

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA VAZ DEFERENS YARALANMALARININ TAMİRİNDE,  
DOKU YAPIŞTIRICISI SİYANOAKRİLAT KULLANILMASININ,  
ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ebubekir ER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. K. Varım NUMANOĞLU**

**ZONGULDAK**

**2014**

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA VAZ DEFERENS YARALANMALARININ TAMİRİNDE,  
DOKU YAPIŞTIRICISI SİYANOAKRİLAT KULLANILMASININ,  
ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ebubekir ER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. K. Varım NUMANOĞLU**

**ZONGULDAK**

**2014**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Sıçanlarda Vas Deferens Yaralanmalarının Tamirinde, Siyanoakrilat Kullanılmasının, Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Ebubekir ER

**Tez Savunma Tarihi:** 10/03/2014

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. K. Varım NUMANOĞLU

Doç. Dr. K. Varım NUMANOĞLU  
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ali Uğur EMRE  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Duygu TAŞLI  
Üye

UYGUNDUR  
15/05/2014



Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan Vekili

## ÖNSÖZ

Eğitimim süresince engin bilgi, deneyim ve yardımlarıyla teorik ve pratik açıdan en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, severek yapmış olduğum hekimlik mesleğimin inceliklerini ve güzelliklerini öğreten, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. K. Varım NUMANOĞLU'na,

Güleryüzü, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Anabilim Dalımızın Öğretim Üyesi, değerli hocamız Yrd. Doç. Dr. Duygu TATLI'ya,

Tezimin hazırlanması aşamasında desteklerini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'a ve Doç. Doç. Dr. Sibel BEKTAŞ'a,

Tezimin hazırlanması aşamasında destekleri için Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU ve tezimin istatistik çalışmaları boyunca yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Birlikte uyum ve dayanışma içinde çalıştığım, arkadaşlıkları ve destekleriyle her zaman yanımda olan servis hemşirelerimiz Yaşariye KARAARSLAN, Özlem ÜNAL, Nazlı AMAN, Sabriye ÖZÇINAR, Zümran ÇİFTÇİ, Emine ARSLANTÜRK'e ve kat sekreterimiz Şule UÇAR'a, tüm hasta bakıcı ve hizmetli personellerimize,

Haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme, babama ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşime,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ebubekir ER  
Zonguldak, 2014

## ÖZET

**Ebubekir Er. Ratlarda Vaz Deferens Yaralanmalarının Tamirinde, Doku Yapıştırıcısı Siyanoakrilat Kullanılmasının, Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Tezi, Zonguldak, 2014.**

Bu çalışmanın amacı, inguinal herni, hidrosel, inmemiş testisin cerrahi onarımları sırasında meydana gelebilen vaz deferens yaralanmalarının tamirinde, histopatolojik değerlendirmeler açısından daha etkin bir teknik tariflemektir.

50 adet erkek Wistar-Albino cinsi rat, rastgele 5 gruba ayrıldı. Grup 1, kontrol grubu olarak belirlendi ve ratların vaz deferenslerine cerrahi işlem uygulanmadı. Grup 2, sham grubu olarak belirlendi ve ratların vaz deferenslerine sınırlı diseksiyon uygulandı. Grup 3, 4 ve 5'teki ratların sağ vaz deferensleri bistüri ile kesilerek deneysel vaz deferens hasarı oluşturuldu. Grup 3'teki ratların vaz deferensleri 3 sütürlük yaklaşım tekniği ile onarıldı. Grup 4'teki ratların vaz deferensleri hipodermal iğne tekniği kullanılarak onarıldı. Grup 5'teki ratların vaz deferensleri hipodermal iğne tekniği ile onarıldıktan sonra onarım hattına siyanoakrilat uygulandı.

Gruplar; lümen açıklığı, inflamasyon, spermatik granuloma ve anastomoz patlama basınçları açısından karşılaştırıldığında, sonuçlar siyanoakrilat kullanılarak yürütülen vazovazostomi tekniği olan grup 5'in, diğer gruplara göre daha etkin olduğunu gösterdi.

Bu ümit verici sonuçlar ile bu tarz operasyonlarda vaz deferens kesilerinin onarımına uygun bir yöntem olarak tarif edilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** vaz deferens yaralanması, vazovazostomi, rat

## ABSTRACT

**Ebubekir Er. The Effect of Use of Tissue Adhesive Cyanoacrylate in Repairs of Vas Deferens Injuries on Healing of Anastomosis in Rats. Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatric Surgery, Zonguldak, 2014.**

The purpose of this study is to describe a technique, that is successful in terms of patency rates and histopathologic assessments for repairing vas deferens injuries that can be perceived during surgical repair of inguinal hernia, hydrocele and undescended testis.

Fifty male Wistar–Albino rats were randomly allocated to five groups. Group 1 was the control group and surgical procedure was not applied to the rat vas deferens. Group 2 was defined as the sham group and limited to the vas deferens of rats underwent dissection. Vas deferens injury was created experimentally with the right vas deferens of rats in groups 3, 4 and 5 are cut with scalpel. Group 3, vas deferens of rats was repaired with three suture approximation technique. Group 4, vas deferens of rats was repaired with hypodermal needle technique. Group 5, vas deferens of rats was repaired with hypodermal needle technique and cyanoacrylate was applied to the repair line.

The compared results of the groups in terms of patency rates, inflammation, spermatic granuloma and anastomosis fulminating pressures indicated vasovasostomy technique was carried out by using of cyanoacrylate in Group 5 to be effective than the other groups.

With these promising results, this modus operandi can be described as an appropriate technique for vas deferens transection repairs.

**Keywords:** vas deferens injury, vasovasostomy, rat

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL DİZİNİ .....	ix
TABLO DİZİNİ .....	x
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Testisin Embriyolojisi .....	2
2.2. İnguinal bölge, Ductus deferens ve Testisin Anatomisi.....	8
2.3. Testisin Histolojisi .....	10
2.4. Yara İyileşmesi.....	11
2.4.1. Koagülasyon.....	12
2.4.2. İnflamasyon.....	12
2.4.3. Fibroplazi .....	13
2.4.4. Remodeling .....	14
2.5. Siyanoakrilat (Doku Yapıştırıcısı) .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	16
3.1. Deney Grupları.....	16
3.2. Vaz Deferens Yaralanmasının Oluşturulması.....	17
3.3. Deneyin Sonlandırılması ve Doku Örneklerinin Alınması .....	19
3.4. İstatiksel Çalışma Metodu.....	19
3.5. Etik Kurul İzni.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Mortalite.....	20
4.2. Histopatolojik Bulgular .....	20
4.2.1. Anastomoz iyileşmesi sonrası lümen açıklığı .....	21
4.2.2. Anastomoz iyileşmesi sonrası inflamasyon derecesi .....	22
4.2.3. Anastomoz iyileşmesi sonrası spermatik granuloma oluşması.....	26

4.3. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü.....	27
5. TARTIŞMA .....	29
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	32
7. KAYNAKLAR .....	33
8. EKLER.....	38
Ek 1: Etik Kurul Onayı .....	38



## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

SA	:	Siyanoakrilat
SD	:	Standart Sapma
TNF- $\alpha$	:	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
IL-1	:	İnterlökin-1
IL-6	:	İnterlökin-6
IL-4	:	İnterlökin-4
IL-13	:	İnterlökin-13
IL-10	:	İnterlökin-10
SRY	:	Seks determining region of Y
TGF- $\beta$	:	Transforming growth faktör- $\beta$
INF- $\gamma$	:	İnterferon-gamma
PDGF	:	Trombosit büyüme faktörü
EGF	:	Epitelyal büyüme faktörü
TDF	:	Testis belirleyici faktör
hCG	:	İnsan Koryonik Gonodotropin
LH	:	Luteinizan Hormon
AMH	:	Antimüllerian hormon
MIS	:	Mullerian inhibitory Substance

## ŞEKİL DİZİNİ

<b><u>Şekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 1: Testis gelişiminin şematik görünümü .....	4
Şekil 2: Testis ve epididim anatomisi.....	9
Şekil 3: Hipodermal İğne tekniği ile vazovazostomi .....	18
Şekil 4: Hipodermal İğne tekniği ile vazovazostomi + Siyanoakrilat doku yapıştırıcısı.....	18
Şekil 5.a. Grup 1’de vaz deferensin görünümü (HE X100).....	23
Şekil 5.b. Grup 2’de vaz deferensin görünümü (HE X100).....	23
Şekil 5.c. Grup 3’te vaz deferensini infiltrate eden yoğun inflamasyon ve kısmen luminal devamlılık izlenmekte (HE X100). .....	24
Şekil 5.d. Grup 4’te vaz deferens lümeninde orta derecede inflamasyon izlenmekte (HE X200). .....	24
Şekil 5.e. Grup 5’te vaz deferens etrafında hafif derecede inflamasyon izlenmekte (HE X400).....	25
Şekil 5.f. Grup 3’te vaz deferens komşuluğunda spermatik granülom oluşumu (HE X100).....	27

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1: Anastomoz iyileşmesi sonrası lümen açıklığı.....	21
Tablo 2: Anastomoz iyileşmesi sonrası inflamasyon derecesi.....	22
Tablo 3: Anastomoz iyileşmesi sonrası spermatik granuloma oluşması .....	26
Tablo 4: Gruplara göre anastomoz patlama basıncı düzeyleri değerlendirmesi .....	28

## 1.GİRİŞ

İnguinal herni, inmemiş testis, hidrosel, gibi inguinal bölge cerrahileri çocuk yaş grubunda en sık yapılan cerrahiler arasındadır. İnguinal hernilerin genel insidansı %1-4, prematür infantlardaki insidansı %20 civarında olup, erkeklerde kızlardan 6 kat daha fazla görülür. İnmemiş testis sıklığı çocuğun yaşına göre değişmekte olup, prematür bebeklerde %33, full-term bebeklerde %3-4 ve 1 yaşındaki çocuklarda %1'dir (1). Cerrahi işlem sırasında %0,2 ile %1 arası insidanla vaz deferens yaralanmaları, % 0,1 oranında mesane yaralanmaları, %1 ile %3,5 arası insidansla skrotal ödem ve hematoma, redükte edilen inkarsere hernilerde redüksiyonu takiben %2,6 insidansla testis atrofisi, % 0,2 oranında asending testis gibi komplikasyonlar karşımıza çıkabilmektedir (1).

Vaz deferens yaralanmaları, inguinal bölge cerrahilerinin önemli komplikasyonlarından biridir. Cerrahi ekipmanlar ile vaz deferense yapılan aşırı diseksiyon, hastaların yaklaşık % 1'inde yaralanmalara neden olabilmekte, hatta inkarsere herni onarımlarında bu oran % 6-10 gibi yüksek olabilmektedir (2). Herni keselerinin postoperatif patolojik değerlendirmelerinde, kese içerisinde %1,7 oranında vaz deferens görüldüğü bildirilmiştir (3). Cerrahi sırasında kordun kazara kesilmesi ya da bağlanması önemli infertilite nedenlerindedir (4).

Vaz deferens yaralanmalarının tamirinde vazovazostomi halen cerrahi metodlardan biri olarak uygulanmaktadır. Literatürde makroskobik ve mikroskobik pek çok vazovazostomi tekniği tanımlanmış olup, bu tekniklerin çoğu günümüzde kullanılmaktadır (4). Kullanılan teknikler işlem süresi, lümen açıklığı, spermatik granülom oluşumu, enflamasyon gibi pek çok parametre kullanılarak, birbirlerine üstünlük bakımından karşılaştırılmıştır.

Siyanoakrilat türevleri; plastik rekonstrüktif cerrahisi (5), göz hastalıkları (6), diş hekimliği (7), çocuk cerrahisi (8), genel cerrahi (9), ve kalp damar cerrahisi (10) gibi tıp alanlarında uzun yıllardan beri doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda, vaz deferens yaralanmalarının tamirinde, hipodermal iğne tekniği ile beraber siyanoakrilatın kullanılmasının lümen açıklığı, spermatik granülom oluşumu, anastomoz patlama basıncı ve inflamasyon açısından etkinliği irdelendi.

## 2.GENEL BİLGİLER

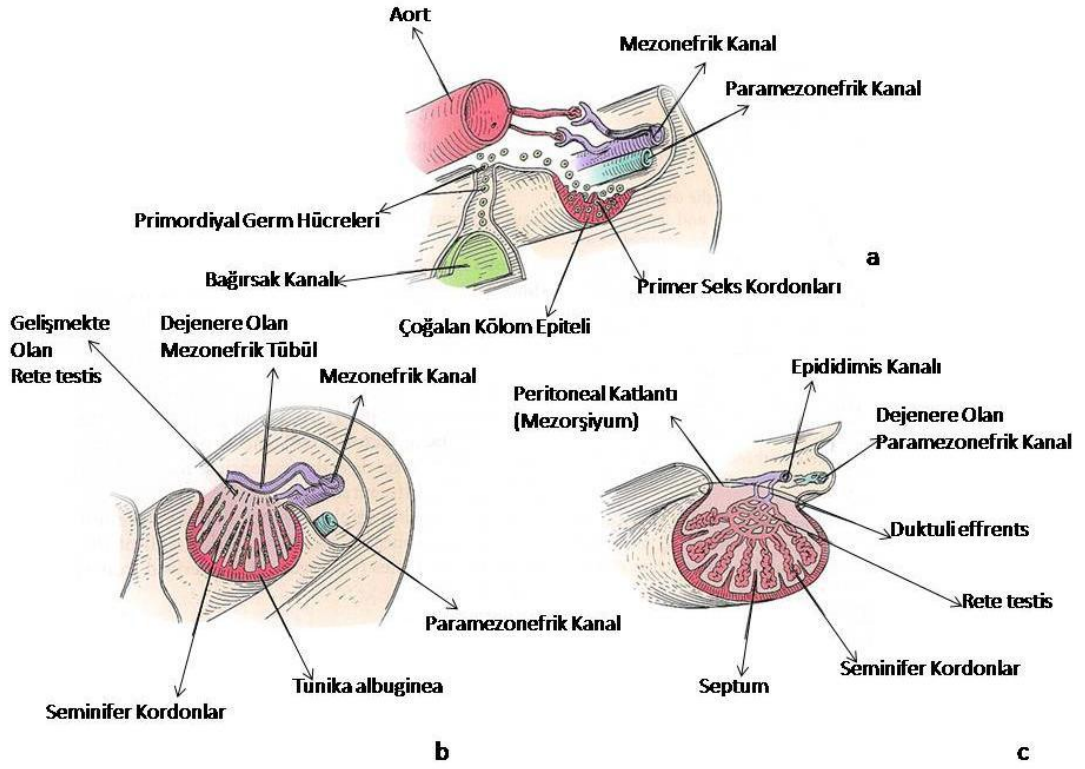
### 2.1. Testisin Embriyolojisi

X kromozomuna sahip ovumun, X veya Y kromozomu taşıyan sperm ile döllenmesi ile fertilizasyon gerçekleşir, böylece cinsiyet belirlenir. Gelişmekte olan gonadlar XY veya XX kromozom çiftine sahip olurlar (11).

Primordiyal (ilkel) germ hücreleri ilk kez gelişimin dördüncü haftasında vitellüs kesesi duvarında, allantoisin başlangıç yerine yakın endodermal hücreler arasında ortaya çıkarlar. Embriyonun katlanmaları sırasında vitellüs kesesinin dorsal parçası embriyo içerisine dâhil olur. Bu sırada, primordiyal germ hücreleri, arka bağırsağın dorsal mezenteri boyunca gonadal kabartılara göç ederler. Altıncı haftada primordiyal germ hücreleri altındaki mezenşim içerisine girerler ve primer seks kordonlarının yapısına katılırlar (11).

Gonadların görünümü yedinci haftaya kadar her iki cinsten de aynıdır ve “farklanmamış gonadlar” olarak adlandırılırlar. Gonadal gelişimin ilk safhaları beşinci haftada ortaya çıkar; mezonefrozun medialinde, mezotelde bir kalınlaşma meydana gelir. Bu epitelin ve altındaki mezenşimin proliferasyonu ile mezonefrozun medialinde bir kabarıklık “gonadal (genital) kabarıntı” oluşur. Parmak şeklindeki epitel kordonları “primer seks kordonları” altındaki mezenşim içerisine doğru kısa sürede ilerler. Erkek fenotipinin gelişimi için Y kromozomun yalnızca kısa kolu seks tayini için önemlidir. Testis belirleyici faktör (TDF) için gerekli olan SRY geni, Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesinde yerleşiktir. Farklanmamış gonadın medullası üzerinde testise farklanmasını sağlayan belirleyici Y kromozomudur. Y kromozomu tarafından düzenlenen TDF testiküler farklılaşmayı sağlar. Bu faktörün etkisi altında, primer seks kordonları seminifer tübüllere farklılaşırlar. Farklanmamış gonad bu aşamada, dışta yer alan medulladan oluşmaktadır. Eğer embriyo XX seks kromozom kompleksine sahip ise, farklanmamış gonadın korteksi overe farklılaşır, medullası geriler. Embriyo XY seks kromozom kompleksini içermekteyse, medulla testise farklılaşır, korteks bir takım kalıntıları dışında geriler ve dejenere olur. 12. haftada gelişmekte olan gonadın kalın bir fibröz kapsül olan tunika albugineasının belirginleşmesi erkek fötüs için karakteristiktir. Kapsülün gelişmesi sonucunda seks

kordonlarının (seminifer-testiküler kordonların), yüzey epiteli ile olan bağlantıları kaybolur. Bu arada genişleyen testis aşamalı olarak dejenere olan mezonefroza ayrılır ve kendi mezenteri olan mezorşiyum ile asılı hale geçer. Seminifer kordonlar; seminifer tübüllere, tübüli rekti ve rete testise farklılıklar. Seminifer tübüller, interstisyel hücreleri (leydig hücreleri) oluşturan mezenşimden ayrılırlar. Sekizinci haftadan itibaren leydig hücreleri, androjenik hormonları (testosteron ve androstendion) salgılamaya başlarlar, bu hormonlar mezonefrik kanalların ve dış genital organların erkek cinse uygun farklılaşmasını indükler. Testosteron üretimini insan koryonik gonodotropin (hCG) hormonu stimüle eder, hormonun miktarı 8-12 haftalık periyotta en yüksek değerine ulaşmıştır. Embriyoda interstisyel hücreler hamileliğin 18. haftasına kadar işlevlerini sürdürürler; bundan sonra testosteron sentezinde görülen bir azalma ile birlikte gerilerler. Daha sonra; hipofizden salınan Luteinizan Hormon (LH) uyarımı altında testosteron sentezini yeniden yapmaya başladıkları prepubertal döneme kadar dinlenmede kalırlar. Testosterona ek olarak fetal testisler glikoprotein yapıda bir hormon olan antimüllerian hormon (AMH) veya müllerian inhibitör madde (Müllerian inhibitory Substance: MIS) adı verilen bir hormonu da salgılamaktadır. AMH, sertoli hücreleri tarafından salgılanır, hormonun salgılanması puberteye kadar devam eder, daha sonra seviyesi azalır. AMH, paramezonefrik kanalların gelişimini baskılar (Şekil 1) (11, 12).



**Şekil 1:** Testis gelişiminin şematik görünümü (Ross-Pawlina, Histology a text and atlas 5th ed.).

Seminifer túbüller, puberteye kadar solid halde kalırlar, lümenleri yoktur, puberteden itibaren lümen gelişir. Fötal testiste sertoli hücreleri, seminifer túbüllerde çoğunluğu oluşturur. Daha sonraki gelişme sırasında, testisin yüzey epiteli düzleşir ve yetişkin testisinin dış yüzeyindeki mezoteli oluşturur. Rete testis, duktuli efferentese farklanacak olan 15-20 adet mezonefrik túbül ile devam eder. Bu kanallar (duktuli efferentes), duktus epididimisi oluşturan mezonefrik kanal ile bağlanırlar (12).

Dişi ya da erkek embriyolar birer çift genital kanala sahiptir. Mezonefrik kanal (Wolf kanalı) erkek üreme sistemi iç organlarının önemli bir bölümüne farklanırken, paramezonefrik kanal (Müller kanalı) dişi iç genital organlarının gelişimine katılır. Beş-altıncı haftalarda genital sistem farklanmamış aşamada olduğundan genital kanalların her iki çifti de bulunur. Sekizinci haftada fötal testislerden salgılanan testosteronun etkisi altında, mezonefrik kanalların proksimal parçaları, oldukça kıvrıntılı bir hal alır ve epididimise farklanır. Mezonefrik kanalın diğer bölümlerinden duktus deferens ve duktus ejakulatorius gelişir (11, 12).

Leydig hücrelerinin hem aktiviteleri hem de sayıları hormon uyarısına bağlıdır. İnsanda hamilelik sırasında üretilen plasental gonadotropik hormon anne kanından fötusa geçer ve androjenik hormonları üreten bol miktardaki fetal testiküler interstisyel hücreleri uyarır. Hormonların bulunması embriyonik farklanmada erkek genital organlarının gelişmesi için gereklidir (11).

Gonadlar başlangıçta bir çift uzunlamasına, çöломik epitelin proliferasyonu ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşmuş genital veya gonadal sırtlar halinde belirirler. Gelişimin 6. haftasına kadar bu genital sırtlar içinde germ hücreleri yoktur (11).

Genital sistem, gonadlar ve primitif cinsiyet bezleri, genital kanallar ve dış genital organlardan oluşur. Her üç komponent de, farklanmamış bir evreden geçerek erkek veya dişi yönüne doğru gelişirler. Y kromozomu üzerinde yer alan SRY geni üretimini sağladığı testis belirleyici faktörüyle cinsiyetin erkek tipinde devam etmesini sağlarlar (11).

Primordiyal germ hücreleri, gelişimin erken evrelerinde yolk kesesinin allontoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirirler. Sonbarsağın mezenterinin dorsali boyunca ameboid hareketlerle ilerleyerek, 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşır, 6. haftada da genital sırtları işgal ederler. Bu hücreler



genital sırtlara ulaşamadıkları takdirde gonadlar gelişemez. Gonadların over veya testise farkanmasında primordiyal germ hücrelerinin indükleyici etkisi vardır (11).

Primordiyal germ hücrelerinin primitif gonadlara ulaşmasından hemen önce ve ulaşması sırasında, genital sırtın epitelı proliferer olur ve epitel hücreleri altlarındaki mezenşimin içine gömülürler. Bunlar burada primitif cinsiyet kordonları denilen irregüler şekilli kordonlar oluştururlar. Hem erkek hem de dişi embriyolarda bu kordonlar yüzey epiteline bağlıdır ve bu dönemde erkek veya dişi gonadlarının birbirinden ayırt edilebilmesi mümkün değildir. Bu devredeki gonad farkanmamış gonad olarak bilinir (11).

Genetik olarak erkek embriyoda, primordiyal germ hücrelerinin cinsiyet kromozomları XY'dir. Testis belirleyici faktörü kodlayan Y kromozomu üzerindeki SRY geninin etkisiyle, primitif cinsiyet kordonları testis veya meduller kordonları oluşturmak üzere, çoğalmaya devam edip medullanın derinliklerine doğru ilerlerler. Bu kordonlar bezin hilusuna doğru, daha sonra rete testis tübüllerini oluşturacak ince hücre sıralarından ibaret bir ağ şeklinde dağılırlar. Gelişimin daha ileri evrelerinde testis kordonlarının yüzey epiteliyle olan ilişkileri tunika albuginea adlı yoğun fibroz bir bağ dokusunun araya girmesiyle sona erer (11, 12).

Dördüncü ayda, testis kordonları atnalı şeklini alır ve bu atnalının uçları rete testis ile devam eder. Bu durumda testis kordonları artık primitif germ hücreleri ve bezin yüzey epitelinden köken almış sertoli destek hücrelerinden meydana gelmiştir (11).

Gonadal sırtın orijinal mezenşiminden köken alan interstisiyel Leydig hücreleri testis kordonlarının arasında bulunur ve bu kordonların farkanmaya başlamasından hemen sonra gelişmeye başlarlar. Gestasyonun 8. haftasında, leydig hücreleri testosteron üretmeye başlarlar. Testisler artık genital kanal ve dış genital organların cinsiyetini etkileyecek hale gelmiştir (11).

Sertoli ve leydig hücreleri SRY geniyle başlayan gen aktivasyonu ile ortaya çıkan steroidogenezis faktörü 1 (SF1) ve SOX 9'un uyarısıyla farkanırlar. SRY geninin ekspresyonu:

- (a) medüller (testis) kordonlarının gelişmesini,
- (b) tunika albugineanın oluşmasını ve
- (c) kortikal (ovarian) kordonların gelişiminin durmasını sağlar.

SRY genin yokluğu, SF1'i baskılayan DAX1 ekspresyonu ve genital sırttan devam eden JT4 ekspresyonuyla birlikte over oluşumunu uyararak,

- (a) tipik kortikal kordonların oluşmasına,
- (b) medullar (testis) kordonların kaybolmasına ve
- (c) tunika albugineanın gelişiminin durmasına neden olur.

Primordial germ hücreleri, farklanmamış gonada ulaşamadıkları takdirde de gonad farklanamayarak yok olur gider (11).

Farklanmamış kanal sistemi ve dış genital organlar hormonların etkisiyle gelişir. Leydig hücreleri tarafından salgılanan testosteron mezonefrik kanalların (vaz deferens, epididim) gelişmesini uyarırken, sertoli hücreleri tarafından yapılan müllerian inhibe edici madde (MIS), paramezonefrik kanalların (dışı kanal sistemi) gerilemesini sağlar. Penis, skrotum gibi dış genital organların ve prostatın gelişimi dihidrotestosteron tarafından uyarılır (11).

Mezonefroz gerilerken, epigenital tübüller adı verilen birkaç boşaltım kanalı rete testis kordonlarıyla ilişki kurarak sonunda duktuli efferentsleri oluşturur. Testisin kaudal kutbundaki boşaltım kanallarıysa, paragenital tübüller, rete testis kordonlarıyla birleşmez. Bunların kalıntıları topluca paradidimis olarak bilinir (3). Mezonefrik kanallar en kranialdeki kısımları, apendiks epididim dışında sebat ederek, ana genital kanalları oluştururlar. Mezonefrik kanallar efferent duktusların giriş yerinin hemen altından itibaren uzayıp, kıvrıntılı bir yapı halini alarak, (duktus) epididimi oluştururlar. Duktus deferens, mezonefrik kanalın epididimin kuyruğundan, seminal vezikül tomurcuğuna kadar, kalın bir kas kılıfına bürünmesiyle oluşur. Duktus deferensin seminal vezikülden sonraki parçasına ejakulatuar kanal denir. Paramezonefrik kanallar erkeklerde kranial uçlarındaki bir kısım dışında (appendiks testis) dejenere olurlar (11, 12).

Puberteye kadar solid halde kalan testis kordonları pubertede lümenleri ayrılarak seminifer tubüller haline gelirler. Seminifer tübüller kanalize olur olmaz rete testis tübüleriyle birleşir ve duktuli efferentslere girerler. Bu efferent duktuslar mezonefrik sistemin geride kalmış boşaltım tübülleridir. Duktus deferens olarak bilinen bu kanallar, rete testis ile mezonefrik veya wolffian kanalları birbirine bağlarlar (11).

## 2.2. İnguinal bölge, Ductus deferens ve Testisin Anatomisi

Hormon ve spermatozoa üretmekle görevli olan testisler, karın ön duvarında torba şeklinde uzantısı olan skrotum içinde yer alırlar (12). Yaklaşık olarak 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 g ağırlığındadır (13). Yaklaşık hacmi 30 ml'dir (14). Sol testis sağa oranla daha aşağıda bulunur (13). Spermatik kordona asılı olarak bulunan testislerin iç ve dış olmak üzere iki yüzü, ön ve arka olmak üzere iki kenarı, üst ve alt olmak üzere de iki ucu vardır. Testisin ön kenarı, her iki yüzü ve uçları tunika vaginalis ile örtülüdür. Spermatik kordonun tutunduğu arka kenarının ise sadece dış yan kısmı tunika vaginalis ile örtülüdür. Arka kenarının örtülü olmayan kısmına ise epididim tutunur (12).

İnguinal kanal cerrahilerinde, inguinal kanalın anatomisinin çok iyi bilinmesi büyük önem arz etmektedir. İnguinal kanal, ligamentum inguinalis'in alt yarısının hemen üstünde ve ona paralel olarak aşağı ve içe doğru uzanan dar bir kanaldır. Spina iliaca anterior superior ve symphysis pubica arasındaki uzaklığın tam ortasında bulunan anulus inguinalis profundus, inguinal kanalın girişidir. İnguinal kanal anulus inguinalis profundus'tan başlayıp, 4 cm'lik bir seyirden sonra anulus inguinalis superficialis'te sonlanır. İnguinal kanalın ön duvarını eksternal oblik kasın aponevrozu, arka duvarını fascia transversalis, tavanını internal oblik kas ve transversus abdominis kasının lifleri, tabanını ise ligamentum inguinale'nin 1/3 medial kısmı yapar (15).

İnguinal kanal içerisinden erkekte funiculus spermaticus, kadında ligamentum teres uteri geçer. Her iki cinsten bunlara ilaveten n. ilioinguinalis geçer (15).

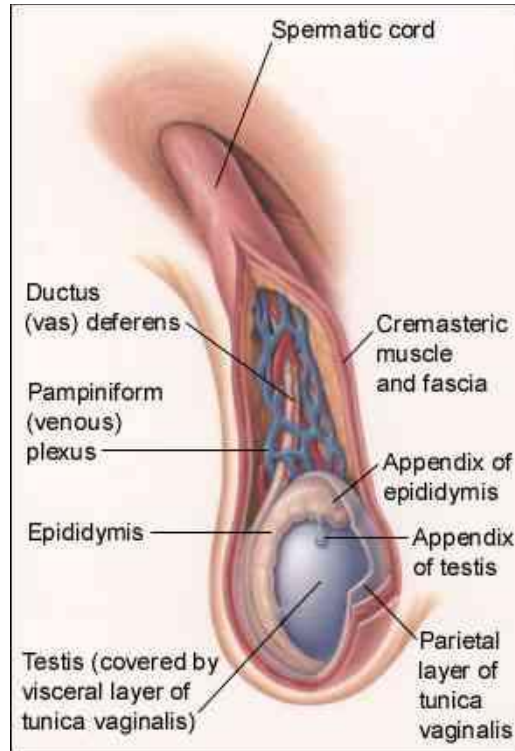
Funiculus spermaticus içerisinde bulunan oluşumlar:

- Ductus (vaz) deferens,
- A. vesicalis superior'un dalı olan a. ductus deferentis,
- Aorta abdominalis'ten çıkan a. testicularis,
- Plexus panpiniformis,
- A. ve v. cremasterica,
- N. genitofemoralis'in genital dalı,
- Spermatik ve visseral afferent lifler,
- Lenfatikler,
- Processus vaginalis kalıntıları,

Ductus (vaz) deferens, spermleri scrotum'daki cauda epididymis'ten cavitas pelvis'teki ductus ejaculatorius'a taşıyan uzun musküler bir duktustur. Skrotum'da funiculus spermaticus'un bir parçası olarak yükselir ve anterior abdominal duvarda canalis inguinalis'ten geçer. Anulus inguinalis profundus'u geçtikten sonra, ductus deferens a. epigastrica inferior'un lateral tarafında mediale döner ve pelvis girişinde a.v. iliaca externa'yı çaprazlayarak cavitas pelvis'e girer (15).

Ductus (vaz) deferens, pelvis duvarında peritonun altında mediale uzanır ve mesaneye doğru ureter'i arkadan çaprazlar. Fundus vesicae boyunca infero-mediale uzanır ve rektumun önünde hemen hemen orta hatta vesicula seminalis'in ductusu ile birleşerek ductus ejaculatorius'u oluşturur (15).

Ductus (vaz) deferens, ureter ve ductus ejaculatorius arasında genişleyerek ampulla ductus defrens'i oluşturur. Ductus ejaculatorius, glandula prostatica içerisinden geçerek urethra'nın pars prostatica'sı ile birleşir (15).



**Şekil 2:** Testis ve epididim anatomisi (Gray's Anatomy for students, 2007).

### **2.3. Testisin Histolojisi**

#### **İnterstisyel Doku:**

Testis dokusunun %25-30'unu interstisyel doku oluşturur. İntertübüler bölgede Leydig hücreleri, kan damarları, lenfatikler, sinirler, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Leydig hücreleri ergenlikte ortaya çıkarlar. Bunlar, santral konumlu, tek, yuvarlak bir çekirdeğe sahip, görevi testosteron üretimi olan hücrelerdir. Testosteron, kolesterolden sentezlenen, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu erkeklik hormonudur. Testosteron salgılanması luteinizan hormon (LH) kontrolündedir. Plazmada testosteronun %65'i androjen bağlayıcı protein olarak adlandırılan bir beta globuline, %33'ü ise albumine bağlı olarak bulunur (16). Spermatojeniz, hipofizden salgılanan folikül stimulan hormon ile LH'nun testis üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. LH, leydig hücrelerine olan etkisiyle normal spermatojenik hücrelerin gelişimi için gerekli testosteron yapımını uyarır. Folikül stimulan hormon (FSH) ise sertoli hücrelerini etkileyerek adenilat siklazı ve sonuçta siklik adenozin monofosfat artışını uyarır. Böylece androjen bağlayıcı protein sentezi ve salgısı artar. Androjen bağlayıcı protein testosteronu bağlayarak seminifer tübül lümenine taşır. Spermatojeniz testosteron ile uyarılır, östrojen ya da progesteronla inhibe edilir (16).

#### **Seminifer Tübüller:**

Testisin herbir lobülü birbirleri arasında ilişkileri olan bir-dört kadar seminifer tübül içerir. Bunlar, dışta miyoid hücreleri de içeren bağ dokunun çevrelediği, belirgin bir bazal membran ile interstisyumdan ayrılırlar. Seminifer tübüller yaklaşık 30-70 cm uzunlukta olup, sertoli hücreleri ile germ hücrelerini içerirler. Erişkin testisindeki sertoli hücreleri, bölünme yeteneği olmayan, seminifer tübülün bazal kısmından lümenine doğru uzanan destek hücreleridir. Seminifer tübüllerin hücresel yapısının %10-15'ini oluştururlar. Çekirdekleri düzensiz şekilli ve oldukça büklümlüdür. Sertoli hücreleri, belirgin nükleolusları ile germ hücre elemanlarından ayrılır (16).

Puberte çağında sertoli hücreleri arasında sıkı bağlantı kompleksleri oluşur. Kan testis bariyerini oluşturan bu kompleksler, kandan gelen maddelerin lümen içerisine geçişini önler (16).

Fagositoz kapasiteleri dışında bu hücreler, spermatogenezin düzenlenmesinde rol alan androjen bağlayıcı protein, transferrin, büyüme hormonu, seruloplazmin ve inhibin gibi pek çok maddenin sentezini de yaparlar (16). Germ hücreleri insanda olgunlaşmasını 64 günde tamamlayan ve çoğalabilen hücrelerdir. Bazal membrana oturan spermatogoniumların bir kısmı (spermatogonium A) kök hücreleri oluştururken, bir kısmı da (spermatogonium B) mitoz ile bölünerek lümeneye doğru göç ederler ve primer spermatozoidlere dönüşürler. Bunlar mayoz bölünme ile sekonder spermatozoidleri oluştururlar. Sekonder spermatozoidler ikinci bir mayoz bölünme daha geçirerek haploid spermatozoidlere dönüşürler. Haploid spermatozoidler ise olgunlaşarak, spermatozoonları oluştururlar (11).

#### **2.4. Yara İyileşmesi**

Yara iyileşmesi, travma ile başlatılan düzenli, sıralı hücrel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır (17).

Yaralanmaya verilen ilk yanıt koagülasyon olup sonrasında çeşitli mediatörlerin de olaya katılması ile gelişen reaksiyonlar zinciri yara iyileşmesi ile sonuçlanır (18).

Tüm yara iyileşme süreçlerinde üç farklı mekanizma vardır:

Epitelizasyon; keratinositlerin göç ettiği ve kısmi kalınlıktaki deri veya mukoza kaybını yeniden kaplamak üzere bölündüğü süreçtir.

Kontraksiyon; tam kalınlıktaki deri yaralanmalarında spontan kapanmayı veya yaralanmadan sonra ortak safra yolları veya özefagus gibi tübuler organlardaki konstriksiyonu sağlayan mekanizmadır.

Bağ doku matriks depolanması; fibroblastların yaralanma alanına toplanıp yeni bağ doku matriksi ürettikleri süreçtir. Bu süreç deri, tendon veya barsak anastomozunda olduğu gibi primer yara kapanmasında en fazla öneme sahiptir. Çapraz bağlı kollajen ve bunların, oluşan bağ dokudaki organizasyonu tüm dokularda güç ve bütünlüğü sağlar (19).

Yara iyileşmesindeki reaksiyonlar zinciri dört evreden oluşmuştur.

- Koagülasyon
- İnflamasyon
- Fibroplazi
- Remodeling

#### **2.4.1. Koagülasyon**

Yaralanma, zedelenmiş damar ve lenfatiklerden kanamaya yol açar. Vazokonstriksiyon katekolaminlerin salınımı sonucu gerçekleşir. Doku mast hücrelerinden bradikinin, serotonin ve histamin gibi değişik vazoaaktif maddeler salınır. Bu maddeler, diapedesis denen, intravasküler hücrelerin damar duvarından geçerek yara ekstraselüler aralığına geçtiği bir işlemi başlatırlar. Yaradaki kan içindeki trombositler bir hemostatik pıhtı oluşturur (19).

Yaralanma sonrası ortama ilk gelen hücreler trombositlerdir. Tromboksan A<sub>2</sub> vazokonstriksiyon ve trombosit degranülasyonuna yol açar. Hageman faktörü tetiği çekerek histamin, serotonin ve kininleri açığa çıkarır. Bu mediatörler önce kapiller vazokonstriksiyon yaparlar ve hemostaza yardımcı olurlar, daha sonra vazodilatasyona neden olurlar. Trombin ile aktive olan trombositlerden PDGF (trombosit büyüme faktörü), EGF (epitelyal büyüme faktörü), TGF- $\beta$  salınır (20). Ayrıca kompleman sistemi de aktive olur. C3a ve C5a'nın güçlü kemotaktik etkisiyle ortama lökosit gelmeye başlar ve ikinci faz olan inflamasyon evresi başlamış olur (17).

#### **2.4.2. İnflamasyon**

Fibroblastların görülmeye başladığı 3. güne kadar olan evredir. Yaralanmaya karşı gelişen bir inflamatuvar cevap olan bu evrede hageman faktörün tetiği çekerek ortaya çıkardığı histamin ve serotonin gibi maddelerin etkisi ile kapiller permeabilite artar, lökositlerin uyarılması ile nötrofillerin endotele yapışmaları sağlanır (23). Aynı zamanda bu bölgeye gelen intrasellüler enzimlerin etkisi ile normalde mikrosirkülasyonun tonusunu sağlayan noradrenalin yıkılır ve vazodilatasyon olur.

Yaralanmayı izleyen ilk 48 saat içinde görülmeye başlayan nötrofiller erken dönemde lizise uğrarlar. İkinci günde monositler ve lenfositler ortama gelmeye başlarlar. Monositler makrofajlara dönüşürler, makrofajların sayısı artar ve yaradaki ölü dokular bu makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Bu evrede yara kenarında kapiller proliferasyon görülür. Tüm bu olaylar sitokinler tarafından düzenlenir. Bu sitokinler; TGF-alfa, PDGF, FGF, EGF, TNF-alfa, IL-1, IL-2'dir. Bu sitokinlerin kaynağı trombositler, makrofajlar ve lenfositlerdir (21). Bu sitokinlerin açığa çıkmasını takiben, yaralanan hücreler komplemanın da yardımı ile prostoglandinleri (özellikle PGE 1 ve PGE 2) sentezlerler. Prostoglandinlerin seviyesi yükseldikçe sitokinlerin seviyesi azalır. PGE 1 2 ise kemotaktik etki ile lökositleri bölgeye çeker. Eğer yaralanma bölgesinde antijenik uyarın veya enfeksiyon var ise olaya lenfositler de katılır. Yaralanma bölgesinde monositlerle etkileşerek aktif hale gelirler. Lenfokin denilen sitokinleri üretirler. Bunlar arasında interteron  $\gamma$ , IL-2, IL-3 ve diğer interlökinler sayılabilir. Lenfokinler diğer sitokinlere göre yara iyileşmesinde daha az etkindirler. Plazma hücreleri ve mast hücreleri de yara iyileşmesinde görev alırlar (22).

### **2.4.3. Fibroplazi**

Fibröz bir protein olan kollajen sentezlenir. Bu yara iyileşmesinin en önemli olaylarının gerçekleştiği fibroplazi aşamasıdır. Yalnızca sentez değil iyileşmiş yaraya bütünlük ve güç kazandıran kollajen ve diğer matriks proteinlerin çapraz bağlanması ve depolanması da gerçekleşir. Yaralanmadan sonraki 10 saat içinde, yara kollajen sentezindeki artışa dair deliller gözlenmektedir. 5 ile 7 gün sonra, kollajen sentezi en yüksek düzeye ulaşır ve sonra kademeli olarak azalır (19).

Yaralanma sonrası ilk 36-72. saatler içerisinde perivasküler bağ dokusundan kaynaklanan fibroblastlar fibrin lifleri boyunca ilerleyerek yara bölgesine gelirler. Yaralanma bölgesindeki iskeminin sebep olduğu laktat seviyelerinde yükselme bu fibroblast migrasyonunda etkili bir stimulus olmaktadır. Fibroblastlar bağ dokusunu yeniden oluşturacak olan kollajen proteoglikan, retikülin ve elastini üretirler (24). Yaranın sağlam olmasını sağlayan ana madde kollajendir (17).

Kollajen, bağ dokusunun temel yapısal proteinidir ve gerilme kuvvetini sağlar. Kollajen düz kas ve epitelyum hücreleri tarafından da sentezlenir. Proline ve Lysine



kollajen sentezinde esas aminoasitlerdir. Askorbik asit ve oksijen ile hidroksile olarak tropokollajen haline geçerler. Tropokollajenin polimerize olması ile kollajen fibrilleri oluşur. Üç haftalık bir süreç içinde bir yandan yeni kollajen yapılırken bir yandan da eski kollajen lizise uğrar. Tip-3 kollajen, Tip-1 kollajene değişir. Bu iki kollajen tipi arasındaki denge yaranın gerilme kuvvetini belirleyen önemli bir faktördür. Kollajen sentezi için gerekli olan enerji yeni oluşan kapiller tarafından sağlanır, bu yolla gerekli oksijen ve besleyici maddeler yara yerine taşınır (22).

Yaranın kontraksiyonu myofibroblastların yara kenarını çekerek küçültmesi ile oluşur. Doku kaybı ile karakterli, kenarları birbirinden uzakta olan yaralarda yeni kapiller formasyonu çok fazla olup bununla birlikte fibroblastlar, makrofajlar ve lenfositler kırmızı renkte kolayca parçalanabilen ve kanayan bir granülasyon dokusu oluştururlar (14). Fibroplazi evresinde monosit ve makrofajlardan sentezlenen bazı sitokinler de rol alırlar. Bunlardan TNF-alfa, IL-1 doku onarımı ve neovaskülarizasyonda; PDGF, b-FGF, TGF  $\beta$  granülasyon dokusunun gelişiminde, fibroblast proliferasyonunda ve matriks sentezi için gerekli olan anjiyojenik aktivite uyarımında rol alırlar (22).

#### **2.4.4. Remodeling**

Yara iyileşmesi remodelling fazına kadar oldukça iyi ve hızlı düzenlenen bir işlemdir. Bu fazdan itibaren akut ve kronik inflamatuvar hücreler kademeli olarak azalır, anjiogenesis sona erer ve fibroplazi son bulur. Kollajen sentezi ve yıkım arasında kademeli olarak bir denge oluşur (19).

Remodeling, yara iyileşmesinin son evresidir. Yaralanmadan üç hafta sonra kollajen yıkımı gittikçe artar ve sonuçta kollajen yıkımı sentezinden daha fazla olmaya başlar. Kollajenin yapısal düzenlenmesinin sonucu dokuda kuvvet artışı olur. Bu evrede yaranın gerilme kuvvetindeki artma yavaşlar. Bu evrede fazla kollajenin temizlenmesinin yanı sıra fibroblast ve inflamatuvar hücrelerin sayısı da azalır (23). Altı ay kadar bir süre içinde kollajen liflerinin, lokal mekanik kuvvetlere karşı daha iyi adaptasyon göstermesi sonucunda, yaranın gerilme kuvveti bir miktar daha artarsa da hiçbir zaman normal düzeye gelemez, yaralanma öncesi gerilme kuvvetinin ancak %80 ' ine ulaşabilir (23).

## 2.5. Siyanoakrilat (Doku Yapıştırıcısı)

Doku yapıştırıcıları ikiye ayrılır: I. Sentetik doku yapıştırıcıları (siyanoakrilat deriveleri, hidrojel) ve II. Biyolojik doku yapıştırıcıları (fibrin zank ve fotodinamik doku zankı) (36,37). N-heptyl, isobutyl (Histacryl), methyl-2-(Eastman 910), carbohexoxy-methyl-2-, N-butyl (Nexacryl, USA), isobutyl-2-, N-butyl-2-(Histoacryl-N-Blue, Adhist), 2-isobutyl, octyl ve 2-octyl gibi çeşitli siyanoakrilat türevleri mevcuttur (36, 38). Biz çalışmamızda octyl siyanoakrilat kullanmayı tercih ettik.

Esthman Kodak Company tarafından 1951 yılında metil-2-siyanoakrilat'ın doku yapıştırıcısı etkisi olduğunun bulunması bu konuda geniş araştırmaları başlatmıştır (26, 27, 28). Yapılan çalışmalarda molekülün yan zincirindeki karbon atomlarının artırılması ile santral sinir sistemi ve canlı hücrelere olan toksik (kanserojen) etkilerinin en aza indirilebileceği saptanmıştır. Siyanoakrilatın birlikte kullanıldığı katalizöre (formaldehid) ve kalınlaştırıcı maddeye (metilakrilat) bağlı olan toksik ve düşük matürasyonlu kanserojen etkisi uzun süren çalışmalar sonucunda geliştirilen n-butyl siyanoakrilat ile ortadan kaldırılmıştır (39, 40).

İnorganik doku yapıştırıcısı olarak üretilen siyanoakrilat homolog monomerlerinin, piyasada bulunan ve metal, cam, seramik gibi materyallerin yapıştırılmasında kullanılan siyanoakrilat esterlerine karşı en büyük avantajları histotoksik olmamalarıdır (25).

Oktilsiyanoakrilata, Amerika Birleşik Devletleri'nde cilt laserasyonlarında doku yapıştırıcısı olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü (FDA) tarafından onay verilmiştir (29).

Çeşitli organik (fibrin adeziv gibi) ve inorganik doku yapıştırıcıları (çeşitli siyanoakrilat türevleri) nin uygulama kolaylığı, yapışkanlığı, elastisitesi absorpsiyon veya degradasyonu, hemostas sağlaması, yara iyileşmesini hızlandırması, yabancı cisim etkisi ve enfeksiyon riski gibi bir çok özelliği araştırılmış ve halen araştırılmaktadır (41).

Siyanoakrilat türevlerinin uygulandıkları bölgede bakterisit ve bakteriostatik etkileri ile enfeksiyon gelişimini önledikleri saptanmıştır. Uygulandıkları bölgede diğer sentetik maddelerle karşılaştırıldıklarında ihmal edilebilir hafif submukozal enflamasyona yol açtıkları bildirilmiştir (42).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu onayı (Etik kurul onay no: 2011-09-09/03) alındıktan sonra, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hayvan laboratuvarından elde edilen, ağırlıkları 270-350 gr arasında değişen, yetişkin, Wistar-albino tip, sağlıklı 50 erkek rat kullanıldı. Deneylerden en az bir hafta önce laboratuvara getirilen ratlar uygun kafeslerde ve  $23 \pm 2$  °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde takip edildi. Özel olarak üretilmiş pelet yem ile beslenen ratların istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. İşlemler steril ve lokal asepsi ve antisepsi koşullarının sağlandığı bir ortamda gerçekleştirildi. Ratlara uygulanacak işlemler öncesinde 60mg/kg Ketamin HCl (Ketalar®, Eczacıbaşı Lambert, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal enjeksiyonla verilerek anestezi sağlandı. Siyanoakrilat (Epiglu®, Meyer-Haake) ve ampisilin (Ampisina®, Mustafa Nevzat) kullanıldı.

#### 3.1. Deney Grupları

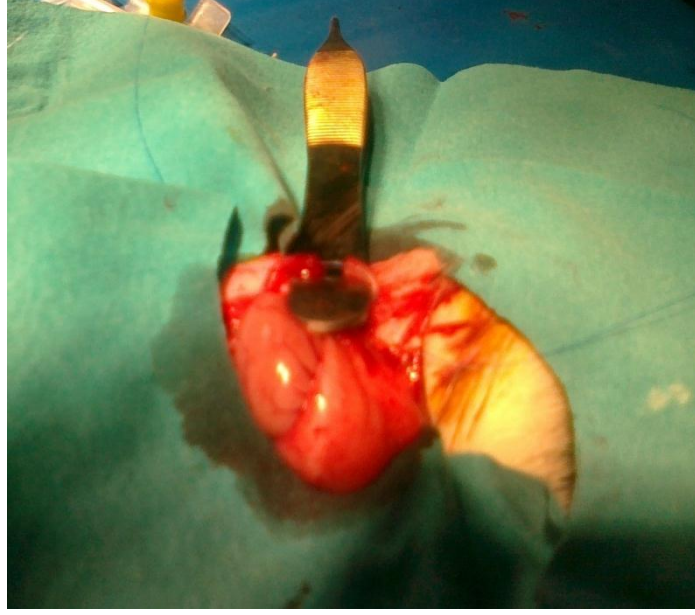
Çalışmaya dâhil edilen 50 adet yetişkin rat her grupta 10 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı:

- |   |  |
|---|--|
| <b>Grup 1 (Kontrol grubu, n=10)</b>                                 | Vaz deferense işlem uygulanmadı.   |
| <b>Grup 2 (Sham grubu, n=10)</b>                                    | Vaz deferens üzerine 1 ml SF enjeksiyonu ile sınırlı diseksiyon uygulandı.   |
| <b>Grup 3 (Konvansiyonel Vaz ovazostomi Grubu, n=10)</b>            | Deneysel olarak oluşturulan vaz deferens yaralanması, 3 sütürlük yaklaşım tekniği kullanılarak uç uca anastamoz ile onarıldı.  |
| <b>Grup 4 (Hipodermal İğne Tekniği Grubu, n=10)</b>                 | Deneysel olarak oluşturulan vaz deferens yaralanması, hipodermal iğne kullanılarak uygulanan vazovazostomi tekniği ile onarıldı.   |
| <b>Grup 5 (Hipodermal İğne Tekniği + Siyanoakrilat Grubu, n=10)</b> | Deneysel olarak oluşturulan vaz deferens yaralanması, hipodermal iğne kullanılarak uygulanan vazovazostomi tekniği ile onarıldı ve onarım hattına siyanoakrilat uygulandı. |

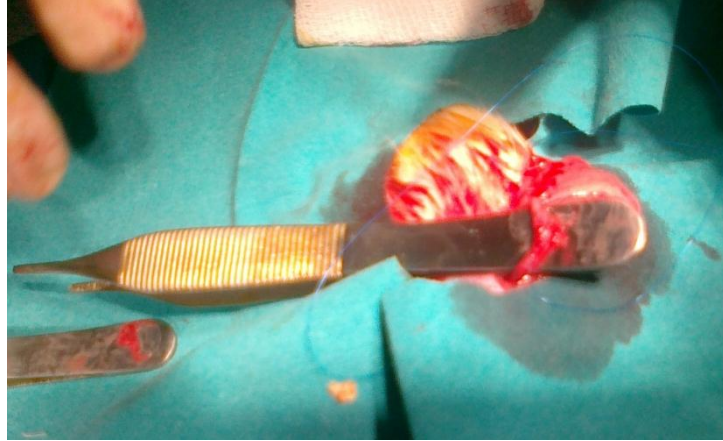
### 3.2. Vaz Deferens Yaralanmasının Oluşturulması

Çalışmaya dâhil edilen 50 adet yetişkin rat her grupta 10 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı. İşlem öncesi ratlar 12 saat aç bırakıldı. İşlemler lokal asepsi ve antisepsi koşullarının sağlandığı bir ortamda gerçekleştirildi. Ratlara uygulanacak işlemler öncesinde 60mg/kg Ketamin HCl (Ketalar®, Eczacıbaşı Lambert, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal enjeksiyonla verilerek anestezi sağlandı. Ardından sırt üstü yatırılarak dört ekstremiteden tespit edildi. Karın cildi traşlandıktan sonra, %10 povidon iyot ile temizlendi, umblikusun altından başlayarak yaklaşık 3 cm'lik orta hat kesi ile laparotomi yapıldı. Testis bulunarak sağ vaz deferensleri hazırlandı. Grup 1 ratların vaz deferenslerine işlem uygulanmadı. Grup 2'deki ratların sağ vaz deferenslerine 1 ml SF enjeksiyonu uygulanarak sınırlı diseksiyon uygulandı. Grup 3'teki ratların sağ vaz deferensleri bistüri ile kesildi. Ardından 8/0 poliprolen kullanılarak uc uca tek kat anastomoz şeklinde, 3 sütürlük yaklaşım tekniği kullanılarak tamir edildi. Grup 4'te ratların vaz deferensleri bistüri ile kesildikten sonra yaralanma hipodermal iğne tekniği kullanılarak onarıldı. Hipodermal iğne tekniğinde vaz deferensin proksimal ve distal uçlarının 24 gauge kateter ile kateterize edilerek, içerisinden 5/0 poliprolen geçirildi ve vaz deferens lümeninin dışında kalan sütün uçları bağlandı. Grup 5'te oluşturulan vaz deferens yaralanması hipodermal iğne tekniği kullanılarak onarıldıktan sonra anastomoz hattına siyanoakrilat uygulandı. İşlemlerin ardından katlar anatomik planda onarıldı.

Ratlar işlemden sonra 6 saat oral yolla beslenmedi. İntraperitoneal % 5 dekstroz + % 0,9 NaCl verildi. Daha sonra % 10 dekstroz + % 0,9 NaCl den oluşan sıvı ile oral alıma başlandı. 24 saatin sonunda standart rat yemi ile beslenmeye geçildi. Kontrol grubu dışındaki bütün gruplardaki ratlara yedi günlük süre içinde 150 mg/kg/gün dozunda ampisilin uygulandı.



**Şekil 3:** Hipodermal İğne tekniği ile vazovazostomi



**Şekil 4:** Hipodermal İğne tekniği ile vazovazostomi + Siyanoakrilat doku yapıştırıcısı

### **3.3. Deneyin Sonlandırılması ve Doku Örneklerinin Alınması**

Deney süresinin sonunda 21. günde, ratlara tekrar ketamin hidroklorür ile anestezi uygulandı. Eski insizyon hattından girilerek katlar geçildi. Testislerin bazı ratlarda çevre dokulara yapışık olduğu izlendi. Varsa çevre yapışıklıklardan ayrılarak vaz deferens segmentleri çıkarıldı. Doku örnekleri elde edildikten sonra ratlar sakrifiye edildi. Vaz deferens doku örnekleri % 10 tamponlanmış nötral formaldehit içinde tespit edildi. Vaz deferens doku örnekleri Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda incelendi. Rutin doku takibinden geçirilerek parafin blokları hazırlanan dokulardan, 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ve bir bağ dokusu boyası olan Masson Trikrom (M&T) ile boyanarak materyalin hangi gruba bağlı olduğu bilinmeksizin bir patolog tarafından değerlendirildi. Kesitlerde vaz deferens yaralanmalarının etkinliğini araştırmak için, vaz deferenslerde luminal açıklık, inflamasyon derecesi, spermatik granüloma oluşumu değerlendirildi.

- Luminal açıklık, var (+), yok (-) olarak derecelendirilmiş,
- Spermatik granüloma oluşumu, var (+), yok (-) olarak derecelendirilmiş,
- İnflamasyon oluşumu, hafif, orta ve yoğun olarak derecelendirilmiştir.

### **3.4. İstatiksel Çalışma Metodu**

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS 16 bilgisayar programında analiz edildi. Gruplar arası farklılıklar Fisher kesin ki-kare testi ile incelenmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.5. Etik Kurul İzni**

Bu çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 09.03.2011 tarih ve 2011-09-09/03 sayılı toplantı kararıyla hayvan deneyi yerel etik kurul onayını almıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Mortalite

Ratlarda vaz deferens yaralanmalarının tamirinde, doku yapıştırıcısı siyanoakrilat kullanılmasının, anastomoz iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada vaz deferens yaralanmasının oluşturulması sırasında; anestezi komplikasyonuna ve cerrahiye bağlı denek ölümü olmadı.

### 4.2. Histopatolojik Bulgular

Tüm deneklerin vaz deferens örnekleri luminal açıklık, spermatik granüloma oluşumu ve inflamasyon derecesi açısından Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı patolog tarafından ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak değerlendirildi.

Vaz deferens yaralanmasının tamirinde etkinliği değerlendirmek için:

- Luminal açıklık, var (+), yok (-) olarak derecelendirilmiş,
- Spermatik granüloma oluşumu, var (+), yok (-) olarak derecelendirilmiş,
- İnflamasyon oluşumu, hafif, orta ve yoğun olarak derecelendirilmiştir.

#### 4.2.1. Anastomoz iyileşmesi sonrası lümen açıklığı

Histopatolojik inceleme ve yapılan istatistiksel analizler sonucu, grup 5'te lümen açıklığı bakımından diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P>0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Anastomoz iyileşmesi sonrası lümen açıklığı

LÜMEN AÇIKLIĞI					
FARELER	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5 *	GRUP 1	GRUP 2
1	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
2	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
3	-	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
4	-	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
5	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
6	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
7	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
8	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
9	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
10	-	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok

\*(  $P > 0.05$  )



#### 4.2.2. Anastomoz iyileşmesi sonrası inflamasyon derecesi

Histopatolojik inceleme ve yapılan istatistiksel analizler sonucu, grup 3 ve 4 ile kıyaslandığında, grup 5'te inflamasyon oluşumu anlamlı derecede daha az bulunmuştur ( $P < 0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Anastomoz iyileşmesi sonrası inflamasyon derecesi

İNFLAMASYON DERECEŚİ					
FARELER	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5 *	GRUP 1	GRUP 2
1	Yoğun	Orta	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
2	Hafif	Orta	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
3	Yoğun	Hafif	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
4	Yoğun	Orta	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
5	Hafif	Orta	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
6	Orta	Yoğun	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
7	Hafif	Hafif	Orta	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
8	Orta	Hafif	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
9	Yoğun	Hafif	Yoğun	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
10	Orta	Hafif	Hafif	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok

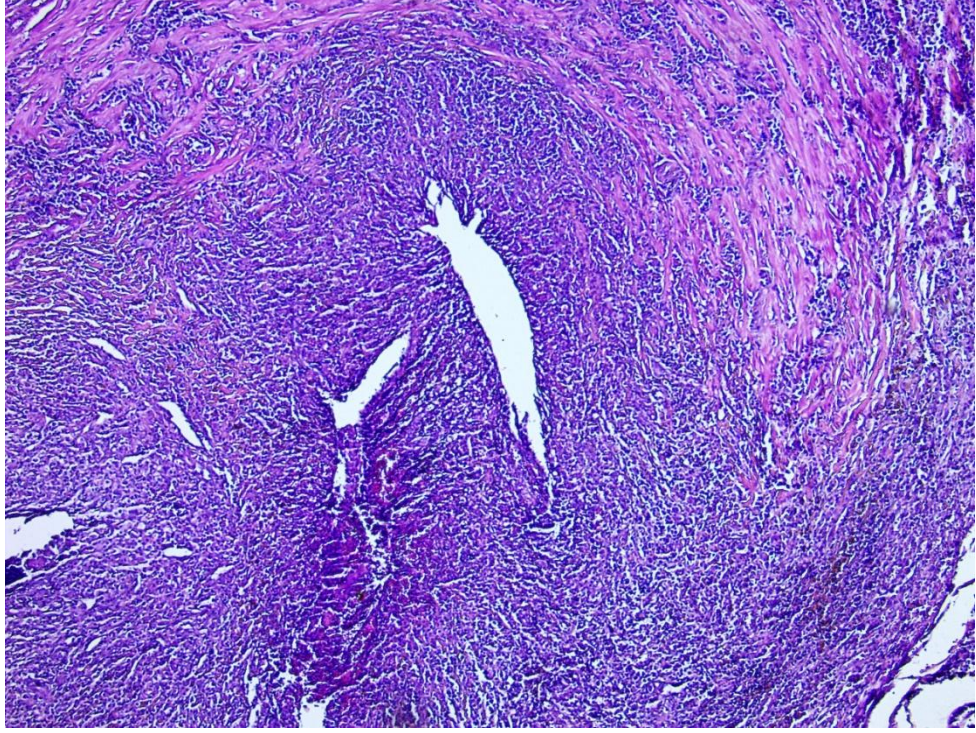
\* ( $P < 0.05$ )



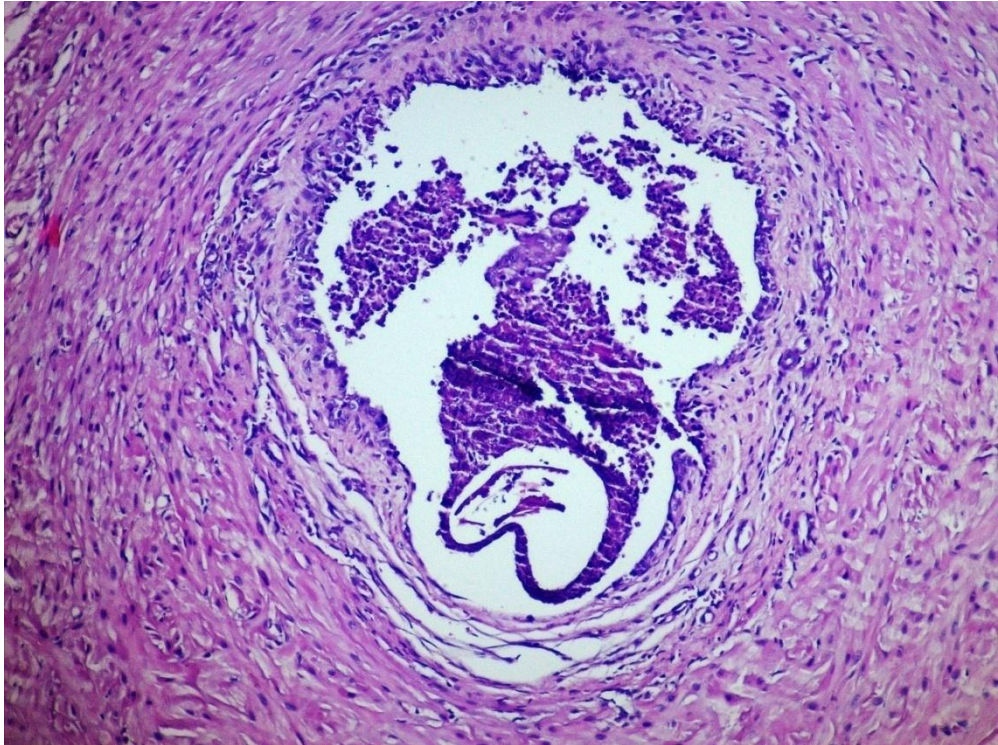
**Şekil 5.a.** Grup 1'de vaz deferensin görünümü (HE X100).



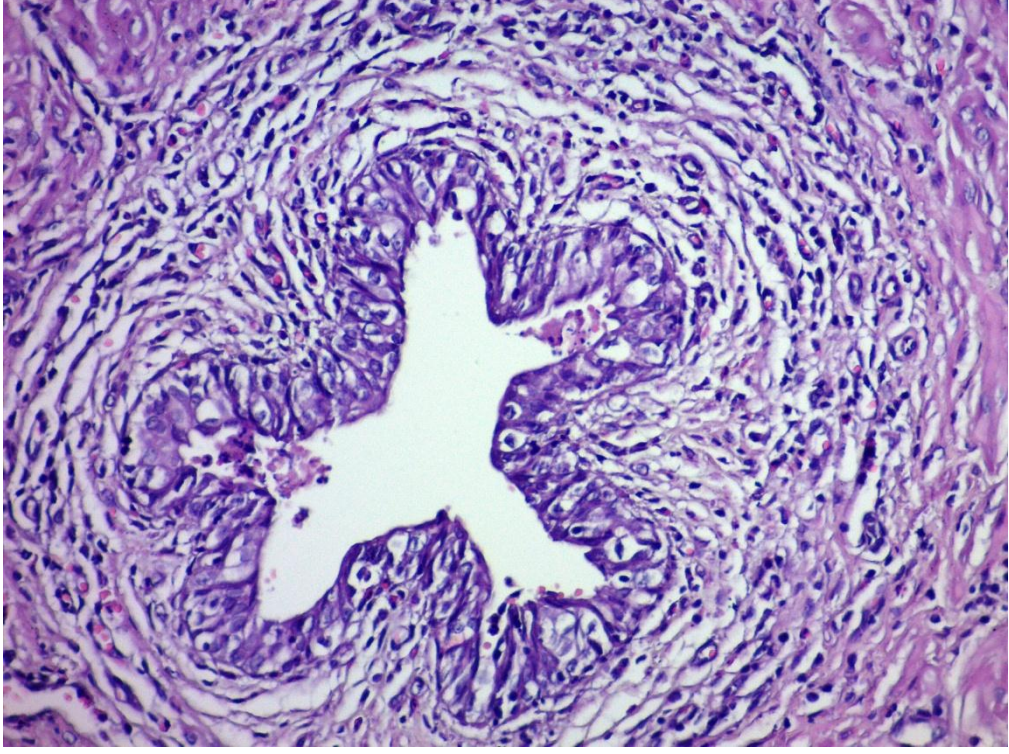
**Şekil 5.b.** Grup 2'de vaz deferensin görünümü (HE X100).



**Şekil 5.c.** Grup 3'te vaz deferensi infiltre eden yoğun inflamasyon ve kısmen luminal devamlılık izlenmekte (HE X100).



**Şekil 5.d.** Grup 4'te vaz deferens lümeninde orta derecede inflamasyon izlenmekte (HE X200).



**Şekil 5.e.** Grup 5'te vaz deferens etrafında hafif derecede inflamasyon izlenmekte (HE X400).

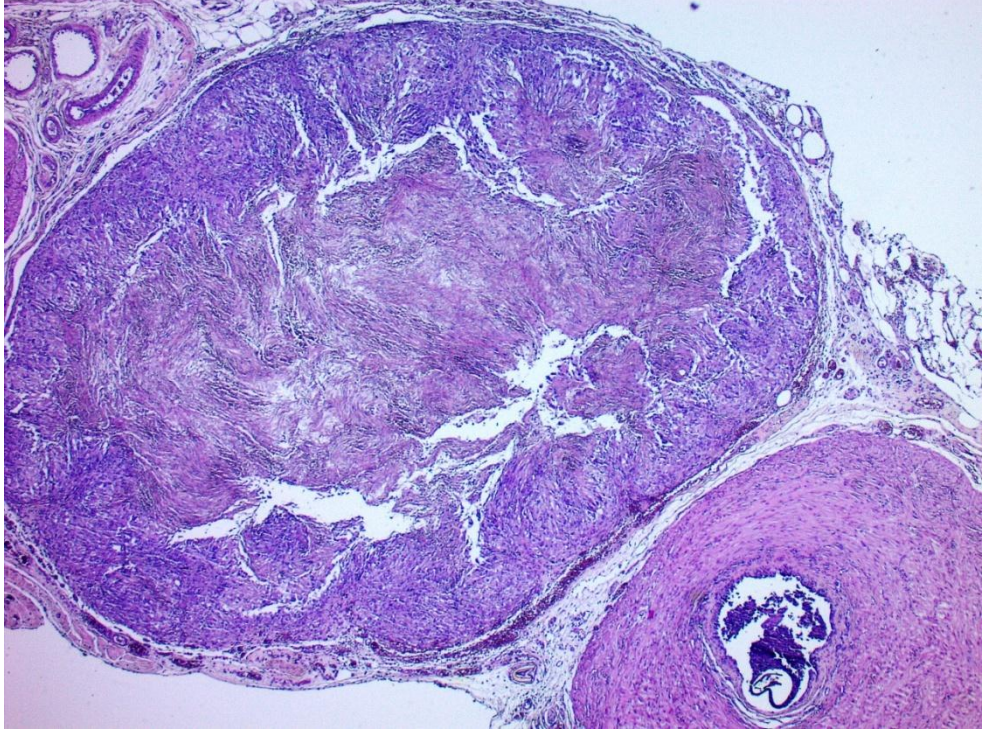
#### 4.2.3. Anastomoz iyileşmesi sonrası spermatik granuloma oluşması

Histopatolojik inceleme ve yapılan istatistiksel analizler sonucu, grup 3 ve 4 ile kıyaslandığında, grup 5'te spermatik granuloma oluşumu anlamlı derecede daha az bulunmuştur ( $P < 0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Anastomoz iyileşmesi sonrası spermatik granuloma oluşması

SPERMATİK GRANÜLOMA OLUŞUMU					
FARELER	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5 *	GRUP 1	GRUP 2
1	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
2	+	+	-	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
3	+	+	-	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
4	-	-	-	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
5	-	+	-	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
6	+	+	-	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
7	-	-	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
8	+	+	-	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
9	+	+	+	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok
10	+	+	-	Histopatolojik değişiklik yok	Histopatolojik değişiklik yok

\* ( $P < 0.05$ )



**Şekil 5.f.** Grup 3'te grubunda vaz deferens komşuluğunda spermatik granülom oluşumu (HE X100).

### **4.3. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü**

Anastomoz etkinliğini ölçmede en çok kullanılan parametrelerden biri de anastomoz patlama basıncıdır. Artan lümen içi basınca karşı vaz deferens duvarı direncinin ölçülmesidir. Lümen içine verilen gaz veya sıvı ile vaz deferens şişirilirken anastomozdan sızıntının olduğu anda manometreden ölçülen değer patlama basıncı olarak kaydedilir.

Anastomoz patlama basınçları mmHg olarak kaydedildi. Anastomozlu vaz deferens içerikleri dikkatlice temizlenerek, distal uçları klemp ile kapatılıp, proksimal uçlarına polietilen kateter yerleştirilerek vaz deferens uçları kateter üzerine yine 5/0 ipekle bağlandı. Kateter yerleştirilmiş vaz deferens segmentleri, serum fizyolojik ile dolu saydam kaba konarak sistemdeki basınç giderek yükseltildi.

Anastomozlar gözlenip anastomoz hizası veya yakınındaki bir bölgeden kabarcıklar çıktığında sistemdeki basınç patlama basıncı olarak kaydedildi. Değerler Student-T testi ile karşılaştırıldı.

Grup 5'te anastomoz patlama basıncı düzeyleri, grup 1 ve grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakta olup, grup 3 ve grup 4'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $P < 0.01$ ).

**Tablo 4:** Gruplara göre anastomoz patlama basıncı düzeyleri değerlendirmesi

	Grup 3	Grup 4	Grup 5 *	Grup 1	Grup 2
<b>Ortalama Patlama Basıncı ( mmHg )</b>	128,29	134,25	166,15	195,27	198,45
<b>SD</b>	35,88	30,62	45,95	51,22	50,44

*Student t test kullanıldı*

*\*( $P < 0.01$ )*

## 5. TARTIŞMA

İnguinoskrotal bölgede yer alan patolojiler çocuk cerrahlarının en sık karşılaştığı ve uğraştığı hastalık grubudur. Sadece inguinal herni onarımı çocuk cerrahisi kliniklerinde bir yıl içinde yapılan ameliyatların yaklaşık %30-50'sini oluşturur (32).

Vaz deferens yaralanmaları, inguinal bölge cerrahilerinin önemli komplikasyonlarından biridir. Cerrahi enstrümanlar ile vaz deferense yapılan aşırı diseksiyon, hastaların yaklaşık % 1'inde yaralanmalara neden olabilmekte hatta inkarsere herni onarımlarında vaz deferens yaralanmaları % 6-10 gibi oranlara yükselebilmektedir (2). Herni onarım yaşı azaldıkça, vaz deferens çapının küçülmesi ve aşırı hassas olması nedeniyle yaralanma riski artar. Herni keselerinin postoperatif patolojik değerlendirmelerinde, kese içerisinde %1,7 oranında vaz deferens görüldüğü bildirilmiştir (3).

Yapılan bir başka histopatolojik çalışmada, çocuk cerrahları tarafından yapılan ameliyatlarda vaz deferens yaralanma oranının 1494 erkek çocuk grubu içinde % 0.13 olduğunu göstermiştir (33). Steigman ve arkadaşlarının, 7314 erkek çocuğun fitik kesesi üzerinde yaptıkları bir başka histopatolojik çalışmada vaz deferens veya epididim içeren örneklerin oranı % 0,53 olarak bildirilmiştir (3). Miller ve arkadaşları; çocuk cerrahisi dışındaki branşlar tarafından yapılan herni onarımlarından sonra, herni keselerinin histopatolojik incelemesinde % 1,1 oranında vaz deferens veya epididim kalıntısı izlendiğini bu oranın çocuk cerrahları tarafından yapılan operasyonlarda % 0,2 olduğunu göstermişlerdir (34).

Literatürde, özellikle kontrasepsiyon amaçlı vazektomilerin düzeltilmesi ve tekrar fertilitate sağlamak amacıyla çeşitli vazovazostomi teknikleri tarif edilmiştir. Bu teknikler makroskopik ve mikroskopik vazovazostomi olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Mikroskopik vazovazostomi tekniklerinin lümen açıklığı ve infertilite oranları açısından diğerlerinden üstün olduğu kabul edilmektedir. 1977 yılında Owen ve Silber, öncülük ettikleri mikroskopik tekniklerle lümen açıklığı ve gebelik oranlarını sırasıyla % 85-90 ve % 50-60 olarak rapor etmişlerdir (43, 44). Bu sonuçlar mikrocerrahi vazovazostomi açısından umut verici olmuştur. Ancak, bu



oranların sağlanabilmesi için mikrocerrahi eğitimi ve özel mikrocerrahi ekipmanları gereklidir.

Çocuk yaş grubunda vaz deferens yaralanması rutin inguinal bölge cerrahisi sırasında beklenmedik bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde mikrocerrahi eğitilmiş cerrahlar bunun yanısıra gelişmiş mikrocerrahi alet ve ekipmanları her ameliyathanede mevcut değildir. Bu nedenle, özellikle çocuklarda karşılaşılabilecek vaz deferens yaralanmalarının tamiri için mikrocerrahiye alternatif bir yöntem tarif etmek gerekir.

İ. Özen ve arkadaşları, ratlarda deneysel olarak oluşturulan vaz deferens yaralanmalarının tamirinde hipodermal iğne yardımı ile yapılan vazovazostomi tekniğini, diğer 3 sütürlük yaklaşım tekniği ile yapılan vazovazostomi teknikleri ile karşılaştırmış ve operasyon süresi, lümen açıklığı, akışkanlık hızı, spermatik granüloma oluşumu ve inflamasyon açısından diğer konvansiyonel vazovazostomi tekniklerine göre anlamlı derecede üstün olduğunu bulmuştur. Özen ve arkadaşları yaptıkları bu çalışma ile mikrocerrahi deneyim ve ekipman gereksinimi olmadan yapılan hipodermal iğne ile vazovazostomi tekniğinin umut verici olduğunu göstermişlerdir (35).

Yapılan deneysel çalışmalar, vaz deferens yaralanmalarının tamirinde, hipodermal iğne tekniği kullanılması operasyon süresini kısalttığı, lümen açıklığı, akışkanlık hızı, spermatik granüloma oluşumu ve inflamasyon açısından vazovazostominin etkinliğini artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, vaz deferens yaralanmaları tamiri sonrası, anastomoz iyileşmesi sonuçlarını daha etkin hale getirecek ileri teknikleri araştıran bir çalışma planlandı. Bu çerçevede, deneysel olarak oluşturulan vaz deferens yaralanmalarının, hipodermal iğne tekniği ile birlikte siyanoakrilat kullanılarak onarımının sonuçları değerlendirildi.

Khai-linh V. ve ark. 2005 yılında üroloji servisinde 42 erkek hastaya 3 sütürlük vazovazostomi tekniği ve siyanoakrilat doku yapıştırıcısı ile vaz deferens tamiri yapmışlar ve lümen açıklığı, semen analizi parametreleri yönünden pozitif sonuçlar elde etmişlerdir (45).

Bijan M. Shekarriz ve ark. 2005 yılında 24 rat üzerinde siyanoakrilat doku yapıştırıcısı ile birlikte vazoepididimostomi uygulamasını araştırmış ve lümen

açıklığı ve spermatik granülom oluşumu açısından siyanoakrilat doku yapıştırıcısının etkin olduğunu bildirmişlerdir (46).

Bizim çalışmamızda, deneysel olarak oluşturulan vaz deferens yaralanmaları, hipodermal iğne tekniği ile birlikte siyanoakrilat kullanılarak onarıldı. Bu tekniğin anastomoz iyileşmesi üzerine etkinliğini araştırmak için, deney gruplarından elde edilen vaz deferenslerde luminal açıklık, inflamasyon derecesi, spermatik granülom oluşumu ve anastomoz patlama basınçları karşılaştırıldı. Çalışmada vaz deferens yaralanmasında hipodermal iğne tekniği ile vazovazostomi yapılan ve anastomoz üzerine siyanoakrilat doku yapıştırıcısı uygulanan grup 5, grup 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında, inflamasyon derecesi istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $P<0.05$ ) düşük bulunmuştur. Yine spermatik granuloma oluşma derecesi grup 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında grup 5'te istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $P<0.05$ ) düşük bulunmuş olup, bunlara karşın lümen açıklığı bakımından diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P>0.05$ ). Siyanoakrilat uygulanan grup 5'te anastomoz patlama basıncı düzeyleri, kontrol ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken grup 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $P<0.01$ ) bulunmuştur.

Çalışmamızda, vaz deferens yaralanmalarının tamirinde doku yapıştırıcısı olarak kullanılan siyanoakrilatın, hipodermal iğne tekniği ile birlikte uygulanmasının, hipodermal iğne ve konvansiyonel vazovazostomilere oranla etkinliği irdelendi. Vaz deferens yaralanmalarının tamirinde kullanılan doku yapıştırıcısı siyanoakrilatın, vazovazostominin başarısına istatistiksel açıdan anlamlı katkı sağladığı görülmüş ve bu veriler ışığında çalışmamızın literatüre katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada, günümüzde üzerinde deneysel çalışmaların devam ettiği siyanoakrilat maddesinin vaz deferens yaralanmalarının tamirine yardımcı etkileri değerlendirilmiştir.
2. Oluşturulan deneysel vaz deferens yaralanmasının tamirinde, çalışma içinde beklenen klinik ve histopatolojik değişiklikler oluşmuştur.
3. Vaz deferens yaralanması oluşturulan deneklerde, vaz deferens yaralanmasının tamirinde doku yapıştırıcısı siyanoakrilat kullanılmasının, inflamasyon derecesini azaltarak, anastomoz iyileşmesi üzerinde etkin olduğu bulunmuştur.
4. Vaz deferens yaralanması oluşturulan deneklerde, vaz deferens yaralanmasının tamirinde doku yapıştırıcısı siyanoakrilat kullanılmasının, spermatik granüloma oluşumunu azaltarak, anastomoz iyileşmesinde etkin olduğu bulunmuştur.
5. Vaz deferens yaralanması oluşturulan deneklerde, vaz deferens yaralanmasının tamirinde doku yapıştırıcısı siyanoakrilat kullanılması sonucu, anastomoz patlama basıncı değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, siyanoakrilat kullanımının, anastomoz sağlamlığını artırdığı bulunmuştur.
6. Vaz deferens yaralanması oluşturulan deneklerde, vaz deferens yaralanmasının tamirinde doku yapıştırıcısı siyanoakrilat kullanılmasının, lümen açıklığı bakımından diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
7. Siyanoakrilat doku yapıştırıcısının, anostomoz teknikleri ile birlikte kullanılmasının, anostomoz etkinliğini artırıcı etkilerinin olduğu ve başarılı sonuçlar verdiği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. A. Can Başaklar, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, 2006.
2. Baskin LS, Kogan BA (1999) Hydrocele/hernia. In: Gonzales ET, Bauer SB (eds) Pediatric urology practice. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia pp 649–653.
3. Steigman CK, Sotelo-Avila C, Weber TR (1999) The incidence of spermatic cord structures in inguinal hernia sacs from male children. Am J Surg Pathol 23: 880–885.
4. Mehmet Emin Şenocak, Klinik Pediatri, Çocuklarda İnguinal Herniler, 2002.
5. N. Sivrioğlu, S. İrkören, E. Ceylan, A. M. Sonel, E. Copçu 2-octyl-cyanoacrylate glue for fixation of STSG in genitourinary tissue defects due to Fournier gangrene: a preliminary trial, Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery.
6. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. Arch Ophthalmol 1983;101:958-60.
7. C. Bahadır Giray, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Dürdal Us Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çakır Güney GATA Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kenan Aras Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Bülteni 27: 154-163 1993.
8. Bruns TB, Robinson BS, Smith RJ, et al. A new tissue adhesive for laceration repair in children. J Pediatr 1998;132:1067-70.
9. Yıldız M, Demirbaş S, Akın M.L ve ark. Kolon anastomozunda siyanoakrilat uygulaması. Çağdaş Cerrahi Derg. 2002; 16(4): 208-212.
10. M. Murat Demirtaş, M.D. M. Nuri Karabulut, M. D. Rafet Günay, M. D. Bülent Ketenci, M. D. Murat A. Konuk, M. D. Murat Akçar, M. D. Sabri Dağsalı, M. D. Siyami Ersek Thoracic and Cardiyovasculer Surgery Center, İstanbul Türk Kardiyoloji Derneği, 1998 26: 358-361.
11. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Çeviren Başaklar AC, 9. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 2005.
12. Snell RS. The Abdominal Wall Clinical Anatomy. 3. Edition, Little Brown, Boston: 1986.

13. Williams PL, Warwick R. Splanchnology Gray's Anatomy. 36. Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980.
14. Redman JF. Anatomy of Genitourinary System. In Gillenwatwr J, Grayhack J, Howards S, Duckett J (eds), Adult and Pediatric Urology, 4. Baskı, Mosby-Year Book, St Louis, 1987.
15. Richard L. Dark, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell, Gray's Anatomy for students Çeviren Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007.
16. Kayalı H. Özel Histoloji. İstanbul Üniversitesi Film Merkezi, 1989.
17. Engin A. Yara iyileşmesi. Temel Cerrahi; Sayek İ. Güneş kitabevi Ankara 3. baskı 2004; 320-328.
18. R. A. Hatz. Wound healing and wound management. Berlin Heidelberg: Springer-verlag. 1994.
19. Cohen IK, Robert F, Dorne R, Isaac L, Graham MF. Yara bakımı ve yara iyileşmesi. Schwartz cerrahinin ilkeleri 7. baskı Mc Graw Hill Health professions division Antıp AŞ. 1999: 269-296.
20. Hemdon ON, Hayward PG, Rutan RL, Barrow RE: Growth hormones and factors in surgical patients; Cameron JL (ed): Advance in Surgery. St Louis, Mosby Year Book, 1992, VoI25,65-93.
21. Kingnorth A, Slavin J. Peptide growth factors and wound healing. Br J Surg 1991; 78: 1286-1290.
22. Mast Ba: The skin; Cohen IK, Oiegelmann RF, Lindblad WJ: Wound Healing Biochemical & Clinical Aspects. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992, 1st Ed, 344-355.
23. Stevenson TR, Mathes SJ: Wound healing; Miller TA, Rowlands BJ: Physiologic Basis on Modern Surgical Care. St Lois, CV Mosby, 1988; 1010-1013. 24. Hennessey PJ, Ford EG, Black T, Andrassy RJ. Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. JPediatrSurg 1990; 25: 75-78.

25. Hampel, N. L., Jonshon, R. G., Pijanowski, G. J.; Effects of isobutyl-2-cyanoacrilate on skin healing, *The Compendium European Edition*,1(1): 23-27, 1991.
26. Barthelemy C, Audigier JC, Fraisse H. A non-tumoral esophagobronchial fistula managed by isobutyl-2-cyanoacrylate. *Endoscop* 1983; 15: 357.
27. Dutton J, Yates PO. Study of the effects of a plastic adhesive, methyl-2-cyanoacrylate monomer (M2C-1) in variose tissues. *J Neurosurg.* 1966; 24: 876.
28. Glass BA, Albert HM Suturless bronchial stump closure in an experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 49: 194.
29. Singer AJ, Quinn JV, Clark RE, Hollander JE. Closure of lacerations and incisions with octylcyanoacrylate: A multicenter randomized controlled trial. *Surgery* 2002;131:270-6.
30. Blum GN, Nolte NA, Robertson P. In vitro determinationvof the antimicrobial properties of two cyanoacrylate preparations. *J Dent Res* 1975;54: 500-3.
31. Percutaneous treatment of simple renal cysts with n-butyl cyanoacrylate and iodized oil. T. Baysal, A. Soylu. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15:148-152.
32. Lloyd DA, Rintala RJ. Inguinal hernia and hydrocel. In O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld, et al (editors) , *PediatricSurgery.* 5 th ed. St. Louis, MO: Mosby Year – Book 1998: 1071-86.
33. Partrick DA, Bensard DD, Karrer FM, Ruyle SZ (1998) Is routine pathological evaluation of pediatric hernia sacs justified *J Pediatr Surg* 33: 1090–1092.
34. Miller GG, McDonald SE, Milbrandt K, Chibbar R (2003) Routine pathological evaluation of tissue from inguinal hernias in children is unnecessary. *Can J Surg* 46: 117–119.
35. İ. Ozen, B. Bagbanci, A. Demirtola, R. Karabulut, O Ozen, B. Demirogullari, Z. Turkyilmaz, K. Sonmez, A. C. Basaklar, N. Kale, A novel technique for vas deferens transection repairs *Pediatr Surg Int* (2006) 22: 815–819 DOI 10. 1007 / s00383-006-1734-4.
36. Sharma A, Kaur R, Kumar S, Gupta P, Pandav S, Patnaik B, Gupta A. Fibrin glue versus N-Butyl-2- cyanoacrylate in corneal perforations.

37. Khadem J, Truong T, Ernest JT. Photodynamic biologic tissue glue. *Cornea* 1994; 13(5): 406-10.
38. Webster RG Jr et al. The use of adhesive for the closure of corneal perforations. *Arch Ophthalmol* 1968;80: 625-6.
39. Rao VR, Mandalam KR, Gupta AK, Kumar S. Dissolution of isobutyl-2-cyanoakrylate on long time follow up. *AJNR* 1989; 10: 135-7.
40. Tseng YC, Hyon SH, Ikeda Y. Modification of synthesis and investigation of properties for butyl-2-cyanoacrylate. *Biomaterials* 1990; 11: 73-6.
41. Redl H., Schlag G.: Properties of different tissue sealants with special emphasis on fibrinogen-based preparations, In:Schlag G., Redl H.: *Fibrin Sealant in Operative Medicine Traumatology and Orthopaedics*; 7; Springer-Verlag Berlin; Heidelberg; 27-38; 1986.
42. Toriumu DM, Raslan WF, Freidman M, Tardy ME. histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. Acomparative study. *Arch otolaryngeal Head NeckSurg* 1990; 11a: 546-7.
43. Owen ER (2002) Microsurgical vasovasostomy: a reliable vasectomy reversal. 1977. *J Urol* 167:1205.
44. Silber SJ (1977) Perfect anatomical reconstruction of the vas deferens with a new microscopic surgical technique. *Fertil Steril* 28:72–77.
45. Khai-linh V. HO. Matthew N. Witte Erin T. Bird, Samuel Hakım From the Department of Surgery, Urology Service, Keesler Medical Center, Biloxi, Mississippi (K-LVH, SH), Reynolds Army Community Hospital, Lawton, Oklahoma (MNW), and Division of Urology, Scott and White Hospital, Texas A&M University System Health Science Center, Temple, Texas (ETB), 2005.
46. Bijan M. Shekarriz, Anthony J. Jr Thomas, Edmund Sabanegh, Anatoly Kononov, Howard S. Levin From the Department of Urology, Plastic Surgery and Anatomic Pathology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, 2005.
47. Yıldızhan A, Yiyit N, Candaş FH, Görür R, Işıtmangil T. Siyanoakrilat'ın bronş kapamadaki etkinliğinin bir hayvan modelinde saptanması. *Gülhane Tıp Derg/Gulhane Med J* 2012; doi: 10. 5455 /gulhane.14422.

48. Ulusal Travma Dergisi Posttravmatik Beyin Omurilik Fistüllerine Yaklaşım, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı Nisan 1999.
49. Sönmez B, Ü Beden, B Karakuzu ve D Erkan. Fungusa bağlı delinmiş kornea ülserinin siyanoakrilat doku yapıştırıcısı ile tedavisi. MN Oftalmoloji Dergisi (2008). 15: 57-59.
50. Aydın Sağlıyan, Cihan Günay, Mehmet Cengiz Han, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, İhsan Yaman Fırat Üniversitesi Sivrice Meslek Yüksekokulu Elazığ, F.Ü.Sağ. Bil. Vet.Derg. 2010; 24 (2): 63 – 69.
51. Transarterial embolization for renal arterial bleeding. E. Mavili, H. Dönmez, N. Özcan, M. Sipahioğlu, A. Demirtaş. Diagn Interv Radiol 2009; 15: 143-147.



## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**Zonguldak Karaelmas Üniversitesi**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**

**TOPLANTI TARİHİ** : 09/03/2011

**TOPLANTI NO** : 2011/01

- 9- Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-09-09/03 Protokol nolu "Sıçanlarda Vas Deferens Yaralanmalarının Tamirinde, Siyanoakrilat Kullanılmasının, Anastomoz İyileşmesi Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının ZKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

**ASLI GİBİDİR**

**Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı**