

T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TESTİS TORSİYONUNDA KARŞI TARAF TESTİS HASARININ
İNHİBİN B İLE ARAŞTIRILMASI

994,20

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKAYDIN

Dr. Keramettin Uğur ÖZKAN

99420

UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2000

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Testis	
Embriyoloji.....	3
Anatomi.....	5
Histoloji	6
Fizyoloji	7
Inhibin-Aktivin	9
Testis Torsiyonu	11
Klinik	12
Tanı	13
Tedavi	13
MATERYAL VE METOD	14
BULGULAR	24
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	51
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57

TABLO VE RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo I. Johnsen Skorlaması.....	21
Tablo II. Bazal değer grubunda (Grup 1) inhibin B değerleri	24
Tablo III. Torsiyon-detorsiyon grubunda (Grup 2) inhibin B değerleri.....	25
Tablo IV. Torsiyon-detorsiyon-orşiektomi grubunda (Grup 3) inhibin B değerleri	26
Tablo V. Orşiektomi grubunda (grup 4) inhibin B değerleri	27
Tablo VI. Sham grubunda (grup 5) inhibin B değerleri	28
Tablo VII. Tüm gruplardaki ortalama inhibin B değerleri	29
Tablo VIII. Grup 1'de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi.....	30
Tablo IX. Grup 2'de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi	31
Tablo X. Grup 3'de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi	32
Tablo XI. Grup 4'de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi	33
Tablo XII. Grup 5'de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi	34
Tablo XIII. Tüm gruplarda sağ testislere ait histopatolojik değerlendirme.....	35
Tablo XIV. Tüm gruplarda sol testislere ait histopatolojik değerlendirme	35
Resim 1. Ketaminle uyutulmuş rat	16
Resim 2. Skrotumda orta hat insizyonu	16
Resim 3. Torsiyondan önce sağ testis	17
Resim 4. Torsiyon yapılmış sağ testis	17
Resim 5. Torsiyone testisin skrotuma tespit edilmesi	18
Resim 6. Skrotuma tespit edilmiş torsiyone testis	18
Resim 7. Skrotumun kapatılması	19
Resim 8. Dört saatlik torsiyon sonrası siyanotik testis	19

Resim 9. Torsiyon-Detorsiyondan bir ay sonra testisler	36
Resim 10. Torsiyon-Detorsiyondan bir ay sonra orşiektomi yapılmış testisler	36
Resim 11. Torsiyon-Detorsiyondan bir ay sonra testisler.....	37
Resim 12. Torsiyon-Detorsiyondan bir ay sonra orşiektomi yapılmış testisler.....	37
Resim 13. Torsiyon yapılmış sağ testise ait histopatolojik görünüm (H-E,X100) ...	38
Resim 14. Karşı taraf testis (H-E,X40)	38
Resim 15. Torsiyon yapılmış sağ testise ait histopatolojik görünüm (H-E,X100)	39
Resim 16. Karşı taraf testis (H-E,X40)	39
Resim 17. Torsiyon yapılmış sağ testise ait histopatolojik görünüm (H-E,X100)	40
Resim 18. Karşı taraf testis (H-E,X100)	40



KISALTMALAR

ABP	: Androjen Binding Protein
APCFMHIA	: Alkaline Phosphatase conjugated Fab Mause anti Human Inhibin Alpha Subunit
FSH	: Follicle Stimulating Hormon
g	: Gram
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
H-E	: Hematoksilen-eozin
JS	: Johnsen Skoru
LH	: Luteinizing Hormon
MIF	: Müllerian Inhibiting Factor
ml	: Mililitre
Pg	: Pikogram
SD	: Standart sapma
SHBG	: Seks Hormon Binding Globulin
TT	: Testis torsiyonu

GİRİŞ VE AMAÇ

Testis torsiyonu(TT), sıklıkla peripubertal (1,2) ve neonatal periyotta (3) görülen bir patolojidir.

Torsiyone olmuş iskemik testisin vücutta kalmasıyla karşı taraf testiste de hasar oluşmaktadır (4-6). Bu olayı izah etmek için değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları, otoimmünizasyon (4,7,8), sempatik orşiopati (9), önceden bir defekt varlığı (10) ve kan akımındaki bozukluktur (11,12). Bu hasarlanma ile karşı taraf testiste spermatogenezin olumsuz yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6,13). TT'den sonra karşı taraf testiste hasar oluşmadığı görüşünü savunanlar da vardır (14-17).

Son zamanlarda, testis fonksiyonlarının bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla "Follicle Stimulating Hormon"(FSH), inhibin B gibi testiküler fonksiyonların hormonal belirleyicileri üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Inhibin Sertoli hücrelerinden salgılanan(18) ve "negatif feed back" mekanizması ile hipofiz bezine etki ederek FSH salgılanmasını düzenleyen bir hormondur (19-21).

FSH ve inhibin B kan düzeyleri spermatogenezin önemli göstergelerindedir (22,23). Kan dolaşımında bulunan inhibin B'nin, Sertoli hücre fonksiyonunun çok hassas bir göstergesi olduğu hususunda görüşler mevcuttur (24-26).

Bu çalışmada testis torsiyonu sonrası karşı taraf testiste meydana gelen hasarın, kan inhibin B düzeyi ile değerlendirilmesi amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

TESTİS

Embriyoloji

Embriyonun cinsiyeti fertilizasyon sırasında belirlenmiş olmakla beraber, gonadların erkek ve dişi morfolojik özellikleri, ancak 7. haftadan sonra gözlenebilir. Primordial germ hücreleri, embriyonik gelişimin erken devrelerinde yolk kesesi duvarında, allantoise yakın bir yerde, endoderm hücreleri arasında belirir; amebik hareketlerle son barsak mezenterinin dorsali boyunca ilerler, 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşır ve 6. haftada da genital kıvrımları işgal eder. Gonadların over veya testise farklılaşmasında primordial germ hücrelerinin belirleyici etkisi vardır (27).

Dördüncü ayda testis kordonları at nalı şeklini alır ve bu at nalının uçları rete testis ile devam eder. Bu durumda artık testis kordonları, primitif germ hücreleri ile bezin yüzey epitelinden kaynaklanan Sertoli hücrelerinden oluşmuştur. Fötal Sertoli hücrelerinden salınan "Müllerian Inhibiting Factor" (MIF)'in yardımıyla paramezonefrik yapılar (Müller kanalı) ortadan kaybolur.

İnterstitiyel Leydig hücreleri, gonadal şişkinliğin orijinal mezenşiminden köken alır ve spermatik kordlar arasında yer alarak, bu kordların farklılaşmasından hemen sonra gelişmeye başlar. Gestasyonun 8. haftasında, Leydig hücrelerinden testosteron salınımı başlar ve testosteronun etkisiyle mezonefrik yapılar (Wolf kanalı) epididim, seminal bez, vas deferens ve ejakülatör kanal olarak farklılaşır (27,28).

İkinci ayın sonuna doğru testis ve mezonefroz, karın arka duvarına ürogenital mezenter ile bağlıdır. Mezonefrozun dejenerasyonu bu bağlar, sadece gonadın mezenteri haline gelir. Testisin kaudal kutbundan gubernakulum adı verilen ekstraselüler matriksten zengin, yoğun mezenşimal bir yapı da aşağı doğru uzanır. Testis bundan sonra skrotuma doğru inmeye başlar.

Testisin inişini açıklamak için çok sayıda hipotez öne sürülmüştür. Hutson(29,30)'un hipotezine göre testisin skrotuma inişi transabdominal ve inguinokrotal fazlarda gerçekleşir. Testisin inguinal bölgeye kadar indiği transabdominal fazda, mekanik etki gubernakulum veya genito-inguinal ligaman tarafından sağlanır. Transabdominal fazın hormonal kontrolü nonandrojeniktir, bu fazın MIF'in etkisiyle olduğu düşünülmektedir. İkinci evre olan inguinokrotal fazın gerçekleşmesi 28-35. haftalar arasında olur. Bu evre gubernakulumun skrotuma migrasyonunun olduğu dönemdir. Androjenler inguinokrotal migrasyonu başlatmaktan sorumlu tutulmaktadır (31). Hutson ve Beasley(32)'e göre androjenlerin bu etkisi merkezi sinir sistemi ve genitofemoral sinir yoluyla olmaktadır.

Anatomi

Testisler yanlardan biraz basık oval biçimde çift organ olup, oblik şekilde skrotumda asılı durumda bulunur ve birbirlerinden “septum skroti” ile ayrılırlar.

Testisin ön kenarı, dış ve iç yüzleri, epiorşium (lamina visceralis) ile örtülü olup, düz, serbest ve parlaktır. Üst uç kaput epididimis'e, alt uç da kauda epididimise yapışıktır.

Erişkin insanda testisin ağırlığı 20-30 g, uzunluğu 4-5cm, genişliği 2,5 cm, kalınlığı 2-2,5 cm arasındadır (33,34).

Testisler, periorşium (parietal yaprak) ve “ligamentum skrotale testis” aracılığı ile skrotuma tutunmuş, epididimis ve duktus deferentes aracılığı ile funikulus spermatikusa asılmış durumdadır (33). Testisler çok sayıda kollajen lifi bulunduran elastikiyeti az, sağlam bağ dokusundan yapılmış tunika albuginea denilen bir kapsülle sarılıdır. Kapsülün üzerinde prosessus vaginalisin uzantısı tunika vaginalis ve altında damar ağı olan tunika vaskülosa vardır. Tunika albugineadan, içeriye doğru uzanan bağ dokusundan yapılmış septula testis denilen ince bölmeler, testis parankimini 200-300 adet küçük lobülüsle ayırırlar. Bu bölmeler arka kenarın yukarı kısmında birleşerek mediastinum testis denilen cismi meydana getirirler (Korpus Highmori). Burası damar ve sinirlerin girip kanalcıkların çıktığı yerdir (33,34).

Her bir testiküler lobülüsde üç-dört adet bulunan “tubuli seminiferi contorti” denilen testiküler kanalcıklar, mediastinuma “tubuli seminiferi rekti” denilen düz bir kanalcıkla uzanır ve orada rete testis denilen bir ağı meydana getirirler (Heller ağı). Rete testisi yapan kanalcıklar, üreme hücrelerini epididimise getiren “duktuli efferentes testis” adı verilen kanallarla uzanırlar (33,34).

Testislerin arteriyel dolaşımı, aortanın ventral yüzünde renal arterlerin 2-3 cm aşağısından çıkan bir çift testiküler arter tarafından sağlanır. Esas beslenmesini testiküler arterle sağlamasına rağmen, bu arterle kremasterik, vazal ve epididimal arterler arasında çok sayıda anastomoz vardır.

Venler duktus deferentes'in etrafında plexus pampiniformis denilen bir ven ağı meydana getirirler. Bu ağdan önce iki, daha sonra birer tane vena testicularis meydana gelir. Sağ testiküler ven vena cava inferiora, sol testiküler ven sol renal vene dökülür. Kollateral venöz drenajı eksternal pudental ven, posterior skrotal ven ve kremasterik ven sağlar (33-35).

Testisin lenfatik drenajı, yüzeysel ve derin olmak üzere iki grupta toplanır. Bunlar testiküler vene paralel olarak paraaortik lenf nodlarına dökülür. Testisin innervasyonu, esas olarak sempatik postganglionik ve visseral afferent liflerle olur. Lifler genellikle damarlara paralel seyrederek Testise kadar ulaşan sinir, tunika albuginea seviyesinde dallara ayrılarak interlobüler septayı innerve eder.

Histoloji

Piramidal lobüllere bölünmüş olan testiküler parankim seminifer tubülliler ve interstisyel bağ dokudan oluşmuştur. Interstisyel bağ dokusu, testosteron üretiminden sorumlu olan Leydig hücreleri, damar, sinir ve çok sayıda lenfatik bulunduran gevşek bir dokudur (36,37).

Seminifer tubülliler Sertoli hücreleri ve germinal hücrelerden oluşurlar. Sertoli hücreleri bazal membranı oluştururlar ve birbirleri ile sıkı bağlantılar (tight junction) kurarlar. Bu sıkı bağlantılar interstisyel mesafeden tubüli lümenine protein geçişini

engellerek kan-testis bariyerini oluştururlar. Sertoli hreleri germ hrelerini sararak onların gelişmesi ve lümen içine hareket etmesi için uygun ortam oluştururlar. Ayrıca onların spermatogenetik artık ürünlerini fagosite ederler (36-37).

Sertoli hrelerinin destek ve fagositoz görevlerinin yanısıra sekresyon fonksiyonları da vardır. Fötal hayatın 8-9. haftalarında erkek embriyoda MIF, prepubertal testiste ise germinal epitel hrelerinin mayoz bölünmesini önleyen bir madde salgırlar. Matür testiste Sertoli hreleri, seminifer tubüli dışında üretilen testosteron ve hidrokstestosteron'u bağlayan "androjen binding protein" (ABP) sekrete eder (36-38).

Germ hreleri proliferatif hrelerdir ve spermatogenezden sorumludurlar. Spermatogenezin başlangıcından matür spermatozoanın tubül lümenine ulaşmasına kadar geçen süre ortalama 75 gündür. Seminifer tubüli kesiti incelendiğinde spermatogenezin değişik evrelerindeki germ hreleri görülebilir (36-38).

Fizyoloji

Erkek reme fonksiyonlarında önemli  steroid testosteron, dihidrotestosteron ve stradioldr. Bunlardan en önemli olanı da testosterondur. Leydig hreleri mevcut testosteronun %95 den fazlasını yaparlar. Kalan %5 adrenal glandlar tarafından sağlanır. Testisler, testosterondan başka az miktarda güçlü androjen olan dihidrotestosteron, zayıf androjen dehidroepiandrosteron ve androstenedion da salgırlar. Leydig hreleri aynı zamanda az miktarda östradiol, östron, pregnolon, progesteron, 17 alfa-hidroksipregnenolon ve 17 alfa-hidroksiprogesteron da salgırlar. Dihidrotestosteron ve östradiol sadece testisten

salgılanmaz, periferal dokularda testis ve adrenal glandın yaptığı androjen ve östrojen prekürsörlerinden dönüşerek de oluşurlar. Dolaşımdaki miktarın % 80'i periferik dönüşüm ürünüdür.

Androjenler ve östrojenler kanda serbest halde veya serum proteinlerine bağlı halde bulunurlar.

Testosteron %38 oranında albümine ve çoğunlukla da "seks hormon binding globülin" (SHBG)'e bağlıdır. SHBG Sertoli hücrelerinden salgılanan ABP'den farklıdır ve karaciğerde sentezlenir.

Testosteronun % 2' lik kısmı serbesttir. Hücrelere girerek metabolik etkilerini gösterir (37,39).

Testosteron androjen hedef hücrelerinde genellikle mikrozomal enzimler (5 alfa redüktaz) aracılığı ile daha güçlü olan dehidrotestosterona dönüştürülür. Daha sonra hücre içi hormonal etkiler başlar (37,39).

Erkeklerde androjenlerin birçok etkileri vardır. Fötal hayatta internal ve eksternal genital organların farklılaşmasından sorumludurlar. Pubertal dönemde skrotum, epididim, vas deferens, seminal vesiküller, prostat ve penis gelişimini sağlarlar. Bu organların fonksiyonel ilişkileri yine androjenlerin etkisiyle olur (37,39).

Hipotalamus "Gonadotropin releasing hormon" (GnRH) adında bir deka peptit salgılar. Her 90-120 dakikada bir hipotalamo - hipofiziel portal vene salınır. Hipofiz ön lobuna etki eden bu hormon, özellikle "Luteinizing hormone" (LH) ve daha az olarak da "Follicle stimulating hormone" (FSH)'in dolaşıma salgılanmasını sağlar (37,39-41). LH Leydig hücreleri tarafından alınır ve androjenlerin sekresyonu sağlar. Artan androjen sekresyonu hem hipotalamus hem hipofiz üzerinden LH'nin sekresyonunu azaltır. Hipotalamus ve hipofizde hem androjenler hem de

östrojenler için reseptörler vardır. Leydig hücreleri aynı zamanda testiküler parokrin fonksiyonları regüle eden oksitosin, lipotropin, beta endorfin, dinorfin, anjiotensin ve prostaglandinler gibi maddeler de salgılar (37,39).

FSH, GnRH stimülasyonu 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 peptid, transferrin, plasmojen aktivatör, seruloplazmin, MIF, H-Y antijen ve inhibin gibi bir çok madde sentezler (37,39-41).

İNİBİN-AKTİVİN

Inhibin ve aktivin yapısal benzerlikleri olan ve hipofiz bezine etki ederek FSH sekresyonunu etkileyebilen dimerik gonadal proteinlerdir (19,42).

Inhibin overde granüloza ve teka hücrelerinden, testiste Sertoli hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Alfa ve beta zincirlerinin disülfid bağları ile bağlanmasından oluşmuş dimer yapıda bir moleküldür. Beta molekülünün iki ayrı yapıda olmasından dolayı iki farklı inhibin molekülü vardır. Inhibin A alfa ve beta A zincirlerinden oluşur. Inhibin B ise, alfa ve beta B zincirlerinin birleşiminden oluşmuştur (18). Inhibin selektif olarak FSH sekresyonunu inhibe eder (19). Inhibin B erkekte ve kadında (folliküler fazda) fonksiyoneldir. Inhibin A ise özellikle menstüriyel siklusun luteal fazında kadında mevcuttur ve erkekte görülmez (18,43).

Inhibin B erkekte olan majör inhibin formudur (18) ancak kadında da sentezlenir. Inhibin yetişkin testisinde esas olarak Sertoli hücrelerinden daha az olarak da Leydig hücrelerinden salgılanır (44,45). Inhibin B düzeyi Sertoli hücre fonksiyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (24,25). Gebelikte inhibin A daha çok plasentadan salgılanır (46). Inhibin A'nın gebelikte etkileri bilinmemekle beraber artmış miktarları fetal "Down sendromu"nun habercisi olabilir (47-50). Ayrıca granüloza hücreli tümörlerin takibinde de kullanılır (51).

Aktivin ise FSH sekresyonunu stimüle eder (52). Aktivin molekülleri beta subunitlerinin 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 konfigürasyonundan oluşmuşlardır (19).

Inhibin ve aktivin moleküllerinin FSH üzerine olan etkileri yanısıra, gonadlara parokrin ve otokrin etkileri de vardır (53,54). Ayrıca fetal gelişim döneminde önemli parokrin fonksiyonları olduğu tahmin edilmektedir (55).

Folistatin molekülleri FSH sekresyonunu suprese eden bir grup proteindir. Bunlar inhibin ile yapısal ilişkili değildir. Dokuz farklı folistatin molekülü tarif edilmiştir. Yapılan çalışmalar folistatinlerin aktivine, daha az olarak da inhibine bağlandığını göstermiştir (56-58). Folistatinlerin görevi tam anlaşılamamış olmakla beraber taşıyıcı bir molekül olmaktan çok, aktivinlerin biyolojik etkilerini regüle ettikleri düşünülür (59,60). Folistatinler hipofizde (56), erişkin testislerinde (61) gösterilmişler ama fetal testiste gösterilememişlerdir (62).

TESTİS TORSİYONU

Testis torsiyonu spermatik kordun kendi etrafında dönmesiyle oluşan testiküler kan akımı bozukluğudur. Genellikle normal skrotal yerleşimli testislerde görülür. Zamanında müdahale edilmediğinde testis nekrozu ile sonuçlanır (63).

TT olgularının üçte ikisi peripubertal dönemde ve en sık da ondört yaşında görülür (1,2). Peripubertal dönemden sonra ikinci sıklıkta doğumda ve yenidoğan döneminde görülür (3).

TT'e testisin fiksasyonundaki yetersizlik ve anatomik bozukluklar neden olur. Testis ve epididimin ön yüzü tunika vajinalis ile sarıdır. Bazen tunika vajinalis testis ve epididimin tamamını sarar. "Bell clapper" deformitesi denilen bu durumda, testis kord ve damar yapılarına serbest halde asılı kalır. Bu durum genellikle bilateraldir ve testis torsiyonu riskini artırır (1). Testis ve epididim arasındaki mezorşiumun uzun olması, torsiyonu kolaylaştıran diğer bir anatomik bozukluktur (3). Kremasterik adele kasılmasına yol açan travma, egzersiz, soğuk ve cinsel uyarılma gibi nedenler torsiyona yol açabilir (64). Testosteron düzeyinin yüksek olduğu yenidoğan ve ergenlik dönemlerinde TT daha fazla görülür (1). İnmemiş testiste intrauterin ya da ekstrauterin TT riski normalden fazladır (2). Sol tarafta kordun daha uzun olması nedeniyle sağa göre iki kat fazla torsiyon riski vardır (1).

Intravajinal, ekstravajinal ve testis-epididim arasında olmak üzere üç çeşit TT vardır (65). Peripubertal dönemde "bell clapper" deformitesine bağlı intravajinal torsiyon sık görülür. Neonatal dönemde ise daha çok testis ve spermatik kordun birden döndüğü ekstravajinal TT görülür (1,64).

TT'de önce venöz sonra da arteriel dolaşım bozulur ve iskemiye bağlı doku hasarı oluşur. Hasarın şiddeti torsiyon derecesi ve süresiyle ilişkilidir. Sertoli

hücreleri iskemiye daha duyarlıdır. Sertoli hücreleri 4 saatlik torsiyonda önemli ölçüde hasar görür. Leydig hücreleri ise yaklaşık 12 saatlik iskemide hasar görmeye başlar (66). İnsanda yapılan çalışmalar, 4 saatlik torsiyonda atrofi görülebileceğini, 12 saatlik torsiyonda ise bunun kaçınılmaz olduğunu göstermiştir(1). Torsiyon süresi 6 saatten az olan testislerde kurtulma olasılığı %85-97 iken, 6-12 saat arasında olanda %55-85, 24 saatten fazla olanlarda ise %10'un altına düşmektedir (64).

Klinik

TT'de ağrı ilk semptomdur. Daha sonra testiküler ödem ve eritem gelişir. Ateş, bulantı ve kusma olabilir (1).

Fizik muayenede, testis oldukça hassastır. Testisin yüksek yerleşimli transvers pozisyonda olması, epididimin ön tarafta bulunması ve kremaster refleksinin olmaması TT'yi akla getirir. Testisin yukarı kaldırılması epididimit olgularında ağrıyı azaltırken, testis torsiyonunda artırır. Bu fizik muayene yöntemine "Prehn testi" denir (64). Ayırıcı tanıda apendiks testis (Morgagni hidatiği), apendiks epididimis, paradidimis ve vas aberrans (Heller organı) gibi testis ve epididim eklerinin torsiyonu, epididimit, orşit, travmatik hematoma, herni, hidrosel, tümör, lösemik infiltrasyon, skrotal apse, Henoch Schönlein purpurası ve idiopatik skrotal ödem akla gelir (1,64).

Tanı

Anamnez ve fizik muayene ayırıcı tanıda önemlidir. Dopler ultrasonografi ile ilk 12 saatte testis kan akımı azalması veya kaybı tesbit edilebilir. Gecikmiş vakalarda skrotal hiperemi ve ödem yalancı pozitif sonuçlar verebilir (1,64).

Sintigrafik incelemelerle testis kan akımında azalma gösterilebilir (1,67,68).

Tanıda mümkün olduğunca hızlı davranıp testiküler hasar en aza indirilmelidir.

Tedavi

Tanı konulduktan sonra detorsiyon yapılır. Elle detorsiyon denenebilir. Testis aksi yönde döndürülerek bu işlem gerçekleştirilebilir. Elle detorsiyon mümkün olmazsa cerrahi tedavi uygulanır. Skrotal eksplorasyon ile testiküler detorsiyon yapılır. Testiküler dolaşım normale dönmüşse "tunica albuginea"dan geçilen sütürler ile testis skrotum iç duvarına tespit edilir (64). Karşı taraf testisin de skrotuma tespit edilmesi tavsiye edilir.

Detorsiyon işleminden sonra kanlanması düzelmeyen testislere orşiektomi yapılır. İskemik bir testis vücutta bırakılırsa karşı taraf testiste spermatogenez fonksiyonunun bozulduğu ileri sürülmüştür (6,13).

Testis torsiyonundan sonra karşı taraf testisin hasar görmesiyle ilgili farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Otoimmünite, akrozomal enzimler, sempatik aktiviteye bağlı kan akımında azalma ve yapısal anomaliler bunlardan bazılarıdır (9,10,69,70).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Eylül-Ekim 1999 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde, Deneysel ve Klinik Araştırma Kurulu ve Etik Kurul onayı ile yapıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje No: 98-011-31). Çalışmada Araştırma Merkezinden temin edilen ağırlıkları 230-250 g. arasında değişen 75-80 günlük Wistar Albino tipi prepubertal erkek ratlar kullanıldı.

Çalışma, her birinde 10 rat bulunan 5 grup üzerinde yapıldı. Gruplar ve bunlara uygulanan metodlar şu şekilde belirlendi:

Grup 1. Bazal değer grubu

Grup 2. İskemi (torsiyon) + reperfüzyon (detorsiyon)

Grup 3. İskemi (torsiyon)+ reperfüzyon (detorsiyon) + orşiektomi

Grup 4. Orşiektomi

Grup 5. Sham grubu

Deney

İşlemler intraperitoneal ketamin anestezisi altında (50 mg/kg Ketalar, Eczacıbaşı AŞ) yapıldı (Resim 1). Torsiyon, midskrotal vertikal insizyonla (Resim 2) tunika vaginalis açıldıktan sonra, sağ testisin saat yönünde 720 derece döndürülmesi ile oluşturuldu (Resim 4). Tunika albugineadan geçen 5/0 ipek suturele testis skrotuma tespit edilerek, torsiyonun devamlılığı sağlandı (Resim 5). İnsizyon 4/0 ipekle kapatıldı (Resim 7). Testisin 4 saat torsiyondan sonra siyanotik bir renk aldığı görüldü (Resim 8). Tespit sutureü alınarak testis detorsiyone edildi.

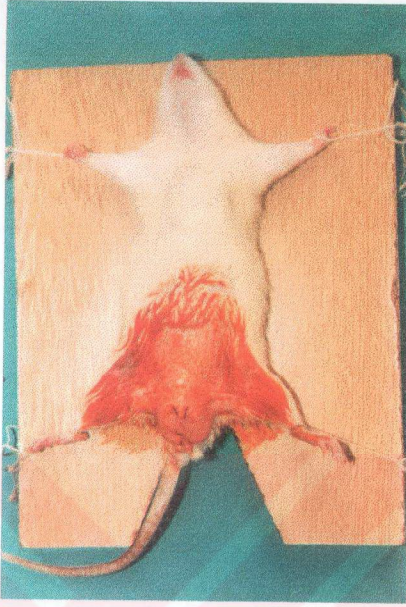
Grup 1: İnhibin B ölçümünde bazal değeri belirlemek için intrakardiak 3 ml kan alındı. Bilateral orşiektomi yapıldı.

Grup 2: Torsiyon işleminden 4 saat sonra detorsiyon uygulandı. Detorsiyondan bir ay sonra intrakardiak 3 ml kan alındı. Bilateral orşiektomi yapıldı.

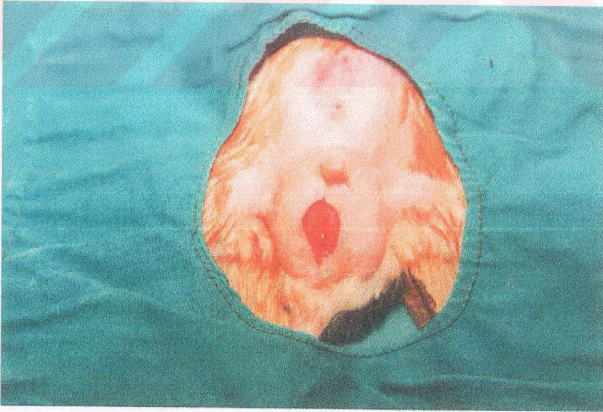
Grup 3: Torsiyon işleminden 4 saat sonra detorsiyon uygulandı. Detorsiyondan 4 saat sonra sağ orşiektomi yapıldı. Bir ay sonra intrakardiak 3 ml kan alındı. Sol orşiektomi yapıldı.

Grup 4: Torsiyon işlemi uygulanmadan sağ orşiektomi yapıldı. Bir ay sonra intrakardiak 3 ml kan alındı. Sol orşiektomi yapıldı.

Grup 5: Sham operasyonunda, testis insizyondan dışarı alındı, tunika albugineadan ipek suture geçildi, manipüle edildikten sonra yerine konuldu. 4 saat sonra tunika albugineadaki suture alındı. Bir ay sonra intrakardiak 3 ml kan alındı. Bilateral orşiektomi yapıldı.



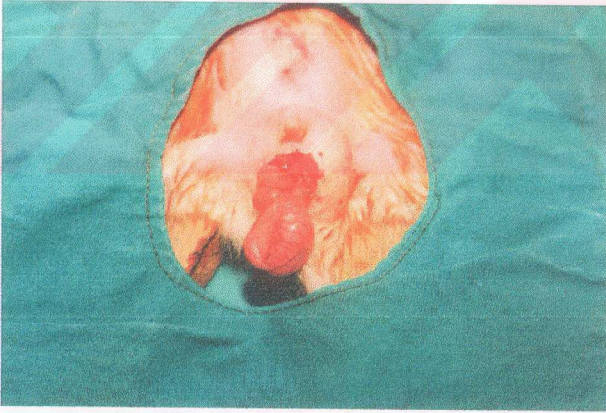
Resim 1. Ketaminle uyutulmuş rat



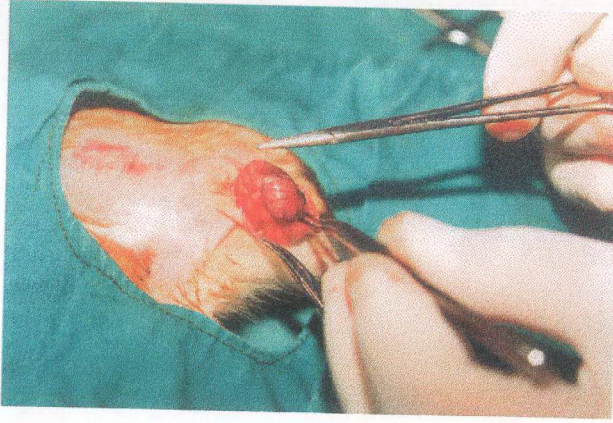
Resim 2. Skrotumda orta hat insizyonu



Resim 3. Torsiyondan önce sağ testis



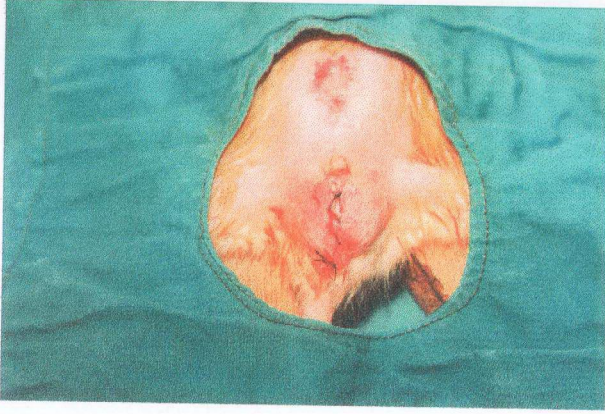
Resim 4. Torsiyon yapılmış sağ testis



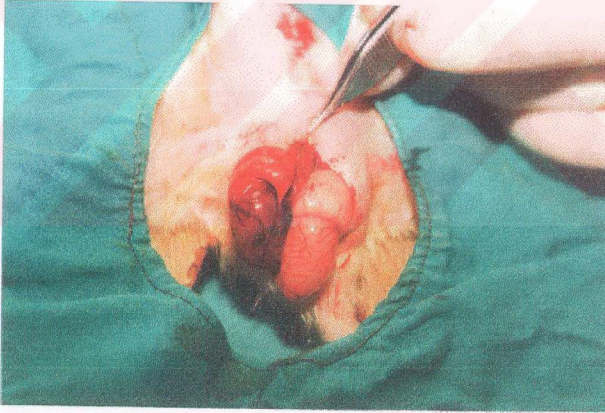
Resim 5. Torsiyone testisin skrotuma tespit edilmesi



Resim 6. Skrotuma tespit edilmiş torsiyone testis



Resim 7. Skrotumun kapatılması



Resim 8. Dört saatlik torsiyon sonrası siyanotik testis

Bütün gruplarda testis, histopatolojik inceleme için orşiektomi sonrası Bouin solüsyonu ile tespit edildi. Kan numuneleri, santrifüje edilip serumları ayrılarak -80 °C de saklandı.

Histopatolojik Çalışma

Testisler Bouin solüsyonunda tespit edildikten sonra alınan doku dilimi rutin doku takip işlemine alındı. Parafinde bloklanan dokulardan hazırlanan 5 mikronluk kesitler, hematoxilen-eozin (H-E) ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Doku hasarının histopatolojik derecelendirilmesi Johnsen Skoruması (JS) ile yapıldı (Tablo I) (71).



Tablo I Johnsen Skoruması(71)

Skor	Doku hasarı
1	Seminifer tubülilerde hücre yok.
2	Sertoli hücreleri var, germ hücreleri yok.
3	Germ hücresi olarak sadece spermatogonia var.
4	Spermatozoa ve spermatid yok, 5 ten az spermatosit var.
5	Sadece spermatosit var, spermatid ve spermatozoa yok.
6	Spermatozoa yok, 10 dan az spermatid var.
7	Çok sayıda spermatid var, spermatozoa yok.
8	Germinal epitel çok katlı , lümende 10'dan az spermatozoa var.
9	Spermatozoa içeren santral lümeni oblitere edecek şekilde hafifçe düzensiz çok katlı germinal epitel var.
10	Çok spermatozoa ,açık santral lümen, çok katlı germinal epitel var.

Inhibin B ölçümü

Inhibin B ölçümü Serotec inhibin B dimer assay kit'i ile yapıldı.

Deney gününe kadar -80°C de muhafaza edilen serumlar oda ısısında çözülmeye bırakıldı. Aynı ayrı işaretlenmiş 1,5 ml'lik mikrofüj tüplerine 100 mikrolitre standart dilüsyon veya denek numunesi, iki ayrı tüpe 100 mikrolitre "Foetal Calf Serum" u konuldu. Bütün tüpler 500 mikrolitre % 6 SDS ilave edilip karıştırıldıktan sonra 100°C de 3 dakika su içinde bekletildi. Tüpler soğumaya bırakıldı ve her birine 100 mikro litre assay diluenti eklenip karıştırıldı. Tüpler 500 mikrolitre % 6 lık hidrojen peroksit eklenip karıştırıldıktan sonra oda ısısında 30 dakika bekletildi. Hazırlanmış standart ve numuneden 85 mikrolitre plate üzerindeki çukurcuklara yerleştirildi ve oda ısısında bir gece bekletildi. Bir flakon " Alkaline Phosphatase conjugated Fab Mause anti Human Inhibin Alpha Subunit" (APCFMHIA) içine bir ml " Dimeric Inhibin Assay Diluent " eklendi. Karıştırıldıktan sonra 5 ml "assay diluenti" ilave edildi. Çukurcuklar üzerine dilüe inhibin B "Washing Buffer" ilave edildi ve aspire edilerek yıkandı. Bu işlem 3 kez tekrarlandıktan sonra plate absorbe edici kağıt üzerine ters çevrilerek drene edildi. Tüm mikrotitre çukurcukları üzerine 50 mikrolitre APCFMHIA eklenip plat sarıldı ve oda ısısında 3 saat bekletildi. Yıkama işlemi 8 kez tekrarlanıp çukurcukların içi buffer ile dolduruldu. Plate 15 dakika oda ısısında bekletildi. Liyofilize substrat üzerine substrat dilüenti eklenip 5 dakika karıştırıldı. 13 ml substrat üzerine 13 mikrolitre "Magnesium Chloride" ilave edilip 2-3 defa daha yıkandı ve absorbe edici kağıt üzerinde drenaja bırakıldı.

Hazırlanan substrate solüsyonundan 50 mikrolitre plat üzerindeki çukurcuklara ilave edildi. Plat kapatılıp oda ısısında bir saat bekletildi. Amplifier

dilüent liyofilize amplifier üzerine eklenip 5 dk karıştırıldı. Plat çukurcuklarına hazırlanan amplifier solüsyonundan 50 mikrolitre eklendi 1000 pg/ml standart için 490 nm de yaklaşık 1,8 absorbands oluşuncaya kadar reaksiyona izin verilerek tüm standartların net absorbandsları ölçüldü. Standart seri absorbandslar ile numunelerin konsantrasyonları hesaplandı (43).

İstatistiksel çalışma

Tüm veriler, ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) olarak gösterildi. Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi bilgisayarda SPSS for Windows 9.0 programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılması sadece bir parametrenin kullanılması nedeni ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ile yapıldı. Post ANOVA analizler için Scheffe testi kullanıldı. P değerinin 0.05 ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İnhibin B

Bazal değerlerin tespit edildiği grupta (Grup1), inhibin B değerleri 85.61-144.92 (ortalama 108.233 ± 21.296) pg/ml protein arasında bulundu (Tablo II).

Tablo II. Bazal değer grubunda (Grup 1) inhibin B değerleri

Rat (n:10)	Inhibin B(pg/ml protein)
1	111.97
2	85.61
3	144.92
4	143.27
5	92.20
6	93.85
7	85.61
8	108.20
9	106.50
10	110.20

$X \pm SD$ 108.233 ± 21.296

Torsiyon - detorsiyon yapılan grupta (Grup 2), inhibin B değerleri 27.40-76.28 (ortalama 54.065 ± 16.910) pg/ml protein arasında bulundu (Tablo III).

Tablo III. Torsiyon-detorsiyon grubunda (Grup 2) inhibin B değerleri

Rat (n:10)	Inhibin B (pg/ml protein)
1	33.44
2	60.35
3	41.68
4	27.40
5	60.35
6	44.42
7	68.04
8	76.28
9	74.63
10	54.06

$X \pm SD$ 54.065 ± 16.910

Torsiyon-detorsiyondan 4 saat sonra orşiektomi yapılan grupta (Grup 3), inhibin B değerleri 70.03-78.05 (ortalama 74.195 ± 2.779) pg/ml protein arasında bulundu (Tablo IV).

Tablo IV. Torsiyon-detorsiyon-orşiektomi grubunda (Grup 3) inhibin B değerleri

Rat (n:10)	Inhibin B (pg/ml protein)
1	76.82
2	77.38
3	71.89
4	71.33
5	74.08
6	74.01
7	70.03
8	78.05
9	76.01
10	72.35

$X \pm SD$ 74.195 ± 2.779

Normal sağ testislere orşiektomi uygulanan grupta (Grup 4), inhibin B değerleri 64.19-169.09 (ortalama 108.335 ± 26.078) pg/ml protein arasında bulundu (Tablo V).

Tablo V. Orşiektomi grubunda (Grup 4) inhibin B değerleri

Rat (n:10)	Inhibin B (pg/ml protein)
1	169.09
2	100.99
3	115.27
4	91.65
5	64.19
6	102.35
7	104.35
8	114.41
9	109.51
10	111.54

$X\pm SD$ 108.335 ± 26.078

Sham operasyonu yapılan grupta (Grup 5), inhibin B değerleri 99.89- 114.50 (ortalama 107.645 ± 4.705)pg/ml protein arasında bulundu (TabloVI).

Tablo VI. Sham grubunda (Grup5) inhibin B değerleri

Rat (n:10)	Inhibin B (pg/ml protein)
1	108.41
2	106.35
3	110.20
4	107.50
5	112.30
6	114.50
7	100.21
8	99.89
9	107.00
10	110.09

$X \pm SD$ 107.645 ± 4.705

Bütün gruplarda ortalama inhibin B değerleri tablo VII de gösterildi. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($P<0.05$). En düşük inhibin B değerleri Grup 2 ve 3 de tespit edildi.

Tablo VII. Tüm gruplardaki ortalama inhibin B değerleri

Gruplar	Inhibin B \pm SD(pg/ml protein)
Grup-1	108.233 \pm 21.296
Grup-2	54.065 \pm 16.910*
Grup-3	74.195 \pm 2.779*
Grup-4	108.335 \pm 26.078
Grup-5	107.645 \pm 4.705

*($P<0.05$) Grup 1, Grup 4 ve Grup 5'e göre

Histopatoloji

Doku hasarının histopatolojik değerlendirilmesi Johnsen Skorlamasına gore yapıldı (71). Grup 1'de testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo VIII de gosterildi.

Tablo VIII. Grup1'de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grup I	Sağ	Sol
1	9.7	9.8
2	9.7	9.8
3	9.7	9.6
4	9.8	9.8
5	9.7	9.9
6	9.6	9.8
7	9.7	9.7
8	9.8	9.8
9	9.9	9.9
10	9.8	9.7

$\bar{X} \pm SD$ 9.74 \pm 0.08 $\bar{X} \pm SD$ 9.78 \pm 0.09

Grup 2'deki testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo IX da gösterildi.

Tablo IX. Grup 2' de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grup 2	Sağ	Sol
1	9.8	9.7
2	0.6	9.5
3	0.9	9.7
4	1.4	9.8
5	6.5	9.8
6	2.7	9.7
7	0.9	9.8
8	1.4	9.9
9	8.1	10.0
10	4.1	9.6

$\bar{X} \pm SD$ 3.64 \pm 3.36 $\bar{X} \pm SD$ 9.75 \pm 0.14

Grup 2'deki testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo IX da gösterildi.

Tablo IX. Grup 2' de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grup 2	Sağ	Sol
1	9.8	9.7
2	0.6	9.5
3	0.9	9.7
4	1.4	9.8
5	6.5	9.8
6	2.7	9.7
7	0.9	9.8
8	1.4	9.9
9	8.1	10.0
10	4.1	9.6

$\bar{X} \pm SD$ 3.64 \pm 3.36 $\bar{X} \pm SD$ 9.75 \pm 0.14

Grup 3' deki testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo X da gösterildi.

Tablo X. Grup 3' de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grup 3	Sağ	Sol
1	-	9.9
2	-	9.9
3	-	9.8
4	-	9.9
5	-	9.9
6	-	9.9
7	-	9.8
8	-	9.8
9	-	9.8
10	-	9.6

$X \pm SD$ 9.76 \pm 0.15

Grup 4' deki testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo XI da gösterildi.

Tablo XI. Grup 4 de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grup 4	Sağ	Sol
1	-	9.8
2	-	9.7
3	-	9.8
4	-	9.7
5	-	9.8
6	-	9.9
7	-	9.8
8	-	9.7
9	-	9.8
10	-	9.9

$X \pm SD$ 9.79 \pm 0.07

Grup 5' deki testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo XII da gösterildi.

Tablo XII. Grup 5 de testislerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grup 5	Sağ	Sol
1	9.9	9.8
2	9.8	9.9
3	9.9	9.9
4	9.8	9.8
5	9.9	9.9
6	9.8	9.8
7	9.9	9.7
8	9.8	9.8
9	9.9	9.9
10	9.9	9.7

$X \pm SD$ 9.86 \pm 0.05 $X \pm SD$ 9.82 \pm 0.08

Tüm gruplardaki sağ testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo XIII' de, sol testislere ait histopatolojik değerlendirme tablo XIV de gösterildi. Sağ testislerde torsiyon yapılan grup (Grup 2), diğer gruplardan farklı görüldü ($P<0.05$). Sol testislerde gruplar arasında fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo XIII. Tüm gruplarda sağ testislere ait histopatolojik değerlendirme

Gruplar	Johnsen S.+SD
Grup-1	9.74±0.08
Grup-2	3.64±3.36*
Grup-5	9.86± 0.05

*($P<0.05$)

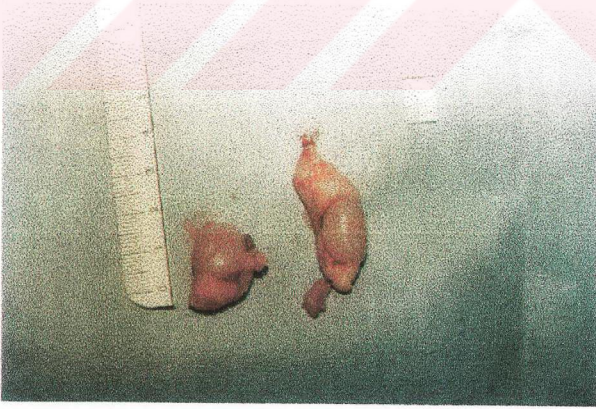
Tablo XIV Tüm gruplarda sol testislere ait histopatolojik değerlendirme

Gruplar	Johnsen S+SD
Grup-1	9.78±0.09
Grup-2	9.75±0.14
Grup-3	9.76±0.15
Grup-4	9.79±0.07
Grup-5	9.82±0.08

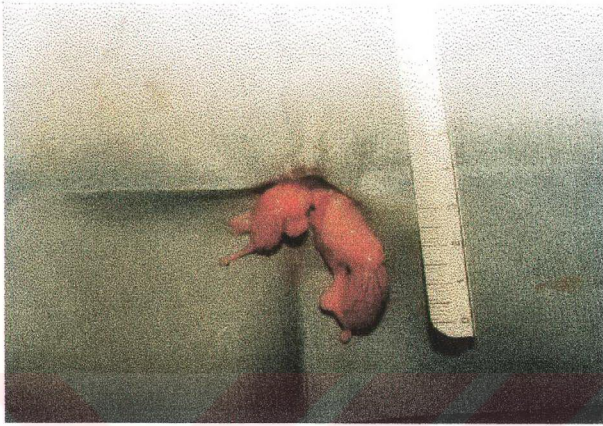
$P>0.05$



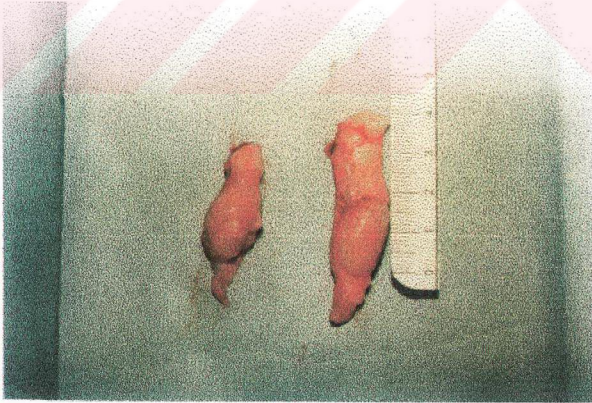
Resim 9. Torsiyon - Detorsiyondan bir ay sonra testisler



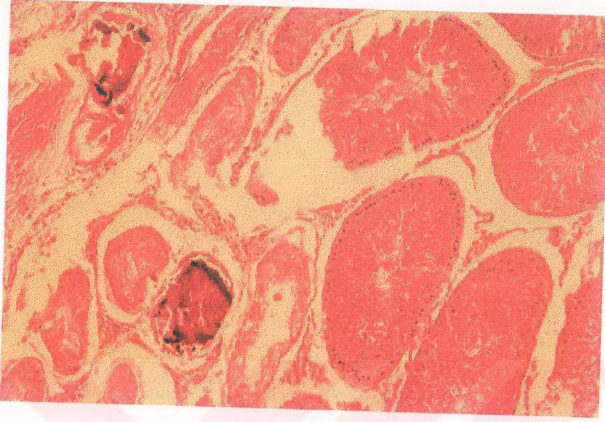
Resim 10. Torsiyon - Detorsiyondan bir ay sonra orşiektomi yapılmış testisler



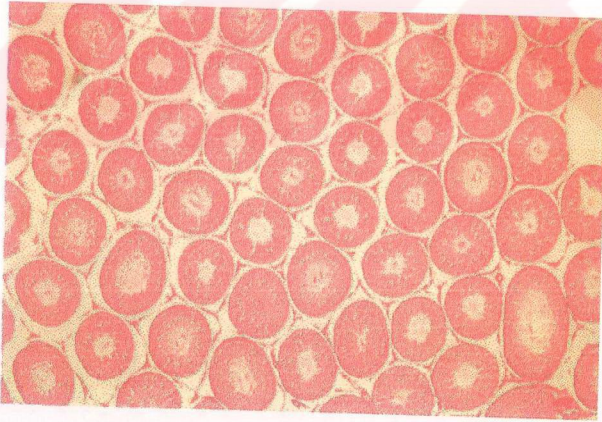
Resim 11. Torsiyon - Detorsiyondan bir ay sonra testisler



Resim 12. Torsiyon - Detorsiyondan bir ay sonra orşiektomi yapılmış testisler



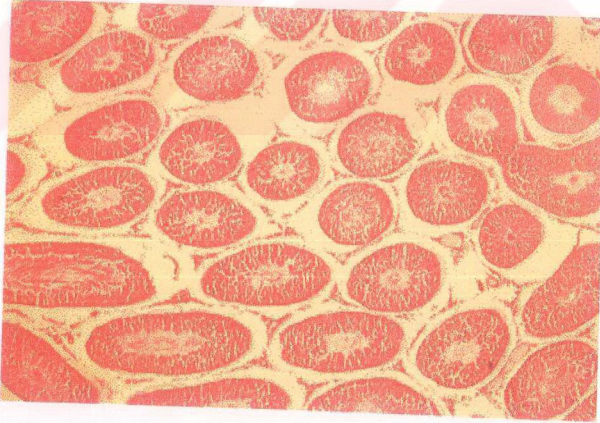
Resim 13. Torsiyon yapılmış sağ testise ait histopatolojik görünüm , bazı tübüllerde hiyalinizasyon, kalsifikasyon dikkati çekmektedir. (H-E,X100)



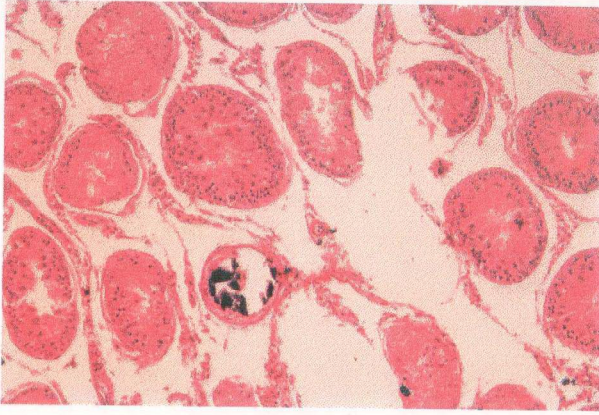
Resim 14. Karşı taraf testis, tüm seminifer tübüller normal histolojik görünümüne sahiptir. (H-E,X40)



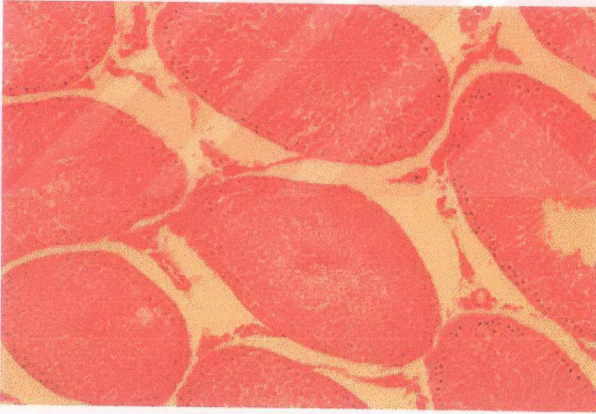
Resim 15. Torsiyon yapılmış sağ testise ait histopatolojik görünüm, hemen hemen hiçbir tübülde normal yapı kalmamış, tamamına yakını kalsifiye ve hiyalinize görünümündedir. (H-E, X100)



Resim 16: Karşı taraf testis, normal histolojik görünümündedir. (H-E, X40)



Resim 17. Torsiyon yapılmış sağ testise ait histopatolojik görünüm, bir tübülde total kalsifikasyon, bazı tübüllerde ise matür sperm azlığı izlenmektedir. (H-E,X100)



Resim 18. Karşı taraf testis, normal histolojik görünümündedir (H-E,X100)

TARTIŞMA

Testis torsiyonunda; önce venöz dolaşım bozulur, sonra ödem gelişir. Ödem artmasıyla arteriel dolaşım da bozulur. Daha sonra iskemik hücre hasarından nekroza kadar değişen doku hasarı meydana gelir. Detorsiyondan sonra ise iskemik hasara reperfüzyon hasarı da eklenmektedir (72-74).

Cosentino ve arkadaşları(75) yaptıkları çalışmada, 1 saatlik testis torsiyonundan sonra bile testiste kalıcı zararlanmanın olduğunu göstermişlerdir. Tijoe ve Steinberger(76) rat testislerinde iskeminin germinal epitel üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve testiste iskeminin 10-60 dakika arasında olduğu durumlarda testis morfolojisinin bozulmadığını ileri sürmüşlerdir. Bergh ve arkadaşları(14), ratlarda testiküler arteri bağlayarak iskeminin değişik sürelerde testis histolojisine olan etkilerini araştırmışlar ve 60-100 dakikalık iskemide spermatogenetik hücrelerin hasarlandığını, interstisiyel sahanın ve Leydig hücrelerinin etkilenmediğini göstermişlerdir. Smith(66) ratlarda değişen sürelerde iskemi oluşturarak, iskeminin hücresel etkilerini araştırmış ve iskeminin 4'üncü

saatinde Sertoli hücrelerinin önemli ölçüde hasar gördüğünü, Leydig hücrelerinin 12 saatlik iskemiye dirençli olduğunu bildirmiştir.

Testis hasarı TT'nun derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir. Akgür ve arkadaşları(72,73), 720 derece testis torsiyonu yapılan ratlarda, 1,3,5 saatlik torsiyon- detorsiyon işleminden sonra reperfüzyon hasarı tespit edildiğini, 6 saat ve daha uzun süreli torsiyonda ise reperfüzyon hasarının tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Turner(77), yaptığı bir çalışmada testisleri değişen derecelerde saat yönünde döndürüp torsiyon oluşturarak, farklı sürelerde testiste meydana gelen kan akımı değişikliklerini araştırmış ve 720 derece 4 saat torsiyondan sonra kan akımının tamamen bozulduğunu göstermiştir. Özokutan ve arkadaşları((78), 720 derece 4 saat torsiyondan sonra kan akımının geri döndüğünü ve reperfüzyon hasarı görüldüğünü tesbit etmişlerdir.

Bu çalışmada testislere 4 saat torsiyon 4 saat reperfüzyon uygulandı. Bu sürenin, bazı aksi görüşler olmasına rağmen, yeterli torsiyon ve reperfüzyon sağlamak için uygun olduğu düşünüldü. Çalışmada, testisler detorsiyone edildikten sonra kan akımının geri döndüğü, ve testislerin renginin düzeldiği görüldü.

Testis torsiyonunda testiküler elemanların hasarının iskemi şiddetiyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir (79,80). Testis torsiyonunun 2 saat, 360 derece olduğu durumda sadece orta derecede vasküler cevap görülürken, 720 derece 4 saat olduğunda testisin ciddi şekilde etkilendiği saptanmıştır (77). Fertilité çalışmalarında fertilitenin, 720 derecelik torsiyonda 360 derecelik torsiyondan daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (81).

Testiste iskemi ve reperfüzyon oluşturmak için farklı metotlar vardır. Bergh ve arkadaşları(14) testiküler arteri bağlayarak iskemi oluşturmuşlardır. Bu

yöntem klinikteki TT ile uyum göstermemektedir. Klinikteki TT'da önce venöz dolaşım bozulmakta, ödemin gelişmesiyle arteriel dolaşım da etkilenmektedir. Deneysel testis torsiyonu, bir çok çalışmada testisin saat yönünde değişen derecelerde döndürülmesiyle oluşturulmaktadır. Turner'ın çalışmasında(77), kan akımının en çok 720 derece torsiyonda bozulduğu bildirilmiştir. Bu nedenlerle bu çalışmada torsiyon, testis saat yönünde 720 derece döndürülerek oluşturuldu.

Testis torsiyonundan sonra karşı taraf testiste hasar oluşmasıyla ilgili değişik mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında en çok kabul gören otoimmün mekanizmadır. Bu mekanizmaya göre, TT'dan sonra canlılığını yitirmiş spermatidlerden salınan antijenik karakterdeki maddeler kan testis bariyerinin bozulması nedeni ile interstisyuma geçip, makrofaj ve lenfositlerle temasa girmekte ve oluşan antikolar karşı taraf testise hasar vermektedir (4,8).

Başka bazı çalışmalarda ise, karşı taraf testis hasarında antisperm antikolarının sorumlu olmadığı savunulmuştur (7). Lewis-Jones ve arkadaşları(82) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, TT'dan sonra kan dolaşımında artmış sitotoksik antitestis antikoları tespit etmişler ve otoimmün testiküler hasarın sperm hücrelerine karşı değil, testis hücrelerine karşı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Testis torsiyonundan sonra oluşan immün cevabın hem hücresele, hem de humoral olduğu görüşü de mevcuttur. Tung ve arkadaşları(83), deneysel olarak allerjik orşit oluşturulan hayvanlardan elde edilen immün lenfoid hücreleri aktarmak suretiyle allerjik orşiti nakletmişler ve oluşan immün cevabın hem humoral hem de hücresele olduğunu öne sürmüşlerdir.

Wallace ve arkadaşları(9), ratlarda ve subfertil hastalarda yaptıkları çalışmada karşı taraf testiste oluşan hasarın, kan testis bariyeri bozulmadan

meydana geldiğini göstermişler ve immünolojik olmayan bu hasarlanmanın akrozomal enzimlerin salınması veya nörohumoral mekanizmaların etkisiyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Ryan ve arkadaşları(15), ratlarda yaptıkları çalışmada TT'dan sonra karşı taraf testis morfolojisinin ve spermatogenez fonksiyonlarının bozulmadığını göstererek, TT'dan sonra görülen subfertilitenin daha önceden mevcut olan testiküler bozuklukla ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hadjiselimovic ve arkadaşları(10) da TT'dan sonra görülen spermatogenez bozukluklarının önceden olan testis bozukluğuyla ilgili olduğu görüşünü desteklemişlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda, TT'dan sonra karşı taraf testiste kan akımının azaldığı ileri sürülmüştür (11,12). Kollettis ve arkadaşları(84), ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada karşı taraf testiste kan akımının azaldığını göstermişler, karşı taraf testiste mikrosirkülasyonun da bozulduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu mikrosirkülasyon bozukluğunun fertiliteye olan etkilerinin araştırılmaya değer olduğunu söylemişlerdir.

TT'den sonra karşı taraf testisin hasar görmesiyle ilgili yaygın olarak kabul gören otoimmün görüşe göre, karşı taraf testiste hasar oluşabilmesi için torsiyonun en az 3 saat sürmesi gerekmektedir. Bu hipoteze göre, karşı taraf testisi koruyabilmek için erken dönemde orşiektomi yapılmalı veya immün süpresyon uygulanmalıdır (4,5). Gülmez ve arkadaşlarına göre (85) prednizolon karşı taraf testis hasarını engellemektedir.

Cosentino ve arkadaşları(6) da, TT'dan sonra karşı taraf testiste hasar oluştuğunu, bu hasar ile geç dönemde fertilitenin bozulduğunu göstermişler ve bu hasarı önlemek için erken orşiektomi yapılması görüşünü desteklemişlerdir.

TT'den sonra karşı taraf testiste görülen histopatolojik değişikliklerin; seminifer tubülü çaplarında azalma (4), spermatosit ve spermatid dejenerasyonu (86), Leydig hücre hipertrofisi ve spermatogenetik hücrelerin lümen içine eksfoliasyonu olduğu gösterilmiştir (82).

TT'den sonra karşı taraf testiste hasar oluştuğunu savunan görüşlerin aksine, karşı taraf testisin etkilenmediği görüşü de yaygındır (14,16,17).

Prepubertal dönemde yapılan bazı çalışmalarda, detorsiyon sonrası testisin skrotum içinde bırakılmasından sonra karşı taraf testisin normal olarak geliştiği, erişkin dönemde spermatogenez ve fertilitenin normal olduğu gösterilmiştir. Prepubertal dönemde İmmün mekanizma ile karşı taraf testisin hasar görmemesi, matür spermatozoa antijenlerinin yokluğu ile açıklanmıştır (87,88). Saba ve arkadaşlarına(89) göre TT'dan sonra karşı taraf testisler etkilenmemektedir.

Janetschek ve arkadaşları(17) bir başka çalışmada, karşı taraf testiste histopatolojik bir bozukluk oluşmadığını, FSH düzeyleri ve spermatogenezin etkilenmediğini göstermişler ve karşı taraf testisin hasar görmediğini ileri sürmüşlerdir.

Turner(77), detorsiyondan sonra erken orşiektomi ile karşı taraf testis hasarının önlenebileceği görüşünün aksine, karşı taraf testisin etkilenmediğini spermatogenetik fonksiyonların bozulmadığını söyleyerek, erken orşiektomi yapmanın gereksiz olduğunu savunmuştur.

Ryan ve arkadaşları(15), testis torsiyonu sonrası aynı taraf testiste spermatogenezin ciddi şekilde bozulmasına rağmen, karşı taraf testis ve spermatogenetik fonksiyonlarının etkilenmediğini ileri sürmüşlerdir.

TT'den sonra oluşan testiküler fonksiyon bozuklukları, erken ve geç dönemde yapılan incelemelerle değerlendirilir. Geç dönemde daha çok fertilité ile ilgili çalışmalar yapılır. Johnsen Skoru'nda seminifer tubüli ve spermatogenez değerlendirilmekte ve ayrıca testis hücrelerinin yoğunlukları morfometrik olarak hesaplanmaktadır (71).

Bu çalışmada, TT'dan sonra karşı taraf testiste oluşabilecek hasarlanma geç dönemde araştırılmıştır. Testislerin histopatolojik incelenmesinde spermatogenetik fonksiyonların değerlendirilmesi için JS kullanılmıştır.

Bu çalışmada, torsiyon-detorsiyondan bir ay sonra orşiektomi yapılan grup (Grup 2) dışındaki tüm gruplarda, sağ ve sol testislerin histolojik yapısında önemli bir değişiklik tespit edilmedi. Grup 2'de, torsiyon yapılan sağ testislerdeki Johnsen Skor ortalaması kontrol ve sham grubuna göre düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($P<0.05$).

Grup2'de, sol testislerin histopatolojik yapısı kontrol ve sham grubundan farklı bulunmadı. Bu bulgular ile, TT'dan sonra geç dönemde karşı taraf testiste ışık mikroskobisi ile tesbit edilebilen bir hasar olmadığı düşünöldü.

Torsiyondan 4 saat sonra erken orşiektomi yapılan Grup 3'de, sol testislerin histopatolojik olarak kontrol grubu, sham grubu ve Grup 2 ye göre farklı olmaması, karşı taraf testiste erken orşiektomi sonrası ışık mikroskobu ile tespit edilebilen hasar olmadığı yönünde değerlendirildi.

TT'den sonra karşı taraf testis hasarının araştırılması amacıyla erken ve geç dönemde yapılan birçok çalışmada, histopatolojik incelemeler ve spermatogenetik araştırmalar ön plana geçmiştir. TT'den sonra seminifer tubülilerde oluşan hasarın araştırılması için hipotalamus- hipofiz-testis aksını oluşturan hormonların

araştırılması önemlidir. Aynı zamanda, TT sonrası Sertoli hücrelerinden salgılanan hormonlar üzerinde araştırma yapılarak Sertoli hücre fonksiyonları değerlendirilebilir ve spermatogenetik bozulma hakkında fikir elde edilebilir.

Janetschek ve arkadaşları(17), ratlarda testis torsiyonu oluşturup geç dönemde fertilité çalışmaları yaparak FSH, LH ve testosteron düzeylerini araştırmışlar, kanda LH'in arttığını, FSH'ın ise değişmediğini tespit etmişlerdir.

FSH, son zamanlarda erkek infertilitesi araştırmalarının en önemli endokrin parametresi haline gelmiştir (90). Yapılan bazı çalışmalarda inhibin ve aktivinlerin yapısal olarak benzerlik gösteren dimerik gonadal protein olduğu ve hipofiz bezinden FSH salınımını etkiledikleri gösterilmiştir (19,42). Inhibinin selektif olarak FSH salınımını suprese ettiği (19), aktivinin ise stimüle ettiği bildirilmiştir (52). İlk yapılan çalışmalarda infertil hastalarla fertil bireyler arasında inhibin düzeylerinde fark olmadığı saptanmıştır (91). Son zamanlarda bunun sebebinin inhibinin ölçüm metodundaki yetersizlik olduğu anlaşılmıştır. Yeni geliştirilen spesifik inhibin ölçüm kitleri ile inhibin alt gurupları ayırt edilebilmiştir. Yeni ölçüm metodlarıyla yapılan çalışmalarda, inhibinin alfa ve beta zincirlerinden meydana geldiği ve beta zincirlerinin yapısal farklılığı nedeniyle inhibin A ve inhibin B diye iki çeşit inhibin molekülü olduğu anlaşılmıştır (18).

Inhibin'B nin erkek ve kadında (folliküler fazda) fonksiyonel olduğu, inhibin A 'nın ise özellikle menstürial siklusun luteal fazında kadında mevcut olup, erkekte görülmediği bilinmektedir (18,43).

Inhibin B'nin erkekte olan majör inhibin formu olduğu (18), yetişkin testiste esas olarak Sertoli hücrelerinden daha az olarak Leydig hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir (44,45).

Anawalt ve arkadaşları(24), kastrasyon yapılmış bireylerde yaptıkları çalışmada, inhibin B'nin kanda tespit edilemeyecek kadar azaldığını saptamışlar ve inhibin B'nin esas olarak testis tarafından sentezlendiğini bildirmişlerdir.

Illingworth ve arkadaşları(18), yaptıkları klinik çalışmada kan inhibin B ve FSH düzeylerini incelemişler ve inhibin B 'nin erkekteki en önemli inhibin formu olduğunu belirterek, gelecekte inhibin B'nin testis ve seminifer tubüli fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinikte kullanılan bir belirleyici haline geleceği fikrini ileri sürmüşlerdir.

Wallace ve arkadaşları(21), kemoterapi alan hematolojik malignensisi olan hastalarda yaptıkları çalışmalar ile inhibin B'nin erkeklerdeki fizyolojik olarak en önemli inhibin formu olduğu ve FSH sekresyonunu negatif geribesleme ile inhibe ettiği hipotezini desteklemişlerdir.

Son çalışmalarda, fertil ve infertil bireylerin İnhibin B ve FSH düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İnfertil bireylerde inhibin B düzeyleri azalırken, FSH düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Fertil bireylerde ise inhibin B düzeyi normal seviyede bulunmuştur (24,25).

Pierik ve arkadaşları(23), subfertil hastalarda yaptıkları klinik çalışmada, testis volümü, toplam sperm sayısı, FSH ve inhibin B düzeylerini değerlendirerek, inhibin B, testis volümü ve sperm sayısı arasında belirgin bir ilişki olduğunu tespit etmişler ve inhibin B'nin, seminifer tubüli fonksiyonlarını ve spermatogenezi değerlendirmede önemli bir endokrin belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Başka bir klinik çalışmada Petersen ve arkadaşları(22), testiküler karsinom nedeniyle tek taraflı orşiektomi yapılmış ve radyoterapi gören hastalarda inhibin B düzeyinin kanda tesbit edilemeyecek düzeylere indiğini görerek, inhibin B üretiminin

fonksiyonel seminifer tubüli varlığında teşekkül edebileceği ve spermatogenetik aktivitenin inhibin B düzeyi ile direkt ilişkili olduğu fikrini desteklemişlerdir. Sharpe ve arkadaşları(92) ise, her testis için mevcut Sertoli hücre sayısının kan dolaşımında bulunan inhibin B düzeyini belirlediğini savunmuşlardır. Hayes ve arkadaşları(26) ise, zamanla klinik araştırmalarda inhibin B'nin Sertoli hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önem kazanacağı görüşündedirler.

Bu çalışmada, TT sonrası karşı taraf testiste etkilenme geç dönemde yapılan histopatolojik inceleme yanında, serum inhibin B düzeyi ölçümü ile araştırıldı.

Serum inhibin B düzeyleri , 4 saat testis torsiyonu ve 4 saat reperfüzyon uygulanan Grup 2 ve Grup 3'de, kontrol, sham ve orşiektomi gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Sonuçlar; TT'dan sonra karşı taraf testiste hasar olduğu ve geç dönemde spermatogenetik fonksiyonların bozulduğu şeklinde yorumlandı.

Grup 2 ve Grup 3 arasında inhibin B düzeylerinde belirgin fark görülmedi. Bu sonuç, erken dönemde yapılan orşiektominin testis torsiyonu sonrası karşı taraf testis hasarlanmasına engel olmadığı şeklinde yorumlandı.

Bu çalışmada, torsiyon-detorsiyon ve reperfüzyon döneminde daha önce belirtilen değişik mekanizmalardan biri ve/veya bir çoğunun etkisi ile karşı taraf testiste hasar meydana geldiği, bu değişikliklerin de kanda inhibin B ile gösterilebileceği düşünöldü.

Biz, testis torsiyonundan sonra karşı taraf testiste ışık mikroskopisi ile görülemeyen, ancak spermatogenezi etkileyecek şekilde serumda inhibin B düzeyi değişikliği yapan bir hasar olduğu sonucuna vardık.



SONUÇLAR

Testis torsiyonundan sonra karşı taraf testis hasarının, kan inhibin B düzeyi ve histopatolojik inceleme ile araştırıldığı bu deneysel çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Detorsiyon sonrası testisleri skrotuma bırakılan deney grubunda (Grup 2), kan inhibin B değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu($P<0.05$).
2. Detorsiyon sonrası testisleri skrotuma bırakılan deney grubunda (Grup 2), torsiyon yapılan sağ testislerde kontrol grubuna göre anlamlı histopatolojik hasar olduğu görüldü($P<0.05$).
3. Detorsiyon sonrası testisleri skrotuma bırakılan deney grubunda (Grup 2) karşı taraf testislerde kontrol grubuna göre histopatolojik olarak fark görülmedi($P>0.05$).

4. Detorsiyon sonrası dört saat reperfüzyon uygulanıp orşiektomi yapılan grupta (Grup 3), karşı taraf testislerde kontrol grubuna göre histopatolojik olarak fark görülmedi($P>0.05$).
5. Detorsiyon sonrası dört saat reperfüzyon uygulanıp orşiektomi yapılan grupta (Grup 3), kan inhibin B düzeyleri orşiektomi grubu (Grup 4) ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu($P<0.05$).
6. Torsiyon detorsiyon yapılan gruplarda (Grup 2, Grup 3), karşı taraf testislerde hasar tespit edilmedi($P>0.05$).
7. Testis torsiyonundan sonra karşı taraf testiste ışık mikroskopisinde hasar görülmezken spermatogenezin bozulduğu, inhibin B düzeyinin düşüklüğü ile gösterildi.

ÖZET

Amaç: Testis torsiyonundan sonra oluşan karşı taraf testis hasarının kan inhibin B düzeyi ve histopatolojik inceleme ile araştırılması.

Materyal ve metod: Elli adet prepubertal Wistar Albino tipi erkek rat, her birinde 10 rat bulunan 5 gruba ayrıldı. Cerrahi işlem tek doz intraperitoneal Ketamin (50mg/kg) anestezisi ile yapıldı. Midskrotal vertikal insizyonla sağ testise torsiyon-detorsiyon, torsiyon-detorsiyon-orşiektomi ve sham operasyonları yapıldı. Torsiyon, sağ testisin saat yönünde 720 derece döndürülmesiyle oluşturuldu ve testis ipek sütürle skrotuma tespit edilerek torsiyonun devamlılığı sağlandı. Sham operasyonunda, testis insizyon yerinden çıkarıldı, tunika albugineaya ipek sütür konuldu ve testis skrotuma yerleştirildi. Cerrahi işlem sonrası insizyon kapatıldı.

Birinci gruptan inhibin B ölçümünde bazal değeri belirlemek için 3 ml kan alındı, bilateral orşiektomi yapıldı. İkinci gruba torsiyondan 4 saat sonra detorsiyon

uygulandı. Detorsiyondan bir ay sonra 3 ml kan alınıp bilateral orşiektomi yapıldı. Üçüncü gruba torsiyonun 4 saat sonra detorsiyon yapıldı, detorsiyondan 4 saat sonra sağ orşiektomi yapıp bir ay sonra 3 ml kan alındı ve sol orşiektomi yapıldı. Dördüncü gruba sağ orşiektomi yapıldı, bir ay sonra 3 ml kan alınıp sol orşiektomi yapıldı. Kan inhibin B düzeyi ve histopatolojik inceleme sonrasında sonuçlar, \pm standart sapma olarak gösterildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Inhibin B değerleri: \pm standart sapma olarak, Grup 1' de 108.233 \pm 21.296 pg/ml, Grup 2' de 54.065 \pm 16.910 pg/ml, Grup 3' de 74.195 \pm 2.779 pg/ml, Grup 4'de 108.335 \pm 26.078 pg/ml ve Grup 5' de 107.645 \pm 4.705 pg/ml bulundu. Grup 2 ve Grup 3' deki inhibin B değerleri Grup 1, Grup 4 ve Grup 5' e göre farklı bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (P<0.05).

Histolojik inceleme: Johnsen Skoru sağ testisler için, Grup 1' de 9.74 \pm 0.08 Grup 2' de 3.64 \pm 3.36 ve Grup 5' de 9.86 \pm 0.05 olarak ölçüldü. Grup 2' nin Johnsen Skoru Grup 1 ve 5' den farklı bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı(P<0.05). Johnsen Skoru sol testisler için, Grup 1'de 9.78 \pm 0.09, Grup 2' de 9.97 \pm 0.14, Grup 3' de 9.76 \pm 0.15, Grup 4' de 9.79 \pm 0.07 ve Grup 5' de 9.82 \pm 0.08 olarak ölçüldü. Gruplar arasında fark görülmedi.

Sonuçlar: Testis torsiyonundan sonra karşı taraf testiste hasar oluşmakta ve bu hasar, kan inhibin B düzeyi düşüklüğü ile gösterilebilmektedir. Testis torsiyonunda, erken orşiektomi karşı taraf testis hasarını önlememektedir. Torsiyonun 4 saat sonra oluşan karşı taraf testis hasarı, ışık mikroskopisi ile görüntülenememektedir.

SUMMARY

Purpose: The aim of this study was to evaluate contralateral testicular damage after testicular torsion by the serum inhibin B levels and histopathological examination.

Methods: Fifty prepubertal male rats divided into five groups each containing ten rats. Surgery was conducted under intraperitoneal one-shot ketamine (50mg/kg) anesthesia. Torsion-detorsion, torsion-detorsion-orchietomies and sham operations were performed on the right testes through the midscrotal vertical incision. Torsion was created by rotating the right testes 720 degrees clockwise and maintained by fixing the testes to the scrotum with a silk suture. During the sham operations the testes brought through the incision and a silk suture was placed through the tunica albuginea and the testes were replaced into the scrotum. After each surgical intervention the incisions were closed.

In the Group 1, 3 ml blood samples were taken to determine basal values of inhibin B in serum and bilateral orchietomies were performed. In the group 2, after four hour torsion and detorsion, one month later, 3 ml blood samples were taken and bilateral orchietomies were performed. In the group 3, after four hour torsion-

detorsion, unilateral orchiectomies were performed and one month later, 3 ml blood samples were taken and contralateral orchiectomies were performed. In the group 4, unilateral orchiectomies were performed and one month later, 3 ml blood samples were taken and contralateral orchiectomies were performed.

After the measurement of serum inhibin B level and histopathologic examinations, results are expressed as mean \pm standard deviation and compared statistically.

Results: Serum Inhibin B levels: expressed as mean \pm standart deviation were, 108.233 \pm 21.296 pg/ml for Group 1, 54.065 \pm 16.910 pg/ml for Group 2, 74.195 \pm 2.779 pg/ml for Group 3, 108.335 \pm 26.078 pg/ml for Group 4, and 107.645 \pm 4.705 pg/ml for Group 5. Group 2 and Group 3 were different from Group 1, Group 4, and Group 5(P<0.05).

In histological examination: Johnsen Scors expressed as mean \pm standart deviation of right testes were 9.74 \pm 0.08 for Group 1, 3.64 \pm 3.36 for Group 2 and 9.86 \pm 0,05 for Group 5. Group 2 was different from Group1 and Group 5 (P<0.05). Johnsen Scors expressed as mean \pm standart deviation of left testes were 9.78 \pm 0.09 for Group 1, 9.75 \pm 0.14 for Group 2, 9.76 \pm 0.15 for Group 3, 9.79 \pm 0.07 for Group 4, and 9.82 \pm 0.08 for Group 5 and, there was no differance between groups (P>0.05).

Conclusions: This study showed that the serum inhibin B levels decrease after unilateral testicular torsion reflecting contralateral testicular damage. Early orchiectomy to prevent contralateral testicular damage is not indicated in cases of acute testicular torsion. Light microscope is not able to demonstrate contralateral testicular histologic changes after testicular torsion.

KAYNAKLAR

1. Leape LL. Testicular Torsion. In: Ashcraft KW (ed). Pediatric Urology. W.B. Saunders, Philadelphia 1990, pp 429-436.
2. Williamson RCN. Torsion of the testis and allied conditions. Br J Surg 1976; 63: 465-476.
3. Guiney EJ. Emergency Room Problems. In: O'Donnell B, Koff SA (eds). Pediatric Urology. 3rd ed. Butterworth-Heinman, Oxford 1997, pp 281-285.
4. Nagler HM, White RD. The effect of testicular torsion on the contralateral testis. J Urol 1982; 128: 1343-1348.
5. Kogan SJ. Testis and scrotum: Acute and chronic scrotal swellings. In: Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW (eds). Adult and Pediatric Urology. 2nd ed., Mosby Yearbook 1991, pp 2195-2215.
6. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett ATK. Histological changes occurring in the contralateral testes of prepubertal rats subjected to various durations of unilateral spermatic cord torsion. J Urol 1985; 132 : 906-911
7. Cerasaro TS, Nachtsheim DA, Otero F , et al. The effect of testicular torsion on the contralateral testis and the production of antisperm antibodies in rabbits. J Urol 1984; 132: 577-579.
8. York JP, Drago JR. Torsion and contralateral testicle. J Urol 1985; 133: 294-297.
9. Wallace DMA, Gunter PA, Landon GW. Sympathetic orchioepathia: An experimental and clinical study. Br J Urol 1982; 54: 765-768.

10. Hadziselimovic F, Synder H, Duckett J. Testicular histology in children with unilateral testicular torsion. J Urol 1986; 136: 208-210.
11. Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Contralateral nontorted testicular blood flow during unilateral testicular torsion. Br J Urol 1989; 63: 522-524.
12. Kızılcın F, Bernay I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Bekdik C, Hiçsönmez A. Ipsilateral and contralateral testicular blood flow during unilateral testicular torsion by ¹³³Xe clearance technique. Int Urol Nephrol 1992; 21: 515-520.
13. Bartsch G, Frank H, Marberger H, Mikuz G. Testicular torsion: Late results with special regard to fertility and endocrine function. J Urol 1980; 124: 375-378.
14. Bergh A, Damber J, Marklund SL. Morphologic changes induced by short term ischemia in the rat testis are not affected by treatment with superoxide dismutase and catalase. J Androl 1988; 9 : 15-20.
15. Ryan PC, Whelan CA, Gaffney EF, Fitzpatrick JM. The effect of unilateral experimental testicular torsion on spermatogenesis and fertility. Br J Urol 1988; 62: 359-366.
16. Turner TT. On unilateral testicular and epididymal torsion: no effect on the contralateral testis. J Urol 1987; 138: 1285-1290.
17. Janetschek G, Schreckenberq F, Mikuz G, Marberger M. Experimental testicular torsion: effect on endocrine and exocrine function and contralateral testicular histology. Urol Res 1988; 16: 43-47.
18. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. J Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 1321-1325.

19. Vale W, Rivier C, Hsueh A. Chemical and biological characterization of the inhibin family of protein hormones. *Recent Prog Horm Res* 1988; 44: 1-34.
20. Nachtigall LB, Boepple PA, Seminara SB, et al. Inhibin B secretion in males with Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency before and during long-term GnRH replacement: Relationship to spontaneous puberty, testicular volume, and prior treatment- A Clinical Research Center study. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3520-3525.
21. Wallace EM, Groome NP, Riley SC, Parker AC, Frederick CW. Effects of chemotherapy-induced testicular damage on inhibin, gonadotropin, and testosterone secretion: A prospective longitudinal study. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3111-3115.
22. Petersen PM, Anderson AM, Rqrth M, Daugaard G, Skakkebaek NE. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84: 213-215
23. 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: 3110-3114.
24. 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: 3341-3345.
25. Anderson RA, Wallace EM, Groome NP, Bellis AJ, Wu FCW. 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: 746-751.

26. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF, Jr. Differential control of gonadotropin secretion in the human: Endocrine role of Inhibin. *J Clin. Endocrinol. Metab.*1998; 83: 1835-1841.
27. Sadler TW. Urogenital system. *Langman's Medical Embryology*. 6th ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1990; pp 257-278.
28. Williams PL, Warwick R. Embryology. *Gray's Anatomy*. 36th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1980; pp 1410-1417.
29. Hutson JM, Baker ML. A hypothesis to explain abnormal gonadal descent in persistent Müllerian duct syndrome. *Pediatr Surg Int* 1994; 9: 542-543.
30. Hutson JM, Chow CW, Ng WD. Persistent Müllerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. An experiment of nature with clues for understanding testicular descent. *Pediatr Surg Int* 1987; 2: 191-193.
31. Huston JM. Testicular feminization. A model for testicular descent in mice and men. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 195-198.
32. Hutson JM, Beasley SW: Annotation: The mechanism of testicular descent. *Aust Pediatr J* 1987; 23: 215-216.
33. Odar IV. *Anatomi. Sistem Ofset*, Istanbul 1986, ss 277-324.
34. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 37th ed. London 1989, pp 1424-1435.
35. Redman J. Anatomy of the genitourinary system. In: Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW (eds). *Adult and Pediatric Urology*. 2nd ed. Mosby Year Book, St Louis 1991, pp 3-62.
36. Bevelander G, Ramaley JA. *Essential of Histology*. 7th ed. Mosby, Saint Louis 1974, pp 254-265.

37. Braunstein GD: Testes. In: Greenspan FS (eds). Basic and clinical Endocrinology. 3th ed. Lange Medical Publication, California 1991, pp 407-441.
38. Stevens A, Lowe J. Human Histology. 2nd ed. Mosby, London 1997, pp 316-318.
39. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Saunders Company Philadelphia 1998, pp 819-875.
40. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 40th ed. California 1989, pp 351-387.
41. Guyton AC. Tibbi Fizyoloji. Merk Yayıncılık, Istanbul 1987, ss. 1381-1400.
42. Vale W, Rivier J, Vaughan J, et al. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. Nature 1986; 321: 776-779.
43. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1401-1405.
44. Roberts V, Meunier H, Sawchenko P, Vale W. Differential production and regulation of inhibin subunits in rat testicular cell types. Endocrinology 1989; 125: 2350-2359
45. Maddocks S, Sharpe RM. Assessment of the contribution of Leydig cells to the secretion of inhibin by the rat testis. Mol Cell Endocrinol 1989; 67: 113-118
46. Illingworth PJ, Groome NP, Duncan WC, et al. Measurement of circulating inhibin forms during the establishment of pregnancy. J Clin Endo. Metab 1996; 81(4): 1471-1475.

47. Wallace EM, Grant VE, Swanston IA, Groome NP. Evaluation of maternal serum dimeric inhibin-A as first-trimester marker of Down's syndrome. *Prenatal diagnosis* 1995; 15: 359-362.
48. Cuckle HS, Holding S, Jones R, Wallace EM, Groome NP. Maternal serum dimeric inhibin A in second-trimester Down's syndrome pregnancies. *Prenatal diagnosis* 1995; 15: 385-392.
49. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Maternal serum dimeric inhibin is elevated in Down's syndrome pregnancy. *American J Human Genetics* 1994; 55: Abstract 37.
50. Wallace EM, Grant VE, Swanston IA, et al. Second trimester screening for Down's syndrome using inhibin-A. *J.Endocrinol* 1995; 144: 134 (March issue suppl.).
51. Cooke I, O'Brien M, Charnock FM, Groome NP, Ganesan TS. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 1995; 71: 1046-1050.
52. Schwall R, Schmelzer CH, Matsuyama E, Mason AJ. Multiple actions of recombinant activin-A in vivo. *Endocrinology* 1989; 125: 1420-1423.
53. Lin T, Calkins H, Morris PL, Vale WW, Bardin CW. Regulation of Leydig cell function in primary culture by inhibin and activin. *Endocrinology* 1989; 125: 2134-2150.
54. Chen CC Editorial: Inhibin and activin as paracrine/autocrine factors. *Endocrinology* 1993; 132: 4-5.
55. Albano RM, Arkell R, Beddinbton RSP, 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: 803-813.

56. Kogawa K, Nakamura T, Sugino K, Takio K, Titani K, Sugino H. Activin-binding protein is present in pituitary. *Endocrinology* 1991; 128: 1434-1440.

57. Nakamura T, Takio K, Eto Y, Shibai H, Titani K, Sugino H. Activin-binding protein from rat ovary is follistatin. *Science* 1990; 247: 836-838.

58. Shimonaka M, Inouye S, Shimasaki S, Ling N. Follistatin binds to both activin and inhibin through common beta-subunit. *Endocrinology* 1991; 128: 3313-3315.

59. Michel U, Farnworth P, Findlay JK. Follistatins: more than follicle-stimulating hormone suppressing proteins. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 91: 1-11.

60. Moore A, Krummen LA, Mather JP. Inhibins, activins, their binding proteins and receptors: interactions underlying paracrine activity in the testis. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 100: 81-86.

61. Shimasaki S, Koga M, Buscaglia ML, Simmons DM, Bicsak TA, Ling N. Follistatin gene expression in the ovary and extragonadal tissues. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 651-659.

62. Roberts VJ, Barth SL. Expression of messenger ribonucleic acids encoding the inhibin / activin system during mid-and late-gestation rat embryogenesis. *Endocrinology* 1994; 134: 914-923.

63. Hutson JM. Undescended testis, Torsion and Varicocele. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds). *Pediatric Surgery*. 5th ed. Mosby, St. Louis 1998, pp 1099-1101.

64. Noseworthy J. Testicular torsion. In Ashcraft KW, Holder TM (eds). *Pediatric Surgery* 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia 1993, pp 595-601.

65. Leape L. Torsion of the testis. In: Welch KJ, Rondolph SG, O'Neill JA, Rowe MI, Ravitch MM (eds): Pediatric Surgery, 4th ed. Year Bok Medical Publishers, Chicago 1986, pp1330-1334.
66. Smith GI. Cellular changes from graded testicular ischemia. J Urol 1955; 73: 355-362.
67. Majd M. Radionuclide imaging in pediatrics. Pediatr Clin North Am 1985; 32: 1559-1579.
68. Stafe KH, Schoenvogel R, Lewis S. Testicular scanning: Clinical experience with 72 patients. J Urol 1981; 125:334-337.
69. Anderson JB, Williamson RCN. The fate of human testis following unilateral torsion of the spermatic cord. Br J Urol 1986; 58: 698-704.
70. Kaya M, Harrison RG. An analysis of the effect of ischemia on testicular ultrastructure. J Pathol 1975; 117: 105-115.
71. Johnsen SG. Testicular biopsy score count method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones 1970; 1: 2 In: Dam janov I. (eds). Pathology of infertility Mosby, St louis 1993, pp 34-35.
72. Akgür F, Kılınç K, Aktuğ T, Olguner M. The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. J Urol 1994; 151: 1715-1717.
73. Akgür F, Kılınç K, Tanyel FC, et al. Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. Urology 1994; 44: 413-418.
74. Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. J Urol 1997; 157: 340.

75. Cosentino MJ, Rabinowitz R, Valvo JR, et al. The effect of prepubertal spermatic cord torsion on subsequent fertility in rats. *J Androl* 1984;5: 93-98.
76. Tjioe TY, Steinberger E. A quantitative study of the effect of ischemia on the germinal epithelium of rat testes. *J Reprod Fertil* 1970; 21: 489-494.
77. Turner TT. Acute experimental testicular torsion: No effect on the contralateral testis. *J Androl* 1985; 6: 65-72.
78. Özokutan BH, Küçükaydın M, Muhtaroğlu S, Tekin Y. The role of nitric oxide in testicular ischemia-reperfusion injury. *J. Pediatr Surg* 2000; 35: 101-103.
79. Harrison RG. Functional importance of the vascularization of the testis and epididymis for the maintenance of normal spermatogenesis. *Fertil Steril* 1952; 3: 366-375.
80. Steinberger E, Tjioe DY. Spermatogenesis in rat testis after experimental ischemia. *Fertil Steril* 1969; 20: 639-649.
81. Heindel RM, Pakyz RE, Rekinig LN, Cosentino MJ. The effect of various degrees of unilateral spermatic cord torsion on fertility in the rat. *J Urol* 1990; 144: 366-369.
82. Lewis –Jones DI, Moreno de Marval MJ, Harrison RG. Impairment of rat spermatogenesis following unilateral experimental ischemia. *Fertil Steril* 1982; 38: 482.
83. Tung KSK, Unanue ER, Dixon FJ. Pathogenesis of experimental allergic orchitis. I. Transfer with immune lymphnode cells. *J Immunol* 1967; 106: 1453.
84. Kollettis PN, Stove NT, Inman SR, Thomas AT. Acute spermatic cord torsion alters the microcirculation of the contralateral testis. *J Urol* 1996; 155: 350-354.

- 85.** Gülmez İ, Karacagil M, Sade M, Kandemir B. Effect of testicular torsion on the contralateral testis and prevention of this effect by prednisolone. *Eur. Urol.* 1987; 13: 340-343
- 86.** Chakraborty J, Jhunjhunwala J. Experimental unilateral torsion of the spermatic cord in guinea pigs: effects on the contralateral testis. *J Androl* 1982; 3: 117.
- 87.** Handerson JA, Smey P, Cohen MS, et al. The effect of unilateral testicular torsion on the contralateral testicle in the prepubertal chinese hamsters. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 592-597.
- 88.** Puri P, Barton D, O'Donnel B. Prepubertal testicular torsion : subsequent fertility. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 598-601.
- 89.** Saba M, Morales CR, Delamirande E, Gagnon C. Morphological and biochemical changes following acute unilateral testicular torsion in prepubertal rats. *J Urol* 1997; 157: 1149-1154.
- 90.** Nieschlag E. Care for the infertile male. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1993; 38: 123-133 .
- 91.** Kretser DM, Mc lachlas RI, Robertson DM, Burger HG. Serum inhibin levels in normal men and man with testicular disorders. *J Endocrinol.* 1989; 120: 517-523.
- 92.** Sharpe RM, Turner KJ, Mckinnell C, et al. Inhibin B levels in plasma of the male rat from birth to adulthood: Effect of experimental manipulation of sertoli cell number. *Journal of Andrology* 1999; 20: 94-101.