)	İşlemden bir ay sonraki inhibin B değerleri (pg/ml)
1	45	0
2	81	50
3	37	3
4	0,1	2
5	35	0
6	0	0
7	120	3
8	100	0
9	170	0
10	105	20

İnhibin B değerlerinin istatistiksel analizi yapıp incelendiğinde ise işlem sonrası değerler açısından gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı görüldü ($p=0,75$). Yine işlemden bir ay sonraki değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,52$) (Tablo 5).

Tablo 5. Ratların inhibin B değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

İnhibin B değerleri	Grup 1 n:9	Grup 2 n:10	Grup 3 n:10	p
İşlemden hemen sonraki ($x \pm sd$) (pg/ml)	69,3 \pm 54,0	86,4 \pm 62,2	69,3 \pm 55,2	0,75
İşlemden bir ay sonra [med (min – max)] (pg/ml)	0 (0 – 170)	0 (0 – 175)	1 (0 – 50)	0,52

Her grup içerisinde işlem sonrası ve işlemden bir ay sonraki değerlerin istatistiksel analizinde ise bu değerler arasında belirgin farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 6).

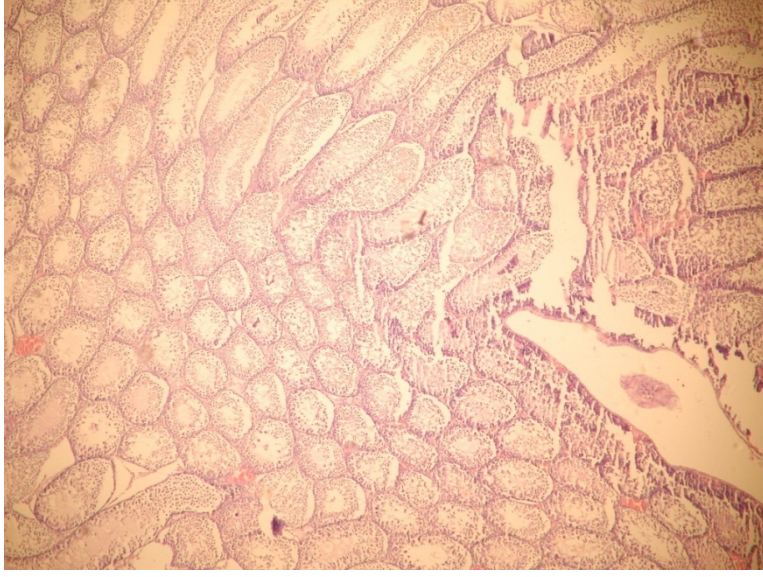
Tablo 6. Ratların inhibin B değerlerinin gruplar içerisinde karşılaştırılması

Grup	n	İşlem sonrası inhibin B değerleri med (min – max)	İşlemden bir ay sonraki inhibin B değerleri med (min – max)	p
1	9	80 (0 - 140)	0 (0 – 170)	0,03
2	10	64 (0,2 - 180)	0 (0 – 175)	0,03
3	10	63 (0 - 170)	0 (0 – 50)	0,01

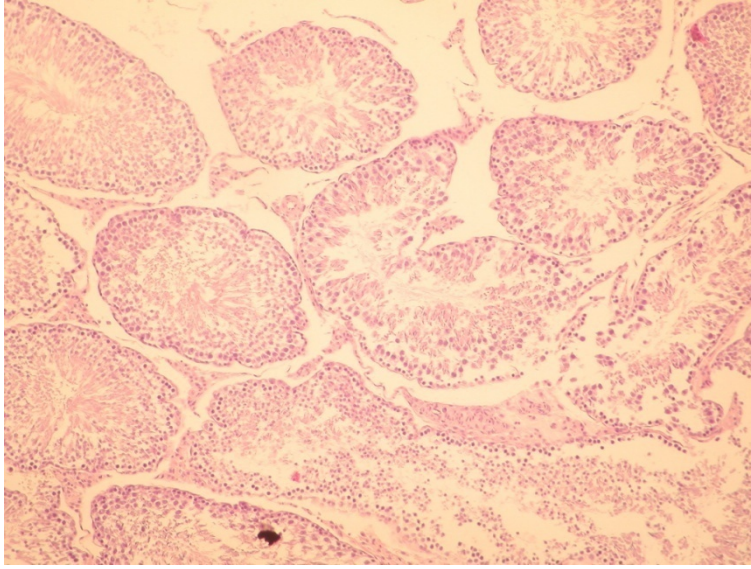
Grup 1’ deki ratların testislerinin histopatolojik incelemesi sonucunda testis histolojisi ilk biyopsilerde normal (Resim 5) olan sekiz ratta histolojinin birinci ayın sonunda yine normal olduğu (Resim 6), histolojik bulgunun iki ratta grade 1’ den grade 2’ ye yükseldiği, bir ratta ise başta grade 2 olan histolojinin değişmediği görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 1’ deki ratların testislerinin histopatolojik inceleme sonuçları

Rat	İlk çıkarılan testisin histolojisi (Grade)	İkinci çıkarılan testis histolojisi (Grade)
1	1	2
2	1	1
3	2	2
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	2
9	1	1



Resim 5. Grup 1' deki ratlardan birinin testisin histolojik görüntüsü (normal) (4X, H-E)

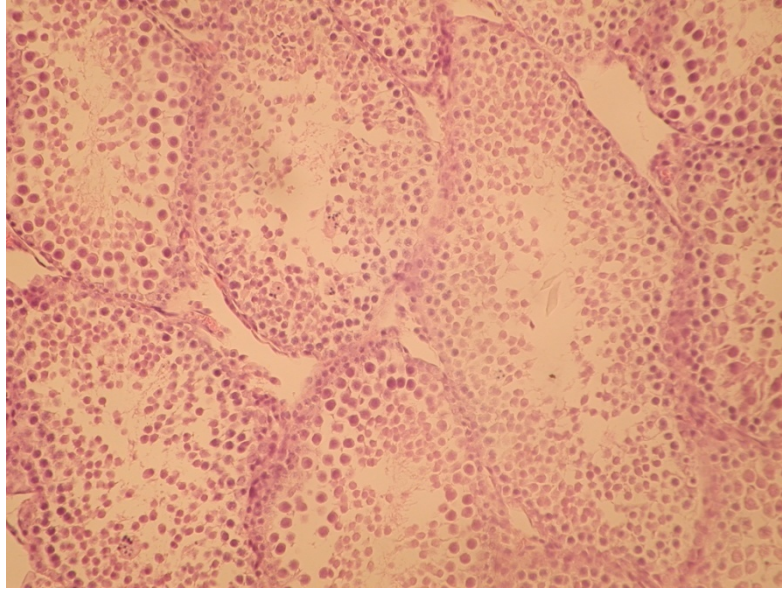


Resim 6. Grup 1' deki aynı ratın bir ay sonra çıkarılan testisinin histolojik görüntüsü (normal) (10X, H-E)

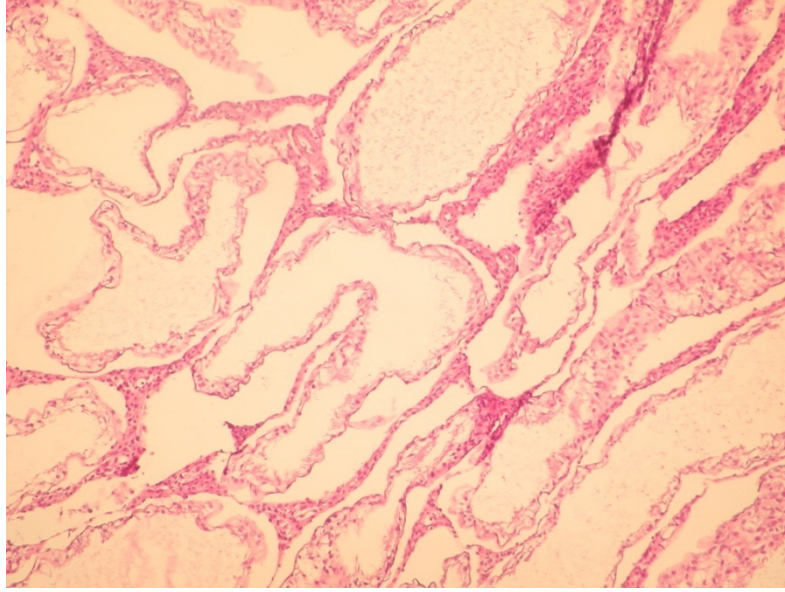
Grup 2' de ise altı ratta grade 2 (Resim 7) olan hasarın aynı kaldığı, birinde grade 3' ten grade 2' ye düştüğü, ikisinde grade 2' den grade 3' e ve birinde ise grade 1' den grade 4' e (Resim 8) yükseldiği görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 2' deki ratların testislerinin histopatolojik inceleme sonuçları

Rat	İşlemden hemen sonra çıkarılan testisin histolojisi (Grade)	İşlemden bir ay sonra çıkarılan testisin histolojisi (Grade)
1	2	3
2	2	3
3	2	2
4	2	2
5	1	4
6	2	2
7	3	2
8	2	2
9	2	2
10	2	2



Resim 7. Grup 2' deki ratlardan birinin işlemden hemen sonraki biyopside Grade 2 hasar olan testisin histolojik görüntüsü (20X, H-E)

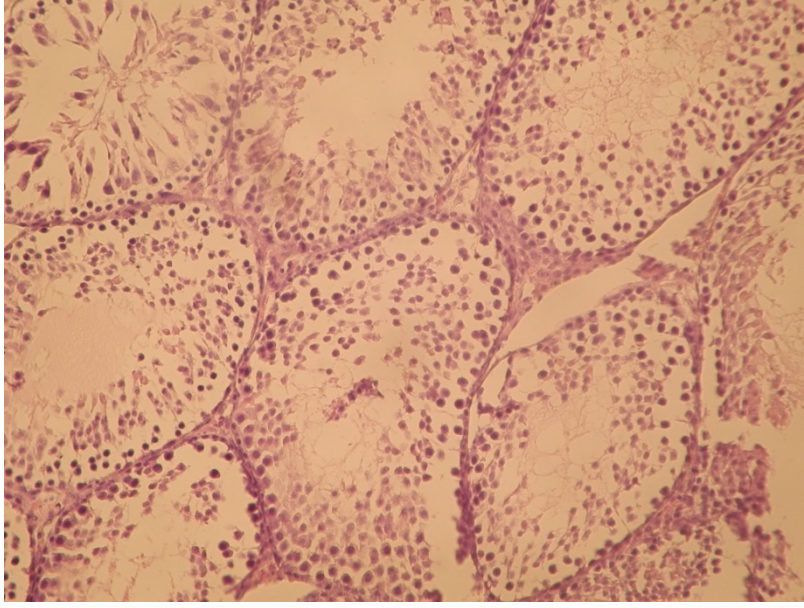


Resim 8. Grup 2’ deki aynı ratın işlemden bir ay sonra Grade 4 olan testis hasarının histolojik görüntüsü (40X, H-E)

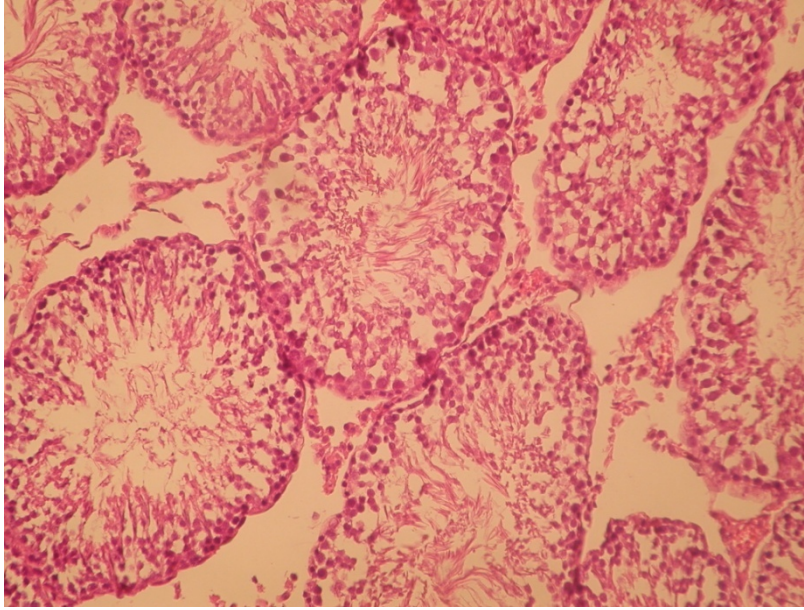
Grup 3 incelendiğinde hem işlem sonrası (Resim 9) hem de işlemden bir ay sonraki (Resim 10) hasar derecelerinin grubun genelinde yüksek olduğu, dört ratta işlem sonrasında grade 3 olan hasar derecesinin bir ay sonunda grade 2’ ye düştüğü görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Grup 3’ teki ratların testislerinin histopatolojik inceleme sonuçları

Rat	İşlemden hemen sonraki testis histolojisi (Grade)	İşlemden bir ay sonraki testis histolojisi (Grade)
1	3	3
2	3	3
3	2	3
4	3	3
5	3	2
6	2	3
7	3	2
8	3	2
9	3	2
10	3	3



Resim 9. Grup 3' teki ratlardan birinin işlemden hemen sonra Grade 3 olan testis hasarının histolojik görünümü (20X, H-E)



Resim 10. Grup 3' teki aynı ratın işlemden bir ay sonra aynı derecede olan testis hasarının histolojik görünümü (20X, H-E)

Histopatolojik hasar değerlerinin istatistiksel incelemesinde her grup içerisinde işlem sonrası ve işlemden bir ay sonraki değerler arasında fark olmadığı, ancak gruplar arasında işlemden hemen sonraki ve işlemden bir ay sonraki değerler açısından istatistiksel farklılığın olduğu tespit edildi. İşlemden hemen sonraki histopatolojik sonuçlar yönünden Grup 2 ve 3' ün sonuçları Grup 1' e göre anlamlı derecede farklı idi ($p=0,001$). Yine buna benzer sonuç, işlemden bir ay sonraki değerler incelendiğinde de dikkati çekti ($p=0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Rat testislerinin histopatolojik inceleme sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması

Histopatolojik inceleme	Grup 1 med (min - max)	Grup 2 med (min - max)	Grup 3 med (min - max)	p
İşlem sonrası	1 (1 - 2) ^{bc}	2 (1 - 3) ^{ac}	3 (2 - 3) ^{ab}	0,001
İşlemden bir ay sonrası	1 (1 - 2) ^{bc}	2 (2 - 4) ^a	3 (2 - 3) ^a	0,001

a: birinci gruba göre farklı olan grubu gösterir.

b: ikinci gruba göre farklı olan grubu gösterir.

c: üçüncü gruba göre farklı olan grubu gösterir.

TARTIŞMA

Çocuklarda kullanımı erişkinlere göre çeşitli nedenlerden dolayı daha yavaş yaygınlaşan laparoskopi şimdilerde birçok hastalığın tanı ve tedavisi için altın standart haline gelmiştir (5,50,51).

Laparoskopik cerrahide cerrahi alan oluşturmak için genellikle karın içerisine CO₂ gazı verilmektedir. CO₂ kullanımına bağlı olarak değişik patofizyolojik olaylar gözlenmiştir (4). Normal şartlarda laparoskopik işlemler 12-15 mmHg basınçlı ortamda gerçekleştirilir. Klinik ve deneysel çalışmalarda pnömoperitoneumun, uygulanan karın içi basınç ve işlemin süresine bağlı olan çeşitli yan etkilerinin ve komplikasyonlarının olduğu ortaya konulmuştur. Bazen de çeşitli sebeplerle daha yüksek karın içi basınç değerlerinde çalışmak gerekebilir (2,4,5).

Laparoskopi sırasında karın içi organların kan akımında %10-80 arasında değişen oranlarda azalmanın olduğu, ancak karın içindeki havanın boşaltılmasından sonra normale döndüğü gösterilmiştir (5). Klinik ve deneysel çalışmalarda laparoskopik işlemlerin organlarda tipik bir iskemi – reperfüzyon hasar modeli oluşturduğu gösterilmiştir (4,5).

Artmış karın içi basıncının mide, ince ve kalın barsaklar, karaciğer, dalak, pankreas, böbrekler ve karın duvarında oluşturduğu istenmeyen sonuçlar kısmen iyi bir şekilde açıklanmıştır (3,5). Bununla birlikte karın içi basınç artışının testislerde oluşturduğu etkiyi araştıran çalışma sayısı çok azdır (5,6). Artmış karın içi basıncının testis damarlarına yaptığı bası testislerin kan akımını azaltmaktadır. Bunun

sonucunda testislerde hipoperfüzyon oluşmaktadır. Testislerin iskemiye oldukça hassas olduğu bilinmektedir. Germ hücreleri kısa süreli mikrovasküler dolaşım bozukluklarından sonra bile ciddi şekilde etkilenmekte ve böylece testiküler fonksiyon etkilenip sonunda infertilite oluşabilir (5).

Testiküler iskemiden sonra testis hasarının araştırılması amacıyla erken ve geç dönemde yapılan birçok çalışmada histopatolojik incelemeler ve spermatogenetik araştırmalar öne çıkmıştır. Testis hasarının araştırılması için hipotalamohipofizer - gonadal aksı oluşturan hormonların araştırılması önemlidir. Aynı zamanda Sertoli hücrelerinden salgılanan hormonlar üzerine de araştırmalar yapılarak Sertoli hücre fonksiyonları değerlendirilebilir ve spermatogenetik aktivitedeki azalma hakkında fikir elde edilebilir (8,10-12,66).

Yapılan bazı çalışmalarda Sertoli hücrelerinden salınan inhibin ve aktivinin yapı olarak benzer dimerik protein yapıda olduğu ve FSH salınımını etkiledikleri gösterilmiştir (31,32,35). İnhibinin FSH' u selektif olarak azalttığı bildirilmiştir (31,34-38). İlk çalışmalarda infertil hastalarla fertil kişiler arasında inhibin B düzeyi açısından fark olmadığı gösterilmiştir (66). Daha sonra yapılan çalışmalarda bunun sebebinin inhibin ölçüm yöntemindeki yetersizlik olduğu anlaşılmıştır (30). Geliştirilen spesifik ölçüm yöntemleri ile inhibin alt grupları ayırt edilebilmiştir (30). Bu yöntemlerle inhibinin α ve β zincirlerinden meydana geldiği ve beta zincirlerinin yapısal farklılığı nedeniyle inhibin A ve inhibin B adlarıyla anılan iki çeşit inhibin molekülü olduğu anlaşılmıştır (8,30). İnhibin B' nin erkek ve kadında (menstruel siklusun foliküler fazında) fonksiyonel olduğu, inhibin A' nin ise kadınlarda özellikle menstruel siklusun luteal fazında bulunduğu ve erkekte olmadığı bilinmektedir (8). Erkeklerde bulunan inhibin B' nin yetişkin testislerinde esas olarak Sertoli hücrelerinden, daha az olarak da Leydig hücrelerinden salındığı tespit edilmiştir (34,35,41).

Illingworth ve ark. (8) kan FSH ve inhibin B düzeylerini ölçerek yaptıkları klinik çalışmada inhibin B' nin en önemli inhibin formu olduğunu, gelecekte inhibin B' nin testis ve semifer tübül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinikte kullanılan bir belirteç haline geleceği fikrini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan klinik çalışmalarda inhibin B üretiminin fonksiyonel seminifer tübül varlığında gerçekleşebileceği ve spermatogenetik aktivitenin inhibin B düzeyi ile ilişkili olduğu fikri desteklenmiştir (9,11,12,36).

Ratlar ve erkek çocuklarında yapılan çalışmalarda Sertoli hücre sayısının inhibin B düzeyi açısından önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (40,47). Erkek çocuklarında ve idyopatik ya da erken başlangıçlı gonadotropin yetmezliği olan erişkin erkeklerde, puberte sonrasında ortaya çıkan gonadotropin yetmezliği olanlara göre inhibin B seviyesinin daha düşük olması insanlarda da Sertoli hücre sayısının inhibin B seviyesi ile yakından ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir (40,47).

Ratlarda yapılan diğer bazı çalışmalarda ise inhibin B' nin testislerde Sertoli hücreleri tarafından üretildiği düşünülmesine rağmen, inhibin B üretiminin spesifik germ hücre tiplerinin varlığına bağlı olduğu öne sürülmüştür (40).

Pierik ve ark. (10) subfertil hastalarda yaptıkları çalışmada testis hacmi, toplam sperm sayısı, FSH ve inhibin B düzeylerini değerlendirerek inhibin B, testis hacmi ve sperm sayısı arasında belirgin bir ilişki olduğunu tespit etmişler ve inhibin B' nin seminifer tübül fonksiyonlarını ve spermatogenezi değerlendirmede önemli bir endokrin belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Özkan ve ark. (67) torsiyon - detorsiyon yaparak iskemi – reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarla yaptıkları çalışmada reperfüzyon sonrasında inhibin B değerleri açısından anlamlı farkın olduğunu tespit etmişlerdir.

Yöntemle ilgili bütün bu bilgiler göz önüne alınarak, bu çalışmada seminifer tübül fonksiyonları ve spermatogenezi değerlendirmek için en iyi belirleyici olan inhibin B ölçümleri yapıldı. İnhibin B ölçümleri sonucunda gruplar arasında, gerek işlemden hemen sonraki değerler, gerek işlemden bir ay sonraki değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı görüldü. Ancak her grup kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde işlemden hemen sonraki değerler ile işlemden bir ay sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulundu. Bu azalmanın bir testisin çıkarılması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak karın içi basınç artışının serum inhibin B değerlerini azalttığı yönünde yeterli bir bilgi elde edilemedi.

Artmış karın içi basıncının en önemli etkilerinden biri ince barsaklarda iskemiye neden olabilen mezenterik arteriyel kan akımında azalmaya yol açmasıdır (3,5). Schilling ve ark. (54) doppler USG ile insanlarda laparoskopi sırasında midede %40-54, jejunumda %32 ve kolonda %44 oranlarında azalmış kan akımı tespit etmişlerdir. Ameliyat sırasında intestinal mukozaya kan akımı 20 mmHg basınçta bazal değerlerin %61' ine kadar, 40 mmHg basınçta ise %28' ine kadar düşebilir (4). Ayrıca değişik derecelerde karın içerisine CO₂ verilmesinin portal kan akımında belirgin ve hızlı bir şekilde azalmaya (%35-85) neden olduğu görülmüştür (1). İskemi sonucunda oluşan barsak mukozası bariyer fonksiyonunda azalma bakteri translokasyonuna, septik komplikasyonlara ve çoklu organ yetersizliklerine yol açabilir (3). Ayrıca böbrekler periton dışı organ olmalarına rağmen laparoskopideki karın içi basınç artışının hem böbrek kan akımını hem de idrar çıkışını azalttığına dair kuvvetli bilgiler vardır (5). Değişik hayvan deneylerinde karın içi basınç artışı sonucunda %12-40 arasında değişen oranlarda renal kan akımında azalma meydana geldiği gösterilmiştir (1).

Yüksek karın içi basınçta barsak intramukozal pH düşmesi ile gösterilen splanknik iskemi, laparoskopik işlemler sırasında oluşan oksidatif stresin önemli bir sebebi olabileceği söylenmiştir. Laparoskopik prosedürler sırasında oluşan oksidatif stresin belirteçleri birçok çalışmada gösterilmiştir (4,62,68).

Eleftheriadis ve ark. (69) karın içi basıncı 60 dk süreyle 15 mmHg olacak şekilde arttırıp basıncı azalttıktan 30 dk sonra barsaklar, karaciğer, dalak ve akciğerlerden önemli miktarda MDA salındığını tespit etmişlerdir. Kaya ve ark (3) tavşanlarda karın içi basıncını 60 dk süre ile arttırdıktan (25 mmHg) sonra basıncı azaltmışlar ve bu işlemin normal yapıdaki ince barsaklarda, insuflasyon - deflasyon hasarı olarak değerlendirilebilecek iskemi-reperfüzyon benzeri bir hasar oluşturduğunu söylemişlerdir. Bentes de Souza ve ark. (2) düşük basınçlı (5mmHg) CO₂ pnömoperitoneum deneylerinde paryetal peritonda 8-iso-prostaglandin F_{2α} düzeyinde anlamlı bir artış meydana geldiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar yaptıkları bir klinik çalışmada laparotomiye göre laparoskopik işlemlerde, peritoneal 8-iso-prostaglandin F_{2α} düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu bulmuşlardır (70). Sonuç olarak bu 8-iso-prostaglandin F_{2α} değişikliklerindeki mekanizmanın, serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminin önemli sebeplerinden olan hipoksi-reoksijenizasyon mekanizması olduğunu söylemişlerdir. Polat ve ark. (4)

laparoskopik kolesistektomide, hem 10 hem de 15 mmHg'lık karın içi basınçlarda başlangıçta maksimum oksidatif stres cevabının oluştuğunu, bu artışların postoperatif 24. saatte normal değerlere düştüğünü ve bu cevapların her iki basınç düzeyinde aynı olduğunu göstermişlerdir.

Bazı çalışmalarda laparoskopi ve laparotomideki oksidatif durumlar arasında farklılık bulunmamış iken (71) diğer bazılarında ise lokal (70) ve sistemik (72) oksidatif stres oluştuğu gösterilmiştir. Bu peritoneal oksidatif stresin klinik öneminin belirsiz olduğu söylenir iken postoperatif yapışıklık oluşumunda rol aldığına yönelik kanıtlar vardır (73).

Harman ve ark. (74) köpeklere 0, 20 ve 40 mmHg'lık karın içi basınç uyguladıklarında 20 mmHg'lık basınçta bile böbrek fonksiyonlarının belirgin şekilde bozulduğu, glomerüler filtrasyon hızının ve böbrek kan akımının sırasıyla bazal değerlerin %21 ve %23'üne kadar düştüğü gösterilmiştir.

Artmış karın içi basınç renal değişikliklere yola açtığı gibi kardiyovasküler, solunumsal değişikliklere de öncülük eder (56,75). Hemodinamik değişiklikler karın içi boşluğun distansiyonundan ve vazokonstriktör maddelerin sistemik dolaşıma salınmasından kaynaklanır (2). Lindberg ve ark. (76) inferior vena kava basıncının ve direncinin uzun süreli pnömoperitoneumda önemli derecede arttığını (bazal değerlerin yaklaşık %280 fazlası) göstermişlerdir. Benzer durum sol renal ven için de gösterilmiştir (74).

Diebel ve ark. (61) artmış karın içi basıncın hepatic arter, portal ven ve hepatic mikro dolaşım kan akımı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; domuzlarda genel anestezi altında doppler USG ile hepatic arter ve portal kan akımı, lazer doppler flowmetri ile de hepatic mikrovasküler kan akımı değişiklikleri değerlendirilmiştir. Karaciğer kan akımındaki değişiklikler, ortalama arteriyel kan basıncı intravenöz kristalloid infüzyonu ile sabit tutulurken karaciğer kan akımının karın içi basınç 10, 20, 30 ve 40 mmHg'ya çıkarıldığı zamanki cevapları tespit edilmiştir. Sonuç olarak kardiyak output ve ortalama arteriyel basınç normal olmasına rağmen hepatic arterial kan akımı ve hepatic mikrovasküler kan akımı 10 mmHg ve 20 mmHg'lık basınçlarda belirgin olarak düşmüştür. Hepatic arterial kan akımı kontrol değerinin %45'i, portal venöz kan akımı ise %65'i idi. Hepatic

mikrovasküler kan akımı da kontrol değerinin %71' i idi. 30 ve 40 mmHg' lık basınçlarda iken hepatik kan akımının daha da azaldığı bulunmuştur.

Friedlander ve ark. (77) yaptıkları deneysel araştırmada domuzları iki gruba ayırarak superior mezenterik artere doppler probu yerleştirmişlerdir. Birinci grupta sadece karın içi basıncını yükseltmişler, ikinci grupta dolaşımdaki hacimin %20' si kadar kanama oluşturulup resüsitasyon yapılmış ve karın içi basıncı yükseltilmiştir. Sonuçta kanama ve resüsitasyon varlığında yüksek karın içi basıncın kardiyak output ve superior mezenterik arterdeki akımda daha fazla düşmeye neden olduğunu saptanmıştır

Barnes ve arkadaşları (78) yaptıkları deneysel çalışmada karın içi basıncı 40 mmHg' ya çıkardıklarında kardiyak outputun %36' ya kadar düştüğünü ayrıca kan akımlarının çölyak arterde normalin %42' sine, superior mezenterik arterde normalin %61' ine ve renal arterde ise normalin %70' ine kadar düştüğünü gözlemlemişlerdir. Yazarlar bu dramatik değişikliklerin temel nedeninin; renal, splanknik ve alt ekstremitte perfüzyonunda gerilemeye bağlı olarak azalmış venöz dönüş olduğunu ileri sürmüşler ve 20 mmHg' lık karın içi basıncını kritik seviye olarak varsaymışlardır.

Toens ve ark. (79) domuzlarda karın içi basıncı 30 mmHg' ya kadar çıkarıp 24 saat beklemişler ve doku örnekleri alarak histopatolojik inceleme yapmışlardır. Akciğerlerin alt lobunda orta derecede interstisyel ödem ve yüksek derecede atelektazi, karaciğer lobüllerinde %38 oranında nekroz ve böbrekte orta derecede proksimal tübüler epitelyal nekroz görmüşlerdir. Barsaklarda ise orta ile ciddi derecede mukozal hasar saptamışlar ve sonuç olarak artmış karın içi basıncın hem karın içi hem de karın dışı organların kan akımını azaltarak iskemik organ hasarına neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

Schachtrupp ve ark. (80) domuzlarda karın içi basıncını 24 saat boyunca 15 mmHg' da tutarak 24 saatin sonunda dokuları histopatolojik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak düşük derecede karaciğer nekrozu (karaciğer lobüllerinin %12' si), böbreklerde düşük derecede proksimal tübüler epitelyal nekroz ve barsaklarda düşük derecede mukozal hasar rapor etmişlerdir.

Kaya ve ark. (81) ratlarda kısmi karaciğer rezeksiyonundan sonra, artmış karın içi basıncının karaciğer rejenerasyonuna etkilerini araştırmışlardır. Karın içerisinde 12 - 14 mmHg'lık basınç sağlayarak bu değerdeki basıncı 24 saat süreyle devam ettirmişlerdir. Sonuçta yükselmiş karın içi basıncın karaciğer rejenerasyonunu engellediğini yazmışlardır.

Ratlarda karın içi basınç artışı uygulanarak yapılan bir çalışmada testis kan akım hızlarında bazal değerlere göre anlamlı derecede azalma olduğu ve reperfüzyon sağlandıktan sonra ölçülen değerlerin de basınç uygulandığı süredeki değerlerden yüksek olmasına rağmen bazal değerlerden düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu kan akımının azalmasından, testiküler venlere basıdan dolayı testislerde kan stazının olması ve vasküler direncin artması ile kan akımının azalması ve testiküler parankim içerisinde de stazın olması suçlanmıştır. Dokuda yapılan MDA ölçümlerinde 10 ve 20 mmHg karın içi basınç gruplarında kontrol grubuna göre MDA düzeylerinin anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Histolojik incelemede ise kontrol grubundaki ratların testislerinin normal yapıda olduğu, diğer basınç uygulanan gruptaki ratların testislerinde anlamlı derecede hasar olduğu görülmüştür (5).

Başka bir çalışmada tavşanların karın içi basınçları 20 ve 40 cmH₂O'ya kadar yükseltilmiştir. İkinci saatte pik sistolik ve end diastolik testis kan akım hızları doppler USG ile ölçülüp üçüncü saatte histopatolojik inceleme için orşiektomi yapılmıştır. 20 cmH₂O ve 40 cmH₂O karın içi basınçta ikinci saatin sonunda yapılan ölçümlerde pik sistolik ve end diastolik kan akım hızında kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca 40 cmH₂O karın içi basınç uygulanan grup 20 cmH₂O karın içi basınç uygulanan gruba kıyaslandığında pik sistolik ve end diastolik kan akım hızındaki azalmanın daha belirgin olduğu saptanmıştır. Testislerin histopatolojik incelemesinde ise örneklerin hepsinde nekroz olmamasına rağmen, kontrol grubuna göre diğer gruptaki konjesyon derecesinin daha fazla olduğu görülmüştür (6).

Testislere kan uzun damarlarla gelmektedir ve bundan dolayı bu arterlerdeki direnç yüksektir. Testiküler kapiller basınç düşüktür, ancak venöz basınçtan biraz yüksektir. Testislere gelen oksijen miktarı düşük olduğunda kan akımındaki azalmanın güven aralığı dardır (82). Bundan dolayı testis dokusu iskemiye oldukça

hassastır ve kısa süreli mikrodolaşım bozukluklarından sonra bile ciddi derecede hipoksi bulguları görülebilir (7).

Bergh ve ark. (7) düşük dereceli iskeminin spermatogonia ve spermatositlerde ölümü başlattığını ve bu hücrelerin morfolojik görünümüne bakarak nekrozdan ziyade apoptozis nedeniyle öldüklerini ortaya koymuşlardır. Bu hipotezi desteklemek için daha ileri çalışmalar gerekmesine rağmen laparoskopik cerrahide hipoperfüzyon olmasının benzer sonuçlara neden olacağı, bunun da hastalarda azalmış fertiliteye yol açacağını bildirmişlerdir.

İnmemiş testislerde laparoskopik değerlendirme ve tedavi gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Laparoskopik işlem sırasında artan karın içi basıncına bağlı olarak inmemiş testiste oluşan hipoperfüzyonun klinik önemi ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ameliyat edilen testisteki kan akımı ve mikrosirkülasyondaki değişiklikler ve bunların etkileri daha detaylı değerlendirilmelidir (5). Bu konuda çalışma olmamasına rağmen laparoskopinin, yanlış yerleşiminden dolayı oldukça hassas olan testiste ikinci bir olumsuz etkiye sebep olacağı söylenebilir.

Karın içi basıncının artışına bağlı olarak öncelikle testislerin periferik kısımlarında başlayan testis kanlanma bozukluğunun dokudaki oksijen miktarında azalmaya, anaerobik hücre metabolizmasına, asidoza ve serbest oksijen radikalleri üretimine neden olduğu söylenmektedir (2,5,70,71). Sonuç olarak bu hipoperfüzyon döneminden sonra laparoskopi işleminin sonunda karın içi basıncının azaltılması, testiste bir iskemi - reperfüzyon modeli oluşturmaktadır.

Bu çalışmadaki histopatolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında grup 1' deki ratların testis histolojileri normal iken karın içi basıncının arttırıldığı grup 2 ve 3' te basınç artışının süresi ile orantılı olarak histoloji açısından istatistiksel olarak anlamlı hasar tespit edilmiştir. Histopatolojik hasarın bir ay sonraki incelemelerde de sebat ettiği görülmüştür.

Bu çalışmada ve literatürdeki diğer çalışmalardan elde edilen bilgiler karın içi basıncındaki artma ile testiküler kan akımı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Karın içi basıncındaki artma ile karın içi organların kan akımında azalma olduğu gibi testiküler kan akımında da azalma olmaktadır. Kan akım hızındaki azalmanın mekanizması azalmış venöz dönüş, retroperitonda seyreden

testiküler arter - ven sistemine direkt bası ve azalmış kardiyak output olarak dūřünmüřtür (6,7,66,77,82). Őimdiye kadar karın içi basıncı artışının testislerde iskemiye neden olduğunu gōsteren çalışmalar deneysel olduğundan dolayı insanlardaki etkileri hakkında kesin fikirler elde etmek için benzer çalışmaların insanlarda yapılması gerekmektedir.

Karın içi basıncı artışı iyi bir Őekilde kontrol edilmeli ve aşırı basıncı artışlarına kesinlikle izin verilmemelidir. Benzer sorun, özellikle tecrubesiz ellerde yapıldığında, ameliyat sūresinin uzunluğu açısından daha önemlidir.

SONUÇLAR

Karın içi basınç artışı nedeniyle testislerde oluşan iskeminin serum inhibin B düzeyi ve histopatolojik inceleme ile değerlendirme sonuçları şunlardır:

1. İşlem sonrası inhibin B değerleri ele alındığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.
2. İşlemden bir ay sonraki inhibin B değerleri açısından da gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı görülmüştür.
3. Ancak her grup ayrı ayrı ele alındığında işlemden hemen sonraki inhibin B değerleri ile işlemden bir ay sonraki değerler arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.
4. Karın içi basınç artışının serum inhibin bB değerlerini azalttığı yönünde yeterli bir bilgi elde edilememiştir.
5. Histopatolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında grup 1' deki ratların testis histolojileri normal iken karın içi basıncının arttırıldığı grup 2 ve 3' te basınç artışının süresi ile orantılı olarak histoloji açısından istatistiksel olarak anlamlı bir hasar tespit edilmiştir.
6. Histopatolojik hasarın bir ay sonraki incelemelerde de sebat ettiği görüldü.
7. Bu çalışmada ve literatürdeki diğer çalışmalardan elde edilen bilgiler karın içi basınçtaki artma ile testiküler kan akımı arasında, inhibin B ölçümleri bunu desteklememekle beraber, negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Schåfer M, Kråhenbühl L. Effects of laparoscopy on intraabdominal blood flow. *Surgery* 2001; 129:385-9.
2. Bentes de Souza AM, Wang CC, Chu CY, et al. The effect of intra-abdominal pressure on the generation of 8-iso prostoglandin F_{2α} during laparoscopy in rabbits. *Hum Reprod* 2003; 18:2181-88.
3. Kaya Y, Coşkun T, Demir MA, et al. Abdominal insufflation-deflation injury in small intestine in rabbits. *Eur J Surg* 2002; 168:410-7.
4. Polat C, Yılmaz S, Serteser M, et al. The effect of different intraabdominal pressures on lipid peroxidation and protein oxidation status during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17:1719-22.
5. İmamoğlu M, Çay A, Ünsal MA, et al. The effects of increased intraabdominal pressure on testicular blood flow, oxidative stres markers, and morphology. *J Pediatr Surg* 2006; 41:1118-24.
6. Parlak B. İnterabdominal basınç artışı ve abdominal kompartman sendromunun testisler üzerine etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, 2004, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya.
7. Bergh A, Collin O, Lissbrant E. Effects of acute graded reductions in testicular blood flow on testicular morphology in the adult rat. *Biol Reprod* 2001; 64:13-20.
8. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1321-5.

9. Petersen PM, Andersson AM, Rqth M, Daugaard G, Skakkebaek NE. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:213-5.
10. Pierik FH, Jan TM, Vreeburg JTM, Stijnen T, De Jong FH, Weber RFA. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3110-4.
11. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3341-5.
12. Andersson RA, Wallace EM, Groome NP, Bellis AJ, Wu FC. Physiological relationships between inhibin B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotrophin suppression by exogenous testosterone. *Hum Reprod* 1997; 12:746-51.
13. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF Jr. Clinical review 96: Differential control of gonadotrophin secretion in the human: Endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1835-41.
14. Sadler TW. Ürogenital sistem. (Langman' s Medical Embryology 9. baskıdan çeviri) Ankara: Palme Yayıncılık, 2005
15. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi (Clinical Human Embryology 6. baskıdan çeviri) İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004
16. Hutson JM, Baker ML. A hypothesis to explain abnormal gonadal descent in persistent mullerian duct syndrome. *Pediatr Surg Int* 1994; 9:542-3.
17. Hutson M, Chow CW, Ng WD. Persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia: An experiment of nature with clues for understanding testicular descent. *Pediatr Surg Int* 1987; 2:191-3.
18. Hutson JM. Testicular feminization. A model for testicular descent in mice and men. *J Pediatr Surg* 1986; 21:195-8.

19. Hutson JM, Beasley SW. The mechanism of testicular descent. *Aust Paediatr J* 1987; 23:215-6.
20. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, Büyükpamukçu N. Less calcium in cremaster muscles of boys with undescended testis supports a deficiency in sympathetic innervation. *Urol Int* 2002; 69:111-5.
21. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, Büyükpamukçu N. Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death. *Urol Int* 2003; 70:211-5.
22. Moore KL, Agus AM. *Temel Klinik Anatomi (Essential Clinical Anatomy 2. baskıdan çeviri)*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006
23. Hutson JM. Undescended testis, Torsion, and Varicocele. In: L. Grosfeld, editor. *Pediatric Surgery (6th ed)*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 1193-2000.
24. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Wiley; 2006
25. Schlegel PN, Chang TSK. Physiology of male reproduction: The Testis, Epididymis and Ductus Deferens. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell' s Urology (7th ed)*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998. p. 1254-88.
26. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji (Medical Physiology 11. baskıdan çeviri)*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2007
27. Kerr JB. *Atlas of Functional Histology*. 2nd ed. London: Mosby; 2000
28. Moore KL, Persaud TVN. *Klinik Yönler ile İnsan Embriyolojisi (Clinical Human Embryology 6. Baskıdan çeviri)*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002
29. Griffin JE, Wilson JD. Disorder of testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds) *William' s Textbook of Endocrinology (9th ed)*. Saunders Company Philadelphia, 1998, p. 819-75.

30. Brugo-Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, Urrutia F, Nodar F, Acosta AA. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2000; 76:1124-9.
31. Vale W, Rivier C, Hsueh A. Chemical and biological characterization of the inhibin family of protein hormones. *Recent Prog Horm Res* 1998; 44:1-34.
32. Vale W, Rivier J, Vaughan J, et al. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 1986; 321:776-9.
33. Anderson RA. Clinical studies: inhibin in the adult male. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180:109–16.
34. Låhteenmäki PM, Toppari J, Ruokonen A, Laitinen P, Salmi TT. Low serum inhibin B concentrations in male survivors of childhood malignancy. *Eur J Cancer* 1999; 35:612-9.
35. Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P, Manganaro A, et al. Altered serum inhibin B levels in adolescents with varicocele. *J Pediatr Surg* 2007; 42:390–4.
36. Gaudino R, Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Zampieri N, Tatò L. Prepubertal serum inhibin B in cryptorchid infants and in monorchid boys with compensatory testicular hypertrophy. *Fertil Steril*. In press 2008
37. Ludlow H, Muttukrishna S, Hyvönen M, Groome NP. Development of a new antibody to the human inhibin/activin β B subunit and its application to improved inhibin B ELISAs. *J Immunol Methods* 2008; 329:102–11.
38. Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. *Fertil Steril* 2000; 74:234-8.
39. Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W. Serum levels of inhibin B and follicle stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2002; 78:1195-8.
40. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 2000; 14:389-97.

41. Roberts V, Meunier H, Sawchenko P, Vale W. Differential production and regulation of inhibin subunits in rat testicular cell types. *Endocrinol* 1989; 125:2350-9.
42. Bailly M, Guthauser B, Bergere M, et al. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79(4):905-8.
43. Illingworth PJ, Groome NP, Duncan WC, et al. Measurement of circulating inhibin forms during the establishment of pregnancy. *J Clin Endoc* 1996; 81(4):1471-5.
44. Wallace EM, Grant VE, Swanson IA, Groome NP. Evaluation of maternal serum dimeric inhibin A as first trimester marker of Down' s syndrome. *Prenat Diagn* 1995; 15:359-62.
45. Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, Ashby JP, Blundell G, Calder AA, Groome NP. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *Clin Endocrinol* 1996; 44:17-21.
46. Shanthi Muttukrishna. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis. *Fertil Steril* 2007; 88: 516–18.
47. Andersson AM, Skakkebak NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180:103–7.
48. Schwall R, Schmelzer CH, Matsuyama E, Mason AJ. Multiple actions of recombinant activin-A in vivo. *Endocrinol* 1989; 125:1420-3.
49. Albano RM, Arkell R, Beddington RS, Smith JC. Expression of inhibin subunits and follistatin during postimplantation mouse development: decidual expression of activin and expression of follistatin in primitive streak, somites and hindbrain. *Development* 1994; 120:803-13.

50. Soper NJ, Halpi VJ, Meyers BF. Minimally Invasive Surgery: Laparoscopic and Thoracoscopic Techniques. In: Baker RJ, Fischer JE, editors. *Mastery of Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 264-76.
51. Erkan E, Tekant Y. Laparoskopik Cerrahi. In: Sayek İ, editor. *Cerrahi*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 1651-72.
52. Çiftçi AÖ. Çocuklarda Endoskopik Cerrahi. In: Sayek İ, editor. *Cerrahi*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 1673-6.
53. Holcomb GW III, Georgeson KE. Laparoscopy. In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP, editors. *Pediatric Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005, p. 673-96.
54. Schilling MK, Redaelli C, Kråhenbühl L, et al. Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg* 1997; 184:378-82.
55. Tal R, Lask DM, Keslin J, Livne PM. Abdominal compartment syndrome: Urological aspects. *BJU Int* 2004; 93:474-7.
56. Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatury RR, Bloomfield GL. Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 45:597-609.
57. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res* 1987; 43:14-20.
58. Nathens AB, Brenneman FD, Boulanger BR. The abdominal compartment syndrome. *Can J Surg* 1997; 40:254-8.
59. Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, Condon RE. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg* 1995; 180:745-53.

60. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 1992; 33:45-8.
61. Özçelik A, Tosun S, İskender S, ve ark. Abdominal kompartman sendromu ve fizyolojik etkileri. *İbni Sina Dergisi* 2001; 6:45-50.
62. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 1992; 33:279-82.
63. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997; 43:852-5.
64. Cosentino MJ, Nishida M, Robinowitz R, et al. Histopathology of prepubertal rat testes subjected to various durations of spermatic cord torsion. *J Androl* 1986; 7:23-31.
65. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. 11. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınları; 2005
66. de Kretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG. Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *J Endocrinol* 1989; 120:517-23.
67. Özkan KU, Küçükaydın M, Muhtaroğlu S, Kondaş O. Evaluation of contralateral testicular damage after unilateral testicular torsion by serum inhibin B levels. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1050-3.
68. Seven R, Seven A, Erbil Y, Mercan S, Burçak G. Lipid peroxidation and antioxidant state after laparoscopic and open cholecystectomy. *Eur J Surg* 1999; 165:871-4.
69. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, et al. Gut ischemia, oxidative stress and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996; 20:11-6.

70. Bentes de Souza AM, Rogers MS, Wang CC, et al. Comparison of peritoneal oxidative stress during laparoscopy and laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10:65-74.
71. Ozmen MM, Kessaf Aslar A, Besler HT, Cinel I. Does splanchnic ischemia occur during laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc* 2002; 16:468-71.
72. Glantzounis GK, Tselepis AD, Tambaki AP, Trikalinos TA, Manataki AD, Galaris DA, Tsimoyiannis EC, Kappas AM. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surg Endosc*. 2001; 15:1315-9.
73. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Yilmaz I, Burak F, Wheeler JM. Adhesion formation after microlaparoscopic and laparoscopic ovarian coagulation for polycystic ovary disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:159-63.
74. Harman PK, Kron IL, McLachlin ve ark. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg*, 1982; 196:594-7.
75. Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, Franciose RJ, Sauaia A, Burch JM. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 1997; 174:667-72.
76. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I, et al. Hemodynamic changes in the inferior caval vein during pneumoperitoneum: an experimental study in pigs. *Surg Endosc* 1997; 11:431-7.
77. Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, DiRaimo R, Machiedo GW. Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *J Trauma* 1998; 45:433-89.
78. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, Smith EE, Granger HJ. Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1985; 248:208-13.
79. Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock* 2002; 18:316-21.

80. Schachtrupp A, Toens Ch, Hoer J, Klosterhalfen B, Lawong AG, Schumpelick V. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res* 2002; 106:37-45.
81. Kaya Y, Aral E, Coşkun T, Erkasap N, Var A. Increased intraabdominal pressure impairs liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Surg Research* 2002; 108:250-7.
82. Sweeney TE, Rozum JS, Desjardins C, et al. Microvascular pressure distribution in the hamster testis. *Am J Physiol* 1991; 260:1581-9.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mahmut GÜZEL' e ait 'Karın içi basınç artışının testis üzerine etkileri' adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 25/09/2008

İmza

Başkan Prof. Dr. Yücel ARITAŞ

Üye Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKAYDIN

Üye Prof. Dr. Cüneyt TURAN

Üye Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ

Üye Doç. Dr. Aynur AKIN