

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

SPERMATİK DAMARLARIN LİGASYONUNDAN ÖNCE  
L-NAME VE PENTOKSİFİLLİN VERİLMESİNİN  
FOWLER-STEPHENS YÖNTEMİNDE UZUN DÖNEM TESTİKÜLER  
FONKSİYONA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr Ömer YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr Abdülkadir GENÇ

Manisa, 2004

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince üstün hayat görüşleri, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime büyük katkıda bulunan tez danışmanım Doç Dr Abdülkadir GENÇ ve anabilim dalı başkanı Prof Dr Erol MİR başta olmak üzere tüm anabilim dalımız öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum çalışma arkadaşlarım ve tezimde emeği geçen üniversitemiz Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dalları'na teşekkür ederim.

**Dr Ömer YILMAZ**

## İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	2
	1. İnsidans	2
	2. Sınıflandırma	2
	3. Tanı	4
	4. Kriptorşidizmin Komplikasyonları	5
	5. Tedavi	6
	1-1. Hormonal Tedavi	6
	1-2. Cerrahi Tedavi	7
	1-3. Cerrahinin Komplikasyonları	10
	6. Fowler-Stephens Manevrası	11
	7. Testiste NO (Nitrik Oksit) ve NOS (Nitrik Oksit Sentaz)	15
	8. NO Seviyesinin Azaltılması	16
	9. Pentoksifilin	16
	10. İnhibin B	17
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	18
IV.	BULGULAR	21
V.	TARTIŞMA	26
VI.	SONUÇ VE ÖNERİLER	30
VII.	ÖZET	31
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	32
IX.	KAYNAKLAR	33

## I. GİRİŞ

İntraabdominal yerleşimli testis olgularının cerrahi tedavisindeki seçeneklerden birisi de Fowler-Stephens operasyonudur. Testisin indirilmesinde vas deferensten çok testiküler arterin engeli ile karşılaşılması nedeniyle bu arterin kesilmesinin testisin inmesini kolaylaştırdığı, testisin deferensiyel ve bazı kremasterik dallardan gelen anastomozlar ile kanlanmaya devam ettiği bildirilmektedir. Günümüzde bu operasyon laparoskopik olarak iki seansta uygulanmakta ve sonuçları başarılıdır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Ancak özellikle deneysel çalışmalar bunun aksine görüşler bildirmektedir (8, 9, 10, 11).

Testis torsiyonu ve Fowler-Stephens manevrasının deneysel modellerinde antienflamatuvar ve vazodilatatör etkili ilaçlar, testiste iskemi reperfüzyon hasarını engelleyen kimyasallar ve anjiogenik faktörler gibi değişik maddeler testis kanlanmasını artırmaya yönelik olarak denenmiştir. Bu çalışmalar incelendiğinde testis kanlanmasının başarı ile artırıldığı iddia edilmesine rağmen negatif bildirimlerin de olması nedeniyle tam bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. Bunun da başlıca nedeni NO'in dokuda farklı konsantrasyonlarda etkisinin değişmesine bağlı olabilir (12).

Testis kanlanmasını artırmaya yönelik deneysel çalışmalar genellikle kısa dönem etki üzerine yoğunlaşmaktadır. Çalışmamızda Fowler-Stephens manevrası öncesi pentoksifillin ve L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) uygulamasının uzun dönem testis fonksiyonlarına olan etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla testisteki sertoli hücreleri ile direk ilişkili bulunan ve spermatogenetik aktivitenin kandaki göstergesi olarak kullanılan serum İnhibin B düzeyi ölçümleri yapılmıştır.

## II.GENEL BİLGİLER

İnmemiş testis pediatrik ürolojinin en sık görülen cerrahi problemlerinden birisidir. Etiyolojisinde hala daha karanlık noktalar olan bu hastalığın testisin intraabdominal yerleşimli olduğu olgularda operasyon seçiminde de tam bir birliktelik söz konusu değildir. İnguinal orşidopeksi palpe edilebilen inmemiş testis olgularında bugün standart haline gelmiştir. Ancak palpe edilemeyen testisli olgularda operasyon yelpazesi daha geniştir ve Fowler-Stephens manevrası daha popüler görünmektedir.

### II.1. İnsidans

Literatürde insidans ile ilgili yapılan ilk çalışma 1960 yılında Scorer'e aittir (13). Yenidoğan döneminde %4.3 olarak bulunmuştur. Bir yaşta bu oran 0.96 ya düşmektedir. ABD'de ise bir yaşta %1 (14), İngiltere'de %1.58 (15) olarak bulunmuştur. İngiltere ve İskoçya'da son 20 yılda orşidopeksi oranı ikiye katlanmıştır. Kriptorşidizm insidansı ve orşidopeksi sıklığı arasındaki bu fark bazı orşidopeksilerin gereksiz olarak yapıldığını göstermesine rağmen, inmemiş testis insidansındaki gerçek bir artışı da göstermektedir (16).

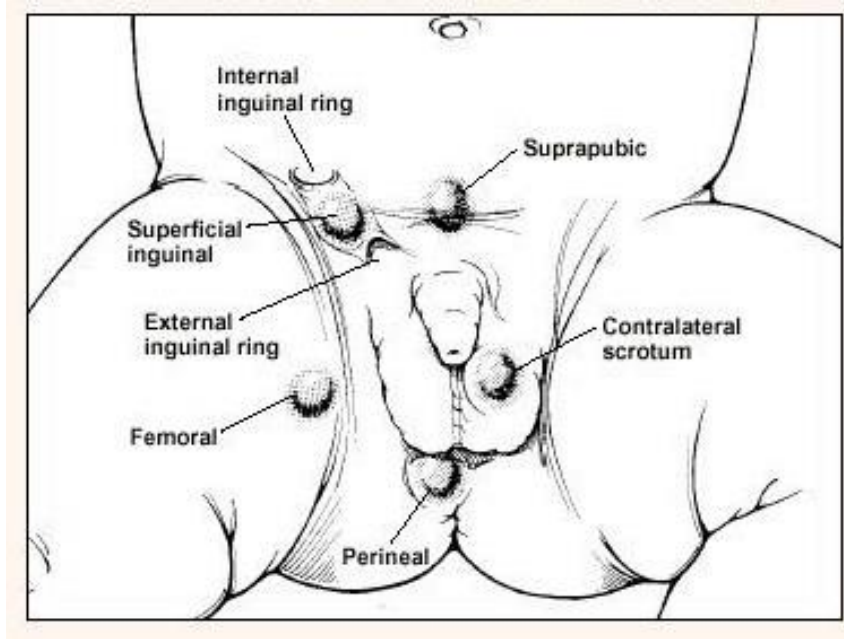
Prematürelere insidans belirgin olarak daha yüksektir. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olanlarda kriptorşidizm insidansı %60-70 e ulaşmaktadır. Bu yüksek insidansın olası nedeni normal inişin genellikle 35. haftada tamamlanmasıdır. Prematüre inmemiş testisleri çoğunlukla doğum sonrası inmeye devam etmektedir ve beklenen doğum tarihlerinden 12 hafta sonra muayene edildiklerinde insidans normal seviyeye inmektedir (15).

### II.2. Sınıflandırma

İnmemiş testisin bilimsel adlandırılmasındaki değişiklikler, sınıflandırılmasında bir belirsizliğe yol açmaktadır. Yerleştiği pozisyona göre ektopik ve normal iniş yolundaki duraklamalar olarak ikiye ayrılabilir. En açık

ve kullanımı en kolay sınıflandırma ise palpe edilebilen ve palpe edilemeyen şeklindedir ve alt tipler tablo 1’de sunulmuştur.

Gerçek inmemiş testis normal iniş yolağının herhangi bir yerinde kalabilir. Ektopik testis yerleşim yerleri Resim 1’de açıkça görülebilmektedir. Retraktif testis skrotumun dışına testisin geçici retraksiyonudur ve kremaster kasının kontraksiyonu ile oluşan normal bir reflektir. Bununla birlikte kazanılmış bir iniş bozukluğu olduğunu düşünenler de bulunmaktadır (18). Asendan (çıkan) testis retraktif testisin yeni tanımlanan bir çeşididir. Sıklıkla doğumdan sonra



Resim 1. İnmemiş testiste testisin olası yerleşim yerleri

Palpe edilebilen	Palpe edilemeyen
Gerçek inmemiş testis	Kanaliküler
Ektopik	İntraabdominal
Retraktif	Vanishing testis
Asendan (çıkan)	Agenezi
İatrojenik	Atrofi
	Gelişmekte olan

Tablo 1. İnmemiş Testisin Sınıflandırılması (5\*)

(\* Adı geçen referanstan modifiye edilmiştir.)

ilk 3 aydaki skrotuma gecikmiş iniş ile bağlantılıdır. Kazanılmış kriptorşidizm vücudun büyümesi oranında spermatik kordun uzamasındaki bozukluğa sekonder gibi görünmektedir. Bu olay serebral palsisi olan çocuklarda kesinlikle gerçektir ve ciddi spastik diplejisi olan çocuklarda postpubertal kazanılmış kriptorşidizm oranı %50 dir (15). İatrojenik testis, inguinal cerrahi sonrası testisin normal lokalizasyonuna çekilmemesine bağlıdır (14).

Palpe edilemeyen testis intraabdominal yerleşimli, prenatal torsiyon sonucu atrofiye gitmiş yada agenezik olabilir. İntraabdominal testis genellikle internal inguinal halkanın birkaç santimetre uzakta yerleşmiştir. Nadiren de olsa inguinal kanal içinde uzanan testis üzerindeki kas dokusundan dolayı palpe edilemeyebilir. Bazı gonadlar inguinal kanalda sıkışabilir ve eksternal inguinal halkada palpe edilebilir ve bunlara da gelişmekte olan testis denir (14, 15).

### **II.3. Tanı**

Dikkatli bir öykü ve fizik muayene sonucunda, inmemiş testis ile retraktil ve asendan testisin ayırıcı tanısı rahatlıkla yapılabilmektedir. Muayene ılık bir odada ve çocuk rahatken yapılmalıdır. İnspeksiyon ile kasıkta inmemiş testise ait şişlik görülebilir. Ayrıca skrotal hipoplazi varlığı inmemiş testisi destekleyen bir bulgudur. İlk 3 ay içinde kremaster refleksi olmadığından skrotumda testis görülmemesi tanı koydurmaktadır. bu süre zarfında normal lokalizasyonuna inen testisler ileride asendan (çıkan) testis yönünden dikkatle izlenmelidir.

Fizik muayene sırasında retraktil testisin ayırt edilmesinde şu kriterle kullanılmaktadır: a-) testis zorlanmadan skrotum tabanına indirilebilmelidir, b-) ani retraksiyon olmaksızın skrotum tabanında kalabilmelidir, c-) testis boyutları normal olmalıdır, d-) öyküde testisin spontan skrotumda durabildiği bir sürecin varlığı (3). Muayene ile olası lokalizasyonlarında saptanamadığında ektopik testis yönünden araştırılmalıdır. Gerçek palpe edilemeyen testis son derece nadirdir ve %5-28 oranında bildirilmektedir (19, 20). Bunun da %45 i intraabdominaldir.

Palpe edilemeyen testis için yapılan körlemesine kasık eksplorasyonu genellikle başarısızdır. İnmemiş testisin pozisyonunu belirlemek için pek çok görüntüleme tekniği önerilmiştir (21); abdominal ve inguinal ultrasonografi, CT, MRI, spermatik venografi ve arteriografi. Laparoskopi intraabdominal testisin pozisyonunu tanımlamada ve sekonder atrofi olasılığını dışlamada kullanılmaktadır. Laparoskopi iki aşamalı Fowler-Stephens operasyonunda testiküler damarların ligasyonunda da faydalı olmuştur.

#### **II.4. Kriptorşidizmin Komplikasyonları**

Skrotal testis çevresindeki pampiniform pleksus, skrotal pigmentasyon ve subkutan yağ dokusunun olmaması, kremaster ve dartos kası gibi etkenler sayesinde daha düşük ısıda tutulmaktadır. İnsanda testis skrotumda 33 °C de, inguinal bölgede 34-35 °C, intraabdominal 37 °C de tutulur (22). Testisin fizyolojisi düşük sıcaklığa iyi adapte olmuştur ve çevre ısısının yüksek olması nedeniyle progresif dejenerasyona gitmektedir.

İn utero hCG ile testosteronun yetersiz stimülasyonunun inmemiş testis patogenezi katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Hem testosteron hem de LH'nın plazma seviyeleri kriptorşid infantlarda doğumdan sonra 1-4 ayda azalmaktadır (23). Bilateral kriptorşidizmi olan infantlarda androjen seviyelerinin bozuk olabilmesine rağmen orşidopeksi sırasında alınan testiküler biyopsi örnekleri ve skrotal cilt fibroblastlarında androjen reseptör seviyeleri normaldir. Kriptorşidizimli çocuklarda müllerian inhibiting substance (MIS) seviyelerindeki postnatal yükselme de inhibe olmuştur (15).

Kriptorşidizmde germ hücre eksikliğinin konjenital olduğu kabul edilmekteydi. Bununla birlikte testis histolojisinin başlangıçta normal olduğu daha sonra yaşla beraber progresif olarak azaldığı görüldü. 5 yaşından sonra testis makroskopik olarak küçük ve yumuşak bir hal almaktadır. Testiküler biyopsi örneklerinde 3 yaşında ki olguların her birinde tübül içindeki spermatogonia sayısında düşüş ve seminifer tübüllerin normal genişlemesinde yetersizlik olmaktadır (24). İki yılın sonunda inmemiş testislilerin yaklaşık %40 ında germ hücrelerinin tamamında kayıp olduğu da gösterilmiştir. Bir yaştan küçük olguların sadece %1 inde tüm germ hücrelerin



eksikliği olması nedeniyle inmemiş testisli olgularda germ hücre yetersizliğinin sekonder olduğuna karar verilmiştir (15).

İnmemişli testisli olgularda fertilité ile ilgili çalışmalara bakıldığında hem hayvanlarda, hem de insanlarda tek taraflı inmemiş testiste üreme oranında azalma yoktur. Ancak bilateral kriptorşidizmde fertilité belirgin olarak düşüktür (15). Cerrahinin zamanı ile fertilité oranlarının karşılaştırılmasına yönelik veriler ise yeterli değildir.

Günümüzde kriptorşidizm öyküsü olan olgularda testis tümörü riskinin normale göre 5-10 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Orşidopeksi bu riski azaltmamakta ancak testis tümörü tanısını kolaylaştırmaktadır. İntraabdominal testisi olan olgularda risk daha fazladır ve en sık seminom görülmektedir (14). Orşidopeksi yapılanlarda ise ilk lokalizasyonu ne olursa olsun nonseminomatöz germ hücreli tümörler daha sık ortaya çıkmaktadır (25, 26).

İnmemiş testiste beraberinde inguinal herni sık bulunmaktadır. Acil onarım gerektirir ve bir çok cerrah herni onarımı ile orşidopeksiyi aynı anda yapmaktadır. Süperfisyal inguinal pošta yerleşmiş olan testisin mobilitesindeki yükseklik nedeniyle torsiyon riski normalden daha fazladır. Ayrıca travmaya bir parça daha açık gözükmektedir. İnmemiş testiste travmanın en sık nedeni serebral palsili çocuklarda tekerlekli sandalye kayışının yaptığı basıdır. Bir diğer inmemiş testis komplikasyonu epididim-testis füzyon anomalisidir. Testisin yerleşim yeri yükseldikçe bu anomali riski artmaktadır (15).

## **II.5. Tedavi**

### **II.5.1. Hormonal Tedavi**

Hormon tedavisi hipotalamik pituiter-gonadal aksın yetersizliği prensibine dayanmaktadır. Tedavide testosteron, human corionik gonadotropin (hCG) ve luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) ile denenmiştir. Direkt androjen tedavisi puberte prekoks oluşturması nedeniyle yıllar önce terk edilmiştir. Son yıllarda ise LHRH öne çıkmaya başlamıştır. 4 yaşından daha büyük çocuklarda, skrotal girişin yanında bulunan bilateral inmemiş testislerde ve retraktıl testislerde hCG en çok tercih edilen yöntemdir. Bu

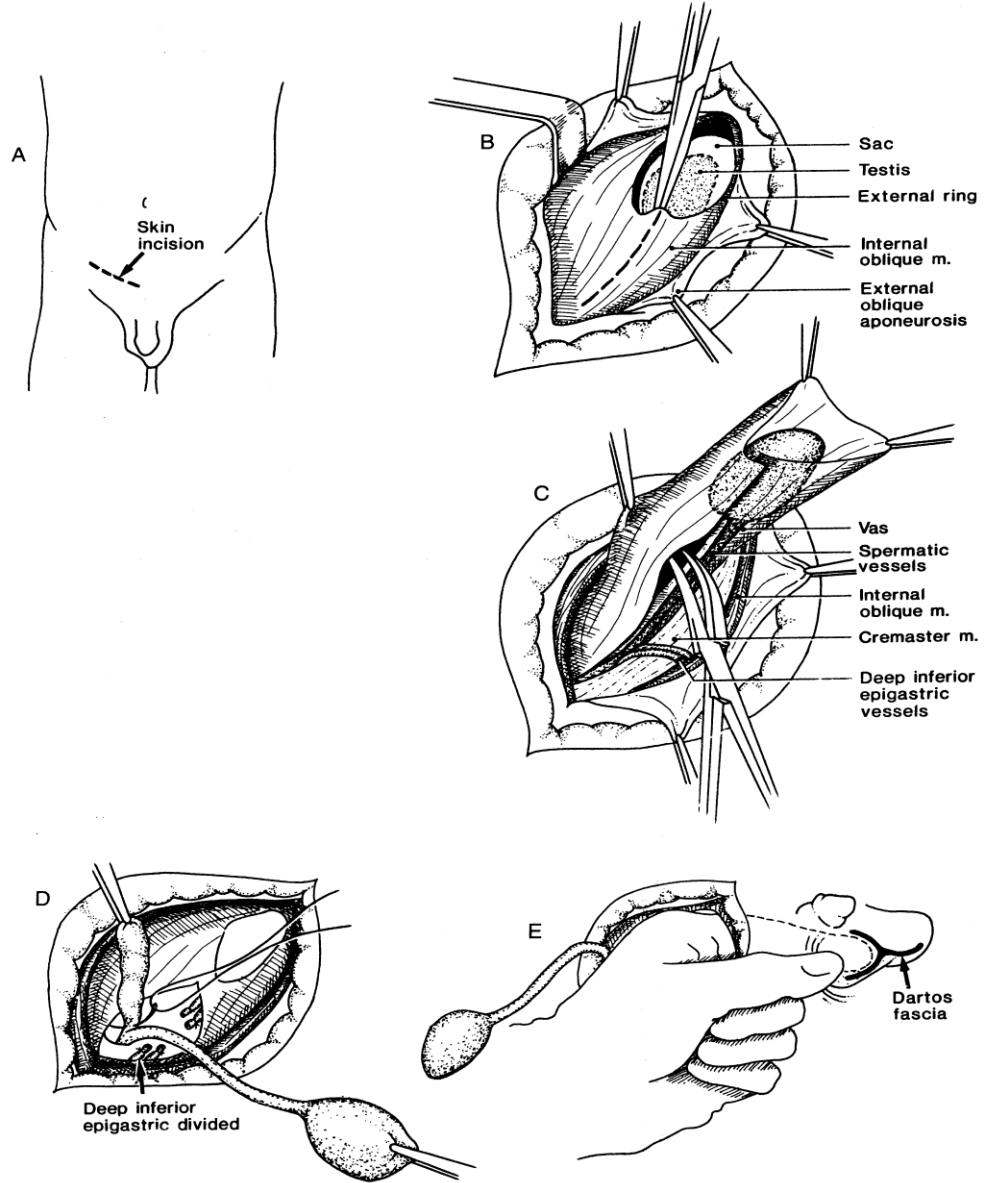
anomalinin en sık görülen şekli olan süperfisyel inguinal poştaki testislerde çok düşük başarı oranı vardır. hCG 3-4 hafta boyunca haftada iki defa intramuskuler olarak 100 IU/kg, LHRH 3-4 hafta için günde 6 defa her burun deliğine 100 mg nazal sprey şeklinde uygulanmaktadır.

### **II.5.2. Cerrahi Tedavi**

Kriptorşidizmin tedavisi yüksek ısı nedeniyle testislerde oluşan sekonder dejenerasyonu önlemek için erken girişimdir (15). İlk 6-12 ayda erken germ hücre dejenerasyonunu, ikinci yaş içinde ultrastrüktürel elektron mikroskopik değişiklikleri, üçüncü ve dördüncü yaş içinde ışık mikroskopisi değişiklikleri ve okul çağında makroskopik atrofiyi gösteren çalışmalar inmemiş testiste doğum sonrası progresif dejenerasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır. Erken cerrahinin insanlarda bu dejenerasyonu önlediği daha kanıtlanmamış olmasına rağmen, tüm hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33). Testisteki hasarın ilk bulguları 6. ay civarında tanımlanması (34, 35, 36) nedeniyle cerrahinin 6-24. aylar arasında yapılması önerilmektedir (15). Pediatrik cerrahi merkezlerinde ikinci altı ayda yapılması uygun olabilir ancak küçük çocuklarda daha az deneyimi olan merkezlerde cerrahinin 18 ayla 2 yaş arasında yapılması daha güvenlidir. Superior inguinal poş veya kanal içinde yerleşik testisi olan olgularda operasyon inguinal orşidopeksidir (Resim 2A, B). Başarı oranı %95 olarak bildirilmektedir (8).

İnsizyon inguinal hernide olduğu gibidir, ancak laterale doğru bir miktar genişletilir (A). Eksternal oblik aponevroz longitudinal olarak kesilir (B). Süperfisyel inguinal poştaki testis bulunur ve insizyondan doğurtulur (C). Kord üzerindeki kremaster lifleri aralanarak prosesus vajinalis bulunur. Kord ve elemanların ayrılır. Kese inguinal hernide olduğu bağlanır. İç delik ağzından retroperitoneal boşlukta yapılan diseksiyon ekstra uzunluk sağlar (D). İşaret parmağı insizyondan skrotuma doğru geçirilerek testise yol ve skrotum içinde dartos poşu oluşturulmasını sağlar (E). Daha sonra skrotuma transvers insizyon yapılır. Skrotumda testis için subkutanöz poş hazırlanır (F, G). İnce bir klemp bu poştan sokulur ve testis gubernakulumdan tutularak skrotumdaki insizyondan doğurtulur (H, I). Dartos fasyası testis ve kord

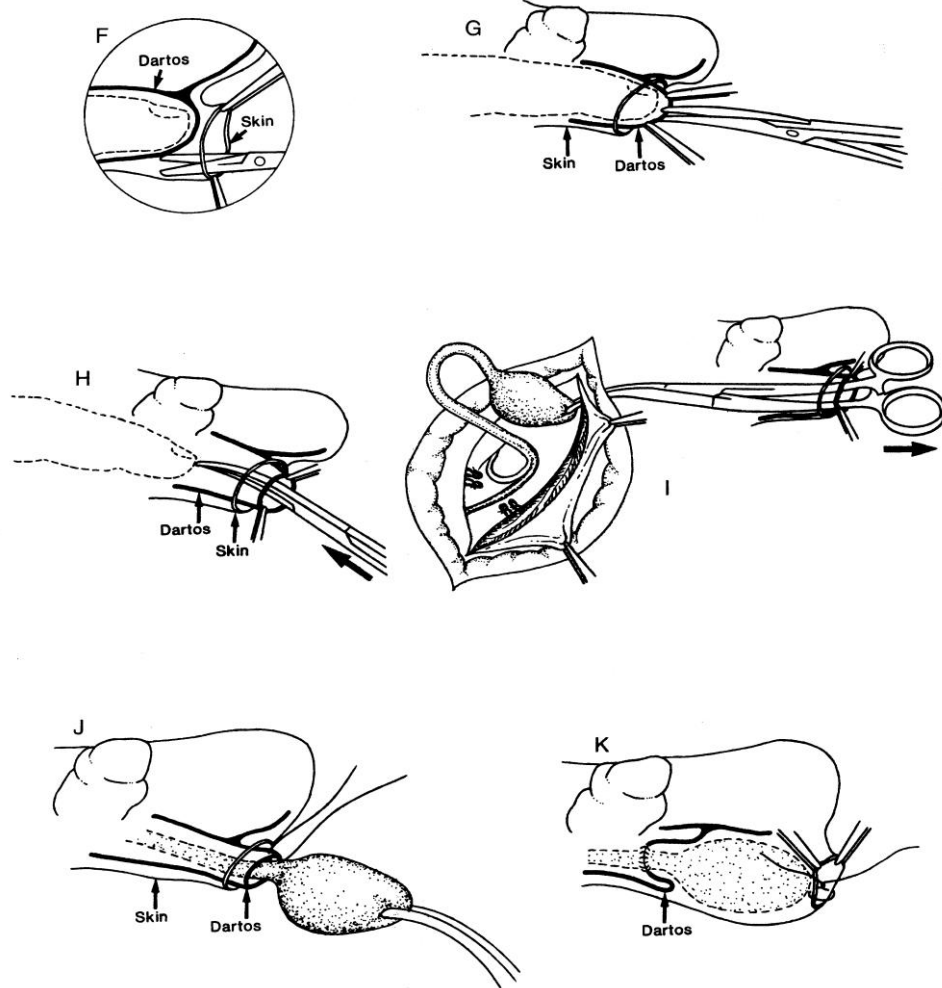
yapıları gergin olmayacak şekilde daraltılır (J). Testis cilt altındaki poşa yerleştirilerek cilt kapatılır (K).



Resim 2A. Klasik orşidopeksi operasyonu (25)

Testis inguinal kanal veya batin içinde yerleşik ise ve spermatic kord skrotuma kadar inişe elverişli değilse cerrahın önünde bazı seçenekler bulunmaktadır. Eğer yeterli teknik destek ve tecrübe varsa testiküler damarlar kesilerek inferior epigastrik arter ve vene mikrovasküler anastomoz yapılabilir. Bu teknik yüksek tecrübe ve operatif mikroskop gerektirdiğinden sıklıkla kullanılmamaktadır. Bu durumda daha sık uygulanan teknik ilk

operasyonda testisin diseksiyon sonrası indirilebildiği en son noktada kasık kanalına suture edilmesi ve 6-12 ay sonra ikinci bir operasyonla skrotuma indirilmesidir (15). Bu operasyonun başarı oranı %70-90 arasında bildirilmektedir (38).



*Resim 2B. Klasik orşidopeksi operasyonu (37)*

Kazanılmış iniş bozukluğu olan olgularda kısmen uygun olan transskrotal alternatif yaklaşım Bianchi ve Squire tarafından tanımlanmıştır (39). Skrotum boynuna transvers insizyon yapılır. Tunika vaginalis insizyondan doğurtulur. Spermatik kordun çevresindeki bağ doku yapışıklıkları kesilir ve kord açığa çıkarılır. Processus vaginalis görülürse çıkarılır. Daha sonra testis skrotuma yerleştirilir ve boynu daraltılır. Testis skrotal septuma da suture edilir.

### II.5.3. Cerrahinin Komplikasyonları

Deneyimli ellerde orşidopeksi sonrası komplikasyon riski %5 ten daha azdır. Sırası ile komplikasyonlar:

- Testisin skrotuma inişinde yetersizlik
- Testisin sekonder atrofi
- Testisin skrotumdan dışarı retraksiyonu
- Vas deferens oklüzyonu
- Kanama ve
- Yara enfeksiyonudur.

Testiküler damarlardaki hasar atrofiye yol açmaktadır ve en korkulan komplikasyondur. Ancak oldukça az görülür. Vas deferensin hasara uğraması ve bunun sonucu lümeninin oklüze olması fertilitiyi etkileyen teorik bir problemdir. Ancak kesin sıklığını saptamak zordur. Hemoraji, kötü hemostaza bağlı bazen oluşabilmektedir (15).

Orşidopeksi sonrası özellikle küçük çocuklarda en sık görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonudur. Hem skrotal hem de inguinal insizyon her yaş grubunda enfeksiyon riski altındadır. Ancak skrotal yara yeri enfeksiyonu küçük çocuklarda daha sık görülmektedir. Bu durum ciddi bir sorun oluşturmamakta ve basit drenaja yanıt vermektedir. Orşidopeksiden sonra testisin sekonder yukarı çıkışı sık olmamakla birlikte kordun yetersiz diseksiyonu veya testisin yetersiz fiksasyonuna bağlı önemli bir komplikasyondur. Testisin postoperatif lenfödem ve vasküler konjesyonu sık görülür ve 1-2 ay içinde kendiliğinden gerilemektedir (15).

Dış halkayı geçmiş olan testiste tedavinin başarı oranı yüksekken inguinal kanal içinde veya abdominal yerleşimli testislerde anomalinin persistans insidansı yüksektir. İntraabdominal testisin tek evreli operasyon ile skrotuma indirilememesi sonucu veya kendiliğinden atrofiye gitmesi söz konusudur. Testisin total enfeksiyonu nadirdir ve palpe edilemeyen testisi olan hastalarda %3 olarak bildirilmektedir. Orşidopeksi sonrası bu rakam %15-20 ye çıkmaktadır (40). Testisi skrotuma indirmek için ikinci bir operasyona gereksinim duyuluyorsa atrofi riski daha da artmaktadır (15).

Eşlik eden bir inkarsere veya strangüle herni varsa atrofi riskini artıran bir diğer faktördür. Gelişen atrofinin herninin kompresyonuna mı yoksa operasyon sırasında yapılan geniş diseksiyona mı bağlı olduğunu anlamak güçtür. Geçmişte cerrahi komplikasyon riskinin çok yüksek olması nedeniyle erken yaşta operasyon yapılmaması gerektiğine inanılırdı. Bu yüzden operasyon yaşı da postoperatif atrofi riskini azaltmak için geciktirme yada artmış testiküler displazi riski nedeniyle erkene alma düşünceleri arasında tartışılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalar 2 yaşta bu riskin %5 civarında olduğunu (41); bu yüzden yaşla ilişkisi olmadığını ortaya koymuştur (15).

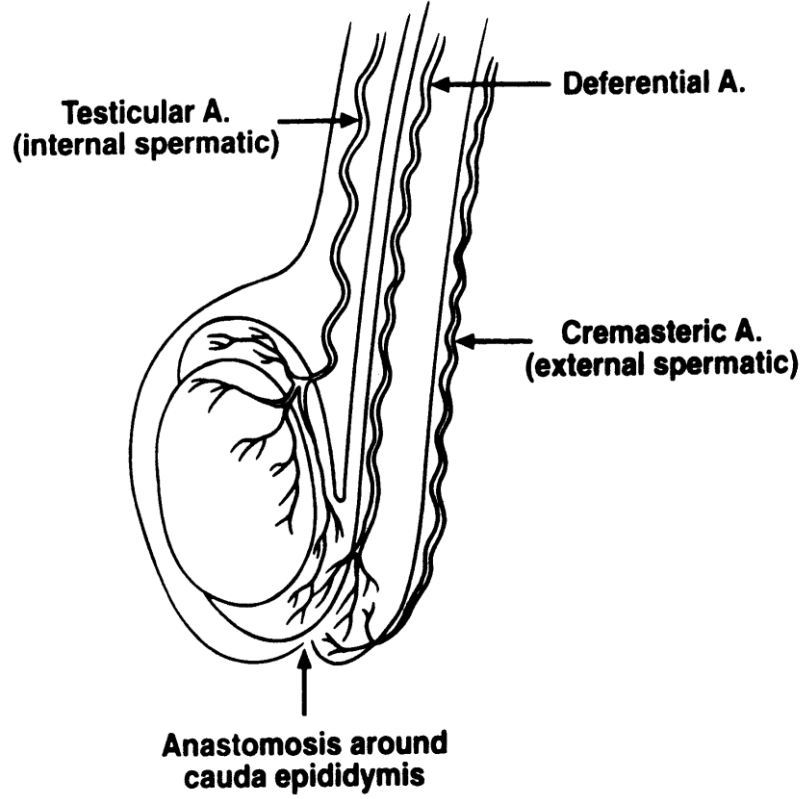
Orşidopeksi sonrası erkekte fertilitiyi değerlendiren bir çok çalışma bulunmaktadır. Testisin başlangıçta inguinal kanal seviyesinde olduğu hastalarda prognoz daha iyidir. Ancak çalışmalar daha çok 6-13 yaş arasında opere edilen hastaları içermesi ve olasılıkla retraktıl testisli olguların da dahil edilmesi nedeniyle güvenilir değildir. Yaş grupları arasında yapılan geniş çalışmalar ise operasyonun geç çocukluk veya erken adölesan dönemde uygulandığı zaman fertilitenin zayıf olduğunu desteklemektedir. İnfanlarda orşidopeksinin fertilitite oranını belirgin düzelttiği ise kesin sonuçtur (15).

Erken operasyonun inmemiş testisli olgularda testiküler malignite riskini azalttığına dair kesin bir bulgu yoktur. İyi prognostik bulgular; testisin skrotumun boynunda yerleşmesi, asendan (çıkan) veya retraktıl testis, olasılıkla erken yaşta operasyondur. Kötü prognoz kriterleri ise testis veya epididimisin primer displazisi, intraabdominal veya intrakanaliküler testis, eşlik eden strangüle inguinal herni, geç çocukluk dönemi veya adölesan dönemde gecikmiş operasyondur. Nonopere inmemiş testiste, seminom; orşidopeksi uygulanan olgularda nonseminomatöz germ hücreli tümör sık görülmektedir (15).

## **II.6. Fowler-Stephens Manevrası**

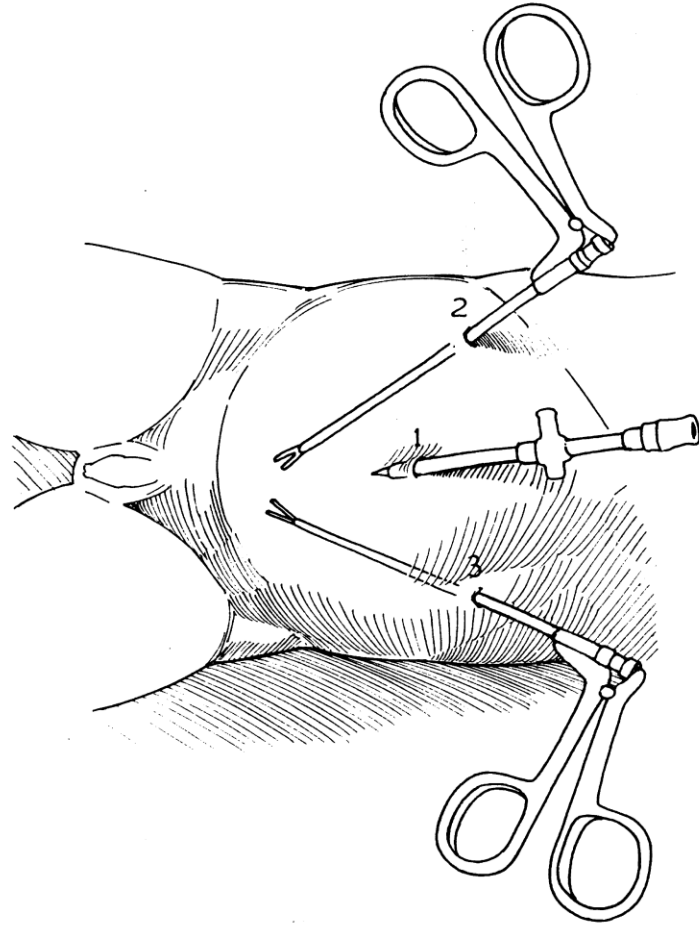
Alternatif diğer bir yaklaşım Fowler-Stephens operasyonudur (42). Bu operasyonda testiküler arter kesilir. Testis deferensiyel ve bazı kremasterik dallardan gelen anastomozlar ile kanlanmaya devam etmektedir (Resim 3). İnguinal kanalda radikal bir diseksiyon yapıp kollateral dolaşım bozulmadan önce Fowler-Stephens operasyonu yapıp yapılmayacağına karar

verilmelidir. Bu komplikasyon operasyonun iki evreli yapılması ile aşılabılır. İlk evrede testiküler damarlar kesilir. İkinci evre operasyonda testis skrotumdaki normal lokalizasyonuna indirilir (15).



*Resim 3. Testisin kanlanması*

Son yıllarda bu operasyon laparoskopi kullanılarak yapılmaktadır. İlk evrede yapılan laparoskopi orşidopeksi veya orşiektomi kararını vermeyi sağlar. Orşidopeksi yapılacaksa testiküler damarlar olabildiğince yukarıdan endoklipler kullanılarak kesilir. Çocuklarda uygulanan laparoskopi erişkinlerden farklı olması nedeniyle bazı konulara dikkat edilmelidir. Çocuklarda karın ön duvarı büyük damarlara; batin içi organlar operasyon sahasına çok yakındır. Ayrıca operasyon sırasında çocuklarda daha az gaz kullanılmasına rağmen daha yüksek basınç gereklidir. Çocuklar CO<sub>2</sub> gazının emilimi yönünden erişkinlerden daha sıkı takip edilmelidir (43).



Resim 4. Portların yerleştirilmesi (43)

Operasyon sırasında çocuk supin pozisyonda yatırılır ve bir kateter yardımı ile mesane ve mide boşaltılır. Masa ilk port yerleştirilirken 30° daha sonra 10° trendelenburg pozisyonuna alınır. Cilt laparotomi yapılacak şekilde temizlenir. 3 adet 5mm.lik port kullanılır. Veress iğnesi umblikus altından yapılan halka tarzındaki insizyondan yerleştirilir. 1 yaş ve altında insizyon umblikus üzerinden yapılır. İğnenin aorta ve barsaklara girmediğinden emin olunmalıdır. Teleskop veress iğnesinin olduğu yerden yerleştirilir. Operasyonda kullanılacak diğer portlar her iki McBurney noktasından yerleştirilir (Resim 4).

1 nolu alandan yerleştirilen port ile abdomen gözlenir. Palpe edilemeyen testisli olgularda 5 farklı görünüm mümkündür.

- 1- İnguinal kanal içinde yerleşmiş testise ait olan spermatik kord iç halkadan kanal içine girer. Dışardan yapılacak olan bası testisin



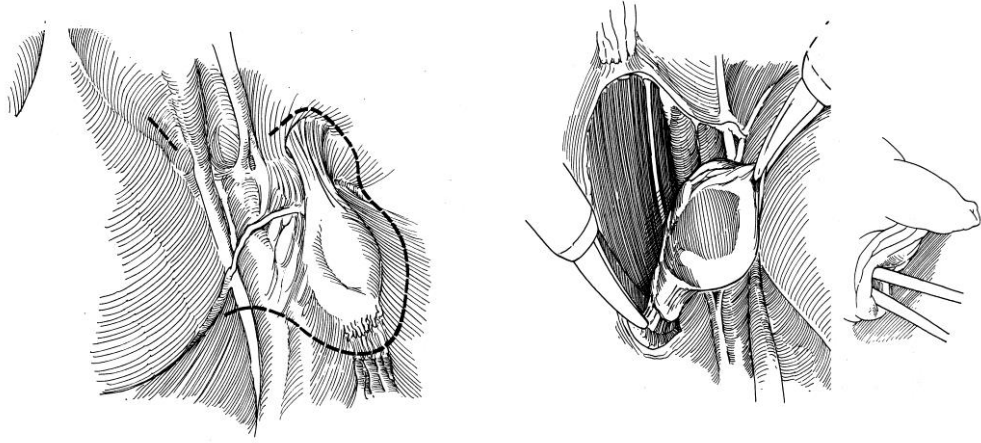
abdomene geçişini sağlar. Bu olgularda standart veya laparoskopik orşidopeksi yapılabilir.

- 2- Testis iç halkanın hemen üzerindedir. Her iki operasyon tipi yapılabilir.
- 3- Testis yoktur ve kord yapıları kanal içinde kaybolmaktadır. Kord yapıları diğer yapılardan ayrılır ve testis kalıntılarının yeri bulunmaya çalışılır.
- 4- Testis iç halkanın çok uzağındadır. Bu olgularda evreli orşidopeksi uygundur.
- 5- Testis yoktur. Kör sonlanan vas ve spermatik damar uçları görülür.

Operasyonun ikinci aşamasında, portların kullanımı ilk operasyon ile aynıdır. Testis kollateral kan desteği bozulmadan üzerindeki peritoneal flep ile birlikte retroperitondan diseke edilir (Resim 5). Daha sonra skrotumdan yapılan bir insizyondan klemp yukarı inguinal kanalın medial kenarından geçirilerek batına sokulur. Testis bu yoldan aşağı indirilerek operasyon standart orşidopekside olduğu gibi sonlandırılır (43).

Fowler-Stephens operasyonu ilk yapılmaya başlandığında operasyon tek evrede bitirilmekteydi. Operasyonun başarı oranı testis boyutları ve canlılığı dikkate alındığında %50-70 oranında bildirilmekteydi (44). 1995 yılında Docimo'nun yaptığı inmemiş testis operasyonlarının karşılaştırılması ile ilgili meta analizinde tek evreli Fowler-Stephens operasyonunun başarı oranı ortalaması %67 dir (45). Ortaya çıkan atrofi riskinin azaltılması amacıyla Ransley tarafından operasyonun iki evreli olabileceği ileri sürülmüş (46) ve bu şekilde başarı oranı %70-90'a yükselmiştir (47, 48). 1988 yılında da Bloom operasyonun laparoskopi ile yapılabileceği düşüncesini ileri sürmüştür (49).

Bu aşamadan sonra Fowler-Stephens manevrası popülerlik kazanmaya başlamış ve kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Son dönem çalışmalara bakıldığında laparoskopi kullanılarak yapılan Fowler-Stephens operasyonlarında sonuçlar başarılıdır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).



*Resim 5. Laparoskopik orşidopeksi 2. seans (43)*

### **II.7. Testiste NO (Nitrik oksit) ve NOS (Nitrik Oksit Sentaz)**

NOS, L-Arjinin'i NO'e çevirmektedir (50, 51). Memeli hücrelerinde 3 adet izoformu bulunmaktadır: nNOS (neural), iNOS (inducible), eNOS (endothelial) (52). NO'in enflamasyondaki rolü çok önemlidir. NOS da endokrin sistem regulasyonunda aynı derecede öneme sahiptir. NO dokuda farklı konsantrasyonlarda farklı etkiler ortaya çıkarmaktadır. 1  $\mu$ M'den daha yüksek konsantrasyonlarda oksijen ve süperoksit radikalleri aracılığı ile DNA deaminasyonu, oksidasyon ve nitrasyon gibi zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır. 1  $\mu$ M'den daha düşük konsantrasyonlarda ise direk olarak guanilat siklaza etki ederek cGMP (3'-5' cyclic guanosine monophosphate) sentezini indükler. Aktive cGMP fosfodiesteraz, protein kinaz G ve CNG (cyclic nucleotide gated channel) kanallarını düzenleyerek NO'in etkilerinin oluşmasını sağlar (12, 53, 54, 55, 56, 57). NO vasküler endotelde üretilerek vazodilatasyon yapar, makrofaj ve nötrofillerin sitotoksik etkilerini ve eksitator aminoasitlerin etkilerini düzenler (58).

NOS testiste sperm matürasyonu ve mobilizasyonunu düzenlemekte ve germ hücre apoptozisine yol açmaktadır (12, 59, 60, 61, 62). NOS'ın homolog mutantları infertil olması beklenmektedir. İlginç olarak eNOS ve iNOS testiste germ hücre apoptozisine yol açarken nNOS'un böyle bir etkisi yoktur. Özellikle iNOS germ hücre apoptozisinin pozitif düzenleyicisidir (57,

59, 60, 61). Ek olarak iNOS aracılı oluşan NO germ hücre nekrozuna yol açmaktadır (62).

NOS her üç formu da testiste bulunmaktadır. nNOS, iNOS, eNOS hem sertoli hücrelerinde hem de seminifer tübüldeki germ hücrelerinde bulunmaktadır. Ayrıca leydig hücreleri, myoid hücreler, endotel, myofibroblast ve spermatozoalarda da bulunmaktadır. Yeni bulunan testise spesifik TnNOS (testis specific truncated form of nNOS) özellikle steroid üretiminde potansiyel bir role sahiptir. İlginç olarak sadece eNOS dejenere germ hücrelerinde görülmektedir ve olasılıkla germ hücre apoptozisinde rolü bulunmaktadır. IL-1 $\beta$ , leydig hücrelerinde iNOS üzerinde ve NO üretiminde stimülatör etkilidir. TNF- $\alpha$  sertoli hücrelerinde iNOS'u indüklemektedir (57).

### **II.8. NO Seviyesinin Azaltılması**

NO seviyesinin azaltılması NOS inhibisyonu yapan, NO yok eden veya ona bağlanan ajanlarla sağlanmaktadır. Sistemik NOS inhibisyonu L-arjinin türevleri ile sağlanabilmekte ve bu ajanlar tümör tedavisinde kullanılmaktadır. NOS'ın üç izoformuna selektif çeşitli NOS inhibitörleri de bulunmaktadır ve bu ajanlar çeşitli araştırmaların konusu olmaya devam etmektedir. Ancak halen daha kabul edilmiş bir klinik kullanım endikasyonları yoktur. Günümüzde NOS'ın endojen antagonisti tanımlanmıştır. Asimetrik dimetilarginin (ADMA), bir arjinin analogu olup L-arjinin ile NOS substratı olarak yarışmaktadır. Hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, ve insülin rezistansı gibi durumlarda kan ADMA seviyeleri yükselmektedir. L-NAME, ADMA benzeri ancak L-arjininin sentetik analogudur. Her üç izoforma da etkili olması nedeniyle non-selektif NOS inhibitörü olarak adlandırılmaktadır (63).

### **II.9. Pentoksifillin**

Pentoksifillin metil ksantin derivesi bir ilaçtır. Daha önce pyelonefritte skar formasyonu oluşumunu azalttığı ve barsakları iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (64, 65). Antiinflamatuvar, antifibrotik etki göstererek ve serbest radikal oluşumunu engelleyerek etki yapmaktadır. Buradan yola çıkarak testiküler torsiyonda etkisi olabileceği düşünülerek torsiyon çalışmalarında kullanılmıştır (66, 67, 68). Testisteki olası etkisi

norepinefrinle vazokonstrüksüyona uğrayan damarların vazodilatasyonudur. Çünkü normal testis damarlarına pentoksifillinin etkisi gösterilememiştir (69).

### **II.10. İnhibin B**

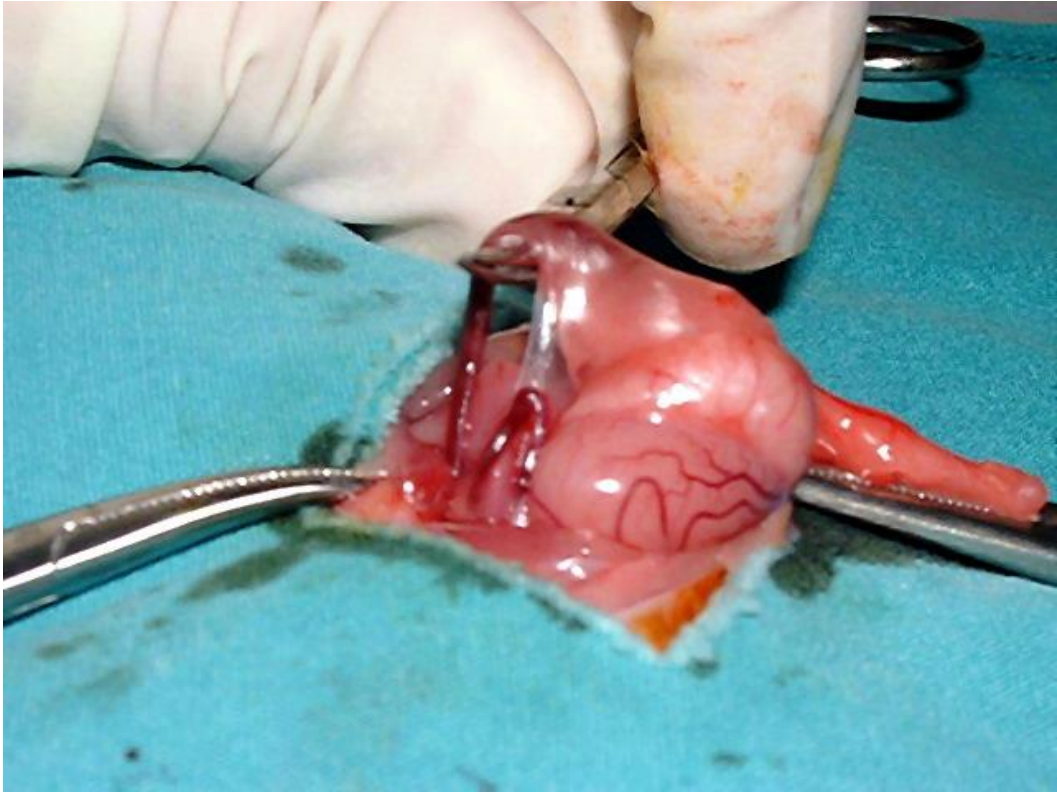
İnhibin B, gonadal kökenli, glikoprotein yapıda bir hormondur (70) ve hipofiz tarafından sekrete edilen FSH'nın (Folikül Stimulan Hormon) salgılanmasını inhibe etmektedir. İnhibin B, aslında aktivin ve inhibinler adı verilen bir grup glikoprotein yapıdaki bir hormon grubunun üyesidir. Her iki hormon da  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak iki alt subünitten oluşur. Tek bir  $\alpha$  subünit olmasına rağmen 5 farklı  $\beta$  subüniti bulunmaktadır. Ancak bunlardan sadece iki tanesi biyolojik olarak aktiftir:  $\beta A$  ve  $\beta B$ . İnhibin A,  $\alpha\beta A$ ; İnhibin B,  $\alpha\beta B$  subünitlerinden oluşur. Aktivinler ise iki  $\beta$  subünitinden oluşan dimerlerdir. Aktivin A ( $\beta A\beta A$ ), aktivin AB ( $\beta A\beta B$ ) ve aktivin B ( $\beta B\beta B$ ) şeklindedir (71, 72, 73).

İnhibin B'nin başlıca üretim yeri testisteki sertoli hücreleridir ve daha önce belirtildiği gibi hipofizden FSH salınımını inhibe etmektedir (74, 75, 76). Ancak bazı çalışmalar germ hücrelerinden ve hatta Leydig hücrelerinden bile salgılanabileceğini göstermiştir(77, 78). Bunun dışında testiste spermatogonia sayısını azaltarak da etki gösterir (79). Son bilgiler göstermektedir ki kanda dolaşan major inhibin, İnhibin B dir (80) ve serum düzeyi sertoli hücre sayısı ile ilişkilidir (72, 81). Aktivinler erişkin testisten salgılanır ve kastrasyon düzeylerinde düşmeye neden olmamaktadır (82).

Serum FSH düzeyi de sertoli hücre fonksiyonunu ve spermatogenezi gösterebilmesine rağmen bunu indirek olarak yapabilmektedir. FSH daha çok hipotalamik fonksiyonun göstergesi olabilmektedir, ayrıca testis fonksiyonları ile serum steroid düzeylerinden etkilenmektedir. Serum inhibin B ise sertoli hücre fonksiyonu ve spermatogenezin direk serum göstergesidir (83, 84). Bunun doğruluğu 1997 yılında 349 Danimarkalı erkek üzerinde yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (85).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 80-100 gr arasında değişen 40 adet preadölesan (20 günlük) erkek rat kullanılmıştır. Deney sırasında Helsinki Sözleşmesi'ne uygun olarak davranılmıştır. Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınmıştır. Denekler uygun ısı ve ışık koşulları altında ve herhangi bir beslenme ve su kısıtlaması yapılmadan özel kafeslerde tutulmuştur. Denekler rasgele onarlı 4 gruba ayrılmış, her bir deneğe 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid intramuskuler olarak verilerek anestezi sağlanmıştır. Daha sonra sırt üstü yatar pozisyonda batın bölgesinin tıraş edilmesi ve povidon iodin ile yapılan cilt temizliği sonrasında vertikal insizyonla girişimde bulunulmuştur (Resim 6).



*Resim 6. Ratta testiküler arter ve venlerin görünümü*

Tüm deneklerin sağ testisleri inhibin b düzeyini etkilememesi amacı ile işleme başlamadan önce çıkarılmıştır. Grup 1'deki deneklere 50 mg/kg pentoksifillinin (Trental Ampul, Hoechst, İstanbul) intraperitoneal uygulamasından 15 dakika sonra (67), grup 2'deki ratlara 20 mg/kg L-NAME'in (Sigma Chemical Co, St Louis, USA) intraperitoneal uygulamasından 5 dakika sonra (86), grup 3 te ise herhangi bir tedavi verilmeden sol testisin spermatik arteri Resim 6'da görülen testis damarları içinden lup kullanılarak bulunup intraabdominal olarak bağlanıp kesilmiştir. Böylece Fowler-Stephens manevrasının bir benzeri oluşturulmuştur. Grup 4'teki denekler ise insizyon ve diseksiyon yapılarak sham grubu olarak ayrılmıştır. Grup 2'deki deneklerden birisi anesteziye bağlı komplikasyonlardan ex olmuştur. Denekler 1 ay sonra serum inhibin B düzeyi için 3 cc kan alındıktan sonra servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edilmiş, ardından sol testisleri histopatolojik araştırmalar için çıkarılmıştır.

Biyokimyasal çalışma için alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak -20 °C'de saklanmıştır. Serum İnhibin B düzeyleri enzim linked immunosorbent assay (ELISA) metoduyla DSL (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas, USA) marka reaktiflerle çalışılmıştır. Intra-assay varyasyon katsayısı sırasıyla 2.4 pg/mL konsantrasyonlarda %3.5, 12.7 pg/mL'da % 4.6 ve 26.5 pg/mL'da %5.6 olarak bulunmuştur. Inter-assay varyasyon katsayısı ise sırasıyla 3.8 pg/mL konsantrasyonlarda % 7.6 , 11.8 pg/mL'da % 6.3 ve 22.1 pg/mL'da %6.2 olarak bulunmuştur.

Testisler %10'luk formalinle tespit edildi. Daha sonra sagittal olarak kesilen testislerin tamamı örneklendi ve seri kesitlerle incelendi. Hematoksilen eozin ve Masson trikrom boyaları uygulandı. Hematoksilen eozin boyalı preparatlarda rastgele seçilen birbirine komşu 20 seminifer tübül ele alınarak ortalama çap ve spermatik aktivite değerlendirildi. Spermatik aktivitenin değerlendirilmesi sırasında Johnsen skalası kullanıldı (87) (Tablo 2).

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 11.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Grupların ikili karşılaştırılmaları sırasında Mann-Whitney U testi, ortalamaların karşılaştırılmasında ise (varyans analizi) Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

10	Germinal epitel çok sıralı, lümende çok sayıda spermatozoa var.
9	Germinal epitel çok sıralı ancak hafif disorganize, lümende dökülmüş epitel hücreleri ve çok sayıda spermatozoa var.
8	Lümende birkaç spermatozoa var.
7	Lümende spermatozoa yok, çok sayıda spermatid var.
6	Lümende spermatozoa yok, birkaç spermatid var.
5	Lümende spermatozoa ve spermatid yok, bol spermatosit var.
4	Lümende spermatozoa ve spermatid yok, birkaç spermatosit var.
3	Lümende spermatogonium var.
2	Tubulde yalnızca Sertoli hücreleri var, hiç germ hücresi yok.
1	Tubul hücre içermiyor.

*Tablo 2. Johnsen skalası*

#### IV. BULGULAR

Çalışmanın sonlandırma aşamasında yapılan ilk ölçümlerde görsel olarak dahi opere edilen testislerde belirgin atrofi ve kalsifikasyon dikkati çekmekteydi. Grup 1 (Pentoksifillin), 2 (L-NAME), ve 3 (Kontrol)'teki ratların testis boyutları sham grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak küçük ve koyu renkli olduğu görülmekteydi. Deneklere ait testis boyut ortalama ve standart sapmaları Tablo 3'de sunulmuştur.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
GRUP 1	10	7,00	22,00	11,7000	4,49815
GRUP 2	9	6,00	15,00	9,5556	2,69774
GRUP 3	10	8,00	15,00	10,3000	2,05751
GRUP 4	10	17,00	22,00	20,0000	1,41421

*Tablo 3. Testis boyutlarının (cm) ortalama ve standart sapma değerleri*

Grup 1, 2 ve 3'ün ortalamaları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında  $p = 0.445$  olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gruplar arası ortalama değerleri birbirine çok yakın olarak bulunmuştur. Gruplar Mann Whitney U testi ile ikili olarak karşılaştırıldığında yine Grup 1, 2 ve 3'ün birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bu grupların ayrı ayrı Grup 4 ile karşılaştırılmasında belirgin bir fark göze çarpmaktadır (Tablo 5). Fowler-Stephens manevrası uygulanan gruplarda testisler belirgin olarak atrofiktir.

Serum İnhibin B değerleri karşılaştırıldığında sonuçlar yine boyut ölçümleri ile paralel bulunmuştur. Grupların Tablo 4'te verilen serum İnhibin B sonuçlarına ait ortalama ve standart sapma değerleri opere edilen tüm



gruplarda düşük olarak bulunmuştur. Ortalamaların Kruskal Wallis testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Grup 1, 2 ve 3 arasında belirgin bir fark yine bulunmamıştır ( $p = 0.458$ ). Bu grupların ortalama değerleri birbirine yakın olarak bulunmuştur. Grupların Mann Whitney U testi ile ayrı ayrı birbirleri arasında değerlendirilmesinde de sonuçlar benzerdir (Tablo 5). Grup 1, 2, ve 3'ün birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken her birinin Grup 4 ile karşılaştırılmasında belirgin bir fark ortaya çıkmaktadır. Sham grubu ratlara ait serum örneklerinde İnhibin B değeri diğer gruplardan belirgin olarak yüksektir.

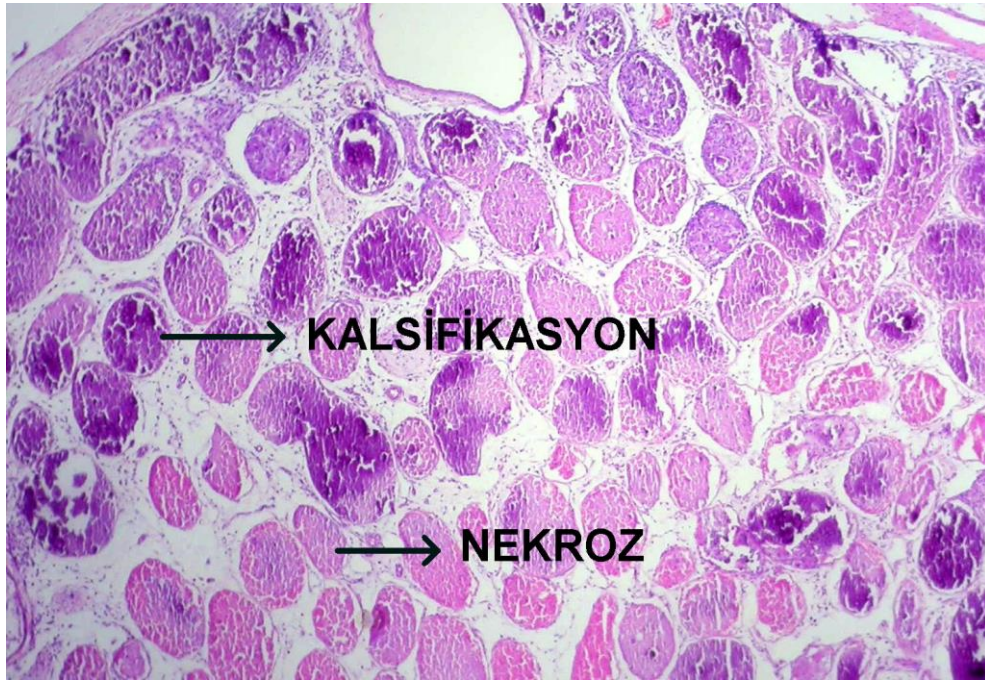
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
GRUP 1	10	8.12	26.42	14,4420	6,93981
GRUP 2	9	8.12	21.43	15,4867	4,79176
GRUP 3	10	8.12	25.59	15,4370	5,94597
GRUP 4	10	18.93	42.22	31,8140	8,55912

*Tablo 4. Serum İnhibin B düzeylerinin (pg/mL) ortalama ve standart sapma değerleri*

	Testis boyutu p değerleri	İnhibin B p değerleri
GRUP 1-2	0,249	0,566
GRUP 1-3	0,647	0,596
GRUP 2-3	0,340	0,806
GRUP 1-4	0,002	0,001
GRUP 2-4	0,001	0,001
GRUP 3-4	0,001	0,001

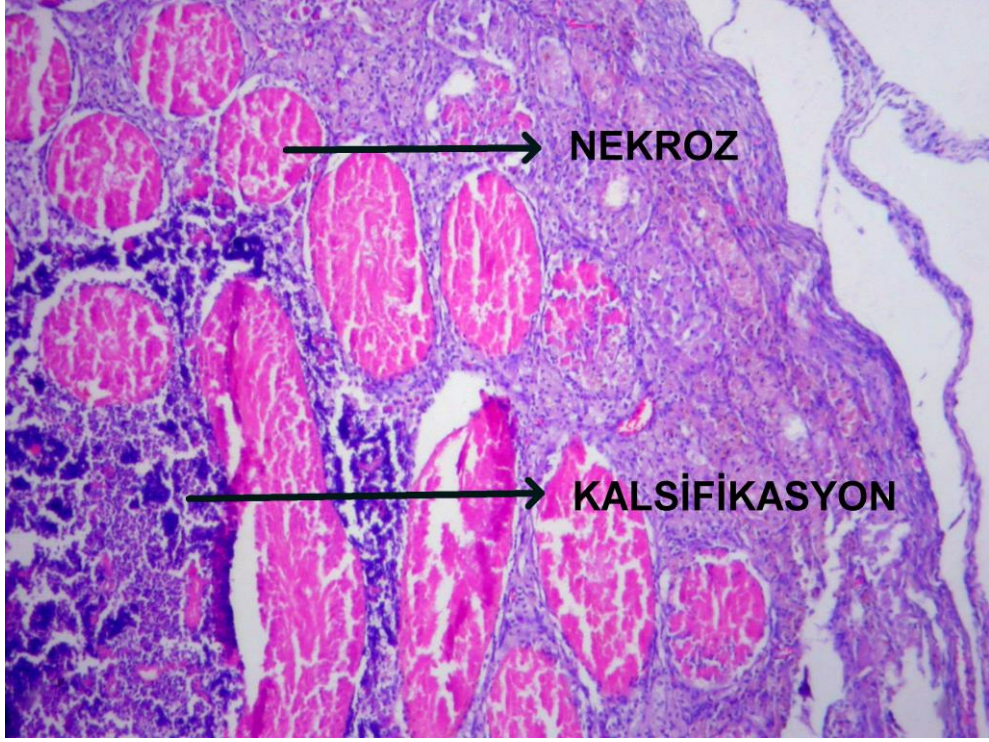
*Tablo 5. Testis boyutları ve Serum İnhibin B değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırma sonuçları*

Testislerin histopatolojik incelemesinde Grup 1'deki testislerin ikisinde atrofi, nekroz ve kalsifikasyon görülmekle birlikte canlı kalan %30 tübülde Johnsen Skalası'na göre 1-4 arasında spermatik aktivite gözlenmiştir. Diğer sekiz testiste ise tümüyle nekroz ve kalsifikasyon görülmüştür. Grup 2'deki testislerin hepsinde, tüm testis dokusunu kapsayan nekroz ve özellikle periferik alanlarda kalsifikasyon izlenmiştir. Bunlardan iki tanesinde ek olarak kronik yangı gözlenmiştir. Yine iki testiste yağ nekrozu gözlenmiştir. Grup 3'teki testislerin tamamı tümüyle nekrotik ve özellikle periferik alanlarda kalsifik görünümdeydi. Bunlardan üç tanesinde nekroza eşlik eden kronik yangı izlenirken iki tanesinde apse formasyonu izlenmiştir. Diğerlerinde yangıya ilişkin bulgu saptanmamıştır. Grup 4'teki testislerin hepsinde Johnsen Skalası'na göre 10 skoru alacak düzeyde aktif spermatogenez izlenmiştir. Herhangi bir yangı ya da nekroz gözlenmemiştir. Gruplara ait nekrotik dokuların ve sham grubuna ait normal testis dokusunun görünümü Resim 7, 8, 9 ve 10 da sunulmuştur.

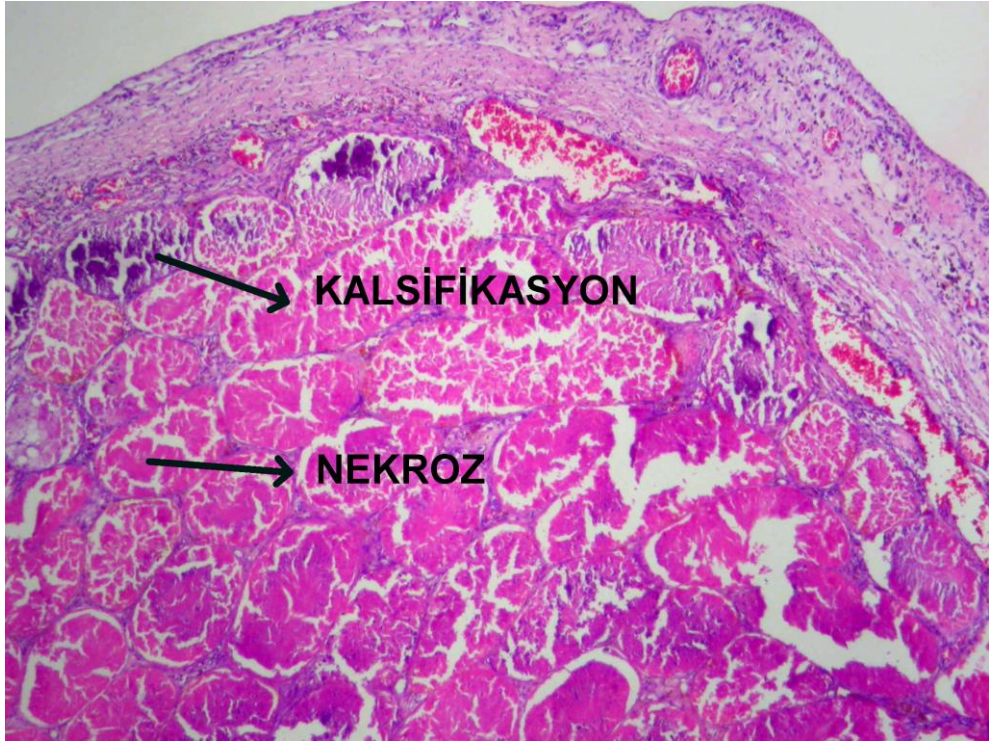


*Resim 7. Grup 1 testislerin seminifer tübüllerinde nekroz ve kalsifikasyon  
(x40 büyütme)*

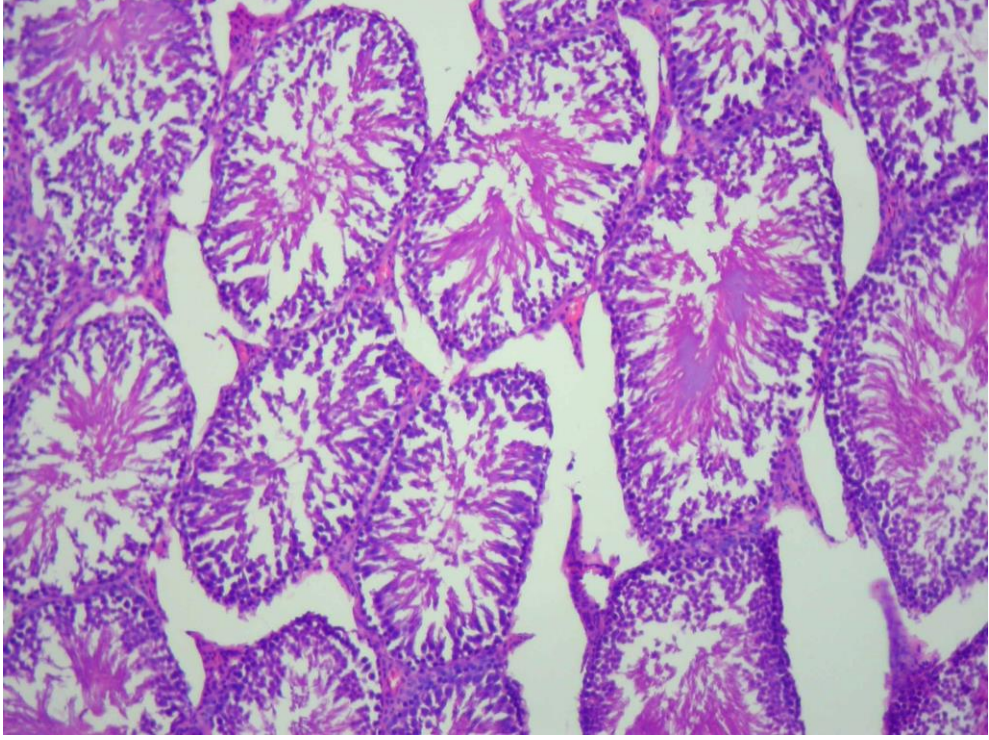




*Resim 8. Grup 2 testis dokularında nekroz, kalsifikasyon ve yangısal hücre infiltrasyonu (x100 büyütme)*



*Resim 9. Grup 3 testislerde yaygın nekroz ve periferik alanlarda kalsifikasyon (x100 büyütme)*



*Resim 10. Grup 4 testislerde normal seminifer tübül görünümü  
(x200 büyütme)*

## V.TARTIŞMA

Literatür incelendiğinde laparoskopi kullanılarak yapılan Fowler-Stephens operasyonunda sonuçlar yüz güldürücüdür. Atrofisiz başarılı operasyon oranları %85 in üstündedir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Tek başına laparoskopi kullanılarak yapılan iki evreli operasyonlarda ise başarı oranları %80-90 civarında bildirilmesine karşın (3, 88, 89, 90) %60 lara kadar düşen sonuçlar da bildirilmiştir (91, 92). Hasta sayısı fazla olan kliniklerin katıldığı çok merkezli bir çalışmada; laparoskopi kullanılarak yapılan tek evreli Fowler-Stephens manevrasının başarı oranı %75, iki evreli operasyonun ise %88 bulunmuştur (93). Bu çelişki bildiride belirtilmekle birlikte, bu oranların benzer olarak yapılan açık operasyonlardan daha iyi olması nedeniyle laparoskopi kullanımının uygun olacağı belirtilmiştir. Ancak bu karşılaştırmalar yapılırken operasyon sonrası takip süreleri bazı bildirimlerde açık değildir. Belirtilenlerin de ortalama en az 6 aydan başladığı görülmektedir. Yaklaşık 2-10 yıl takip süresi belirtilen bir çalışmada iki evreli FSO'nun başarı oranı %93 tür (94). Ancak takipte başarı oranının kararı fizik muayene ve doppler USG ile verilmiştir. Kontrol olgularda testis fonksiyonları ve doğal olarak testis histolojisi bakılmamıştır.

Tüm bu çalışmalara bakıldığında komplikasyon riskinin düşük olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak King tarafından klinik olarak yapılan bir çalışmada spermatik damarların ligasyonu %20-50 oranında atrofi oluşturmuştur (95). Philadelphia Çocuk Hastanesi'nin tecrübesine göre Fowler-Stephens operasyonlarından sonra çocukların %41 inde atrofi görülmüştür (96). Keza deneysel çalışmalara göz atıldığında Salman ve arkadaşları ratlarda Fowler-Stephens prosedürünün testiküler atrofiye yol açtığını, spermatogenetik aktivitenin durduğunu ve interstisyel hücre disfonksiyonu oluşturduğunu belirtmektedir (8). Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma oldukça dikkat



çekicidir. Deneysel olarak Fowler-Stephens manevrasının oluşturulduğu gruplarda testislerin çoğununun postoperatif 4 haftadan itibaren büyük oranda atrofiye gittiği, serum testosteron seviyelerinin giderek azaldığı gösterilmiştir (9). Ortolano ve Nasrallah her ne kadar sonuçta Fowler-Stephens manevrasını desteklese de çalışma sonuçlarına bakıldığında Fowler-Stephens manevrasının uygulandığı taraf testislerde belirgin atrofi dikkati çekmektedir. Yapılan çalışmada kontrateral testisteki spermatogenetik aktivitenin bozulmaması nedeniyle Fowler-Stephens manevrasının uygulanabilirliği desteklenmektedir. Ancak aynı taraf testisteki atrofi konusunda yorum yapılmamaktadır (10). Bir diğer deneysel çalışmada yine testiküler boyutlarda azalma ile birlikte opere edilen testislerde sperm dansitesinde de azalma gösterilmektedir (11). Sonuç olarak ototransplantasyonu daha efektif bir yöntem olarak bildirmektedir. Bu örnekler incelendiğinde insanlarda yapılan Fowler-Stephens operasyonlarında atrofi nadir olarak bildirilmesine ve operasyon başarılı olarak gösterilmesine rağmen insanda uzun dönem testis fonksiyonu ve histolojisi açık değildir. Deneysel çalışmalar da olumsuz veriler ortaya koymaktadır.

Fowler-Stephens manevrası sonrasında her ne kadar kollateral damarlar kanlanmayı sağlasa da testisin kan akımı testiküler arterin kesilmesinin ardından %80 oranında azalmaktadır. Bir ay içinde de operasyon öncesi değerlerin en alt seviyesine kadar yükselebilmektedir (96). Güncel bir deneysel çalışmada ise operasyondan bir ay sonra bile testis kan akımında %87 ye varan oranda kan akımında azalma devam etmektedir (97). Bir diğer çalışmada Srinivas ve arkadaşları testiküler damarları alt seviyeden ve üst seviyeden bağlayarak bu iki grubu kontrol grup ile karşılaştırmıştır. Sonuca bakıldığında testiküler damarların ister üstten ister alttan bağlanması operasyondan 30 gün sonra kan akımında belirgin azalma ile sonuçlanmıştır (98). Sonuçta testiküler damarların kesilmesi testiste düşük dereceli iskemiye yol açmaktadır. Kollateral kan dolaşımının devamı da reperfüzyon oluşturmaktadır (48). Bilindiği üzere I/R hasarı apoptozise ve testiste germ hücre nekrozuna yol açmaktadır. Apoptozisin gelişimi NOS aracılı

gelişmektedir. NOS tarafından üretilen NO de germ hücre nekrozuna yol açmaktadır. Torsiyon modelindeki bir çok çalışmada da bu olay gösterilmiştir (99, 100, 101, 102). Daha önce kliniğimizde de yapılan bir çalışmada testiküler damarların bağlanması testiste apoptozisi indüklediği ve germ hücre nekrozu oluşturduğu gösterilmiştir (103).

Buradan yola çıkarak NOS inhibitörlerinin etkinliğini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da kullanılan L-NAME adlı madde literatür incelendiğinde bu amaçla en sık kullanılan maddelerdendir (104, 105, 106, 107, 108, 109). L-NAME kullanılan testis apoptozisi ve kan akımı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde değişik sonuçlar elde edilmiştir. Gohary, deltamethrin ile indüklediği testis apoptozisini L-NMMA (NG-nitro monomethyl L-arginine hydrochloride) gibi bir NOS inhibitörü ile efektif olarak azalttığını ve eşlik eden histopatolojik değişikliklerin de düzeldiğini iddia etmektedir (104). Yine Gao, inmemiş testisli ratlarda L-NAME'in germ hücre apoptozisine karşı koruyucu etkisini göstermiştir (105). Ancak Shiraishi'nin tek taraflı testiküler torsiyon oluşturduğu ratlarda yaptığı çalışmada, aynı taraf testislerde L-NAME'in NOS aktivitesine etkisinin olmadığını karşı taraf testiste ise azalma olduğunu göstermiştir. Bunun dışında aynı taraf testiste yine apoptoziste belirgin bir azalma oluşmazken, karşı taraf testislerde apoptozis kontrol grubu ile birbirine yakın bulunmuştur (106). Sonuç olarak da L-NAME'in etkisinin karşı taraf testislerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Özokutan ise NOS inhibitörlerinin testisteki iskemi reperfüzyon hasarlarında önemli rol oynadığını ve iskemi reperfüzyon hasarını geriye çevirirken NO prekürsörü olan L-arjininin hasarı artırdığını belirtmektedir (107). Ayrıca diğer dokularda NOS inhibitörlerinin apoptozisi azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (108). Diğer bir görüş Barlas ve arkadaşlarında gelmekte, onlar ise NO'in testis iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu olduğunu, L-NAME verilen grupta hasarın daha fazla olduğunu iddia etmektedir (109). Hatta L-arjinin verilmesi sonucu kan akımının arttığı bildirilmektedir. Sonuç olarak literatür incelendiğinde aynı konuda çok değişik sonuçlar bulunabilmektedir. Bunun olası nedeninin de NO'in dokuda farklı

konsantrasyonlarda etkilerinin değişmesine bağlı olduğunu söylemek çok da hatalı olmayacaktır.

Çalışmamıza bakıldığında bu çok değişik söylemlere yenilerini katmaktadır. Ancak diğer çalışmaların çoğu kısa dönem etkilerini araştırmaktayken çalışmamızda uzun dönemdeki testis fonksiyon ve histolojisi araştırılmıştır. Öncelikle histolojik sonuçlar incelendiğinde Fowler-Stephens manevrası uygulanan ratların tümünde bir aylık süre sonunda testisler son derece küçülmüş; belirgin nekroz ve kalsifikasyon oluşmuştur. Grup 4'teki testislerde Johnsen skorlaması 10 olarak ölçülmesine rağmen sadece grup 1 testislerin ikisinin %30 luk bir bölümünde Johnsen skalasına göre 1-4 arasında spermatik aktivite ölçülmüştür. Bu değerde anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Serum İnhibin B sonuçlarında da histoloji ile paralel sonuçlar bulunmuştur.

Fowler-Stephens manevrasında kan akımının azaldığı kesindir (96, 97). Testiküler torsiyonda da kan akımı söz konusu olduğundan bir karşılaştırma yapılacak olursa Özokutan'ın testiküler torsiyon modelinde L-NMMA iskemi reperfüzyon hasarını belirgin olarak düzeltmektedir (107). Ancak bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumlu değildir. Gerçi Özokutan kısa dönem etkiler üzerine çalışmıştır ancak Barlas ve arkadaşlarının çalışmasına bakıldığında NO'in koruyucu olduğu L-NAME'in testiküler torsiyonda hasarı artırdığı savı bulunmaktadır (109). Göz önünde bulundurulması gereken diğer bir nokta çalışmanın ne zaman sonlandırıldığıdır. Çalışmamızda uzun dönem fonksiyonlar incelenmektedir.

Pentoksifillin de testiküler torsiyonun deneysel modellerinde başarıyla uygulandığı bildirilmektedir (66, 67). Ancak yine çalışmamıza dönecek olursak pentoksifillin verilen grupta da testis boyutları, serum inhibin B düzeyleri ile histolojideki nekrotik görünüm, kontrol gruptan farksızdır. Oęuzkurt ve arkadaşları da pentoksifillini iki gün süreyle vermelerine karşın testiküler torsiyonda yararlı bulmamıştır (110).



## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak uzun dönemde Fowler-Stephens manevrası uygulanan rat testis fonksiyonları, kısa dönem çalışmaların birçoğunun tam tersine bozulmaktadır. Beraberinde testisler belirgin atrofiye gitmektedir. Bu bozulma antiinflamatuvar, vazodilatatör bir ilaç olan pentoksifillin ile NOS inhibitörü olan L-NAME'in operasyon öncesi uygulanması ile önlenememektedir. Çalışmada uygulanan L-NAME ve pentoksifillinin kısa dönem deneysel çalışmalarda olumlu sonuç vermesinin verilen ilaçların kısa dönemde etkin olup uzun dönemde etkin olmadığını düşündürebilir. Ayrıca ilaçların sadece operasyon öncesi tek doz uygulanmasının ilacın etkinliği azalttığı söylenebilir. Ancak kısa dönem çalışmalar içinde bile iki ilaç için de bildirilen olumsuz görüşler göz ardı edilmemelidir.

## VII.ÖZET

Son yıllarda intraabdominal yerleşimli testis olgularının cerrahi tedavisinde Fowler-Stephens operasyonu başarıyla uygulanmaktadır. Ancak özellikle deneysel çalışmalar olmak üzere bu operasyonun testiste atrofiye yol açtığı ve testis kanlanmasını bozduğu yönünde görüşler bildirmektedir.

Çalışmamızda serum inhibin B düzeyi ölçülerek, pentoksifillin ve L-NAME uygulamasının Fowler-Stephens manevrasının uzun dönem testis fonksiyonlarına etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda 40 adet preadölesan rat rasgele onarlı 4 gruba ayrılmış, sağ testisleri işleme başlamadan önce çıkarılmıştır. Grup 1'deki deneklere 50 mg/kg pentoksifillinin intraperitoneal uygulamasından 15 dakika sonra, grup 2'deki ratlara 20 mg/kg L-NAME'in intraperitoneal uygulamasından 5 dakika sonra, grup 3 te ise herhangi bir tedavi verilmeden sol testisin spermatik arteri bulunup intraabdominal olarak bağlanıp kesilmiştir. Grup 4'teki denekler ise sham grubu olarak ayrılmıştır. Deneklerin 1 ay sonunda serum inhibin B düzeyi ile testis histopatolojisine bakılmıştır.

Çıkarılan testisler incelendiğinde Fowler-Stephens manevrası uygulanan gruplarda testisler belirgin olarak atrofiktir. Serum İnhibin B düzeyleri karşılaştırıldığında yine Fowler-Stephens manevrası yapılan tüm gruplarda istatistiksel olarak belirgin düşük saptanmıştır. Testislerin histopatolojik incelemesinde sham grubu dışında tüm gruplarda belirgin nekroz ve kalsifikasyon dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak Fowler-Stephens manevrası uygulanan rat testisleri fonksiyonları uzun dönemde, kısa dönem çalışmaların birçoğunun tam tersine bozulmaktadır. Beraberinde testisler belirgin atrofiye gitmektedir. Bu bozulma antienflamatuvar, vazodilatatör bir ilaç olan pentoksifillin ile NOS inhibitörü olan L-NAME'in operasyon öncesi uygulanması ile geri çevrilememektedir.

## VIII.İNGİLİZCE ÖZET

In the recent years, succesfully results are reported in surgical treatment of the intraabdominal testes by using two steps laparoscopic Fowler-Stephens method. But especially the experimental studies are stated that this operation causes to atrophy of the testes and worsen the circulation in the testes. In this study, it was aimed to determine the long term effects of pentoxyphilline and L-NAME in Fowler-Stephens maneuer by measuring inhibine B levels in testes functions.

40 preadolescent rat were separated into 4 groups randomly. Before the study begin, the right testes of the whole rats were removed. 50 mg/kg pentoxyphilline for group 1; 20 mg/kg L-NAME for group 2 was given intraperitoneally. Spermatic artery of left testes was ligated and separated intraabdominally, after 15 minutes in group 1 and 5 minutes in group 2. The same procedure was performed for the group 3 without using any medication. The group 4 was separeted as sham group. Serum inhibin B levels were measured and the histopatology of testes were determined at the end of the one month.

It was observed that testes are atrophic in all groups performed Fowler-Stephens maneuver. Inhibin B levels were abserved decreased statistically in Fowler-Stephens maneuer groups. Except sham group, evident necrosis and calcification was observed histopatologically in all groups.

As a result, on the contrary to the short term studies, the long term functions of the rat testes which was performed Fowler-Stephens maneuer are worsened. In addition to this, evident atrophy is progressed. This worsening can not be recovered by using antiinflammatory, vasodilatator drug, pentoxyphilline and L-NAME that inhibitor of NOS.

## IX. KAYNAKLAR

1. Chang B, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchidopexy: a review of a large clinical series. *BJU Int.* 2001; 87: 490-3
2. Lotan G, Klin B, Efrati Y et al. Laparoscopic evaluation and management of nonpalpable testis in children. *World J Surg* 2001; 25:1542-5
3. Teyschl O, Tuma J. Laparoscopy in the diagnosis classification and therapy of nonpalpable undescended testes. *Rozhl Chir* 2000; 79: 557-60
4. Samadi AA, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchidopexy: report of 203 cases with review of diagnosis, operative technique and lessons learned. *J Endourol* 2003; 17: 365-8
5. Humphrey GM, Najmaldin AS, Thomas DF. Laparoscopy in the management of the impalpable undescended testis. *Br J Surg.* 1998 Jul; 85(7):983-5.
6. Esposito C, Garipoli V. The value of 2-step laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy for intra-abdominal testes. *J Urol.* 1997 Nov; 158(5):1952-4; discussion 1954-5.
7. Law GS, Perez LM, Joseph DB. Two-stage Fowler-Stephens orchiopexy with laparoscopic clipping of the spermatic vessels. *J Urol.* 1997 Sep; 158(3 Pt 2):1205-7.
8. Salman FT, Fonkalsrud EW. Effects of spermatic vascular division for correction of the high undescended testis on testicular function. *Am J Surg* 1990; 160: 506-10
9. Huang EJ, Kelly RE, Fonkalsrud EW et al. Effects of simulated Fowler-Stephens orchidopexy on testicular structure and function in rats. *Am Surg* 1992; 58: 153-7

10. Ortolano V, Nasrallah PF. Spermatik vessel ligation (Fowler-Stephens maneuver): experimental results with regard to fertility. *J Urol* 1986; 136: 211-3
11. Sperling H, Lummen G, Schmidt C et al. Cryptorchidism: Fowler-Stephens procedure or auto transplantation-a new experimental model. *Urology* 2000; 56: 886-90
12. Nikki P. Y. Lee and C. Yan Cheng. Nitric Oxide/Nitric Oxide Synthase, Spermatogenesis, and Tight Junction Dynamics. *Biol Reprod.* 2004; 70: 267-76
13. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964; 39: 605-9
14. Wallen EM, Shortliffe LMD. Undescended testis and tumors. In: Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ et al, eds. *Pediatric Surgery*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 663-673.
15. Hutson JM. Undescended testis, torsion and varicocele. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JR et al, eds. *Pediatric Surgery*, 5th ed. Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998: 1087-1109.
16. Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ. Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer. *Lancet* 1986; 1: 1246-8
17. Kaplan GW. Nomenclature of cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (Suppl 29):17-19
18. Goh DW, Hutson JM. Can undescended testes be acquired? *Lancet* 1993; 341: 504
19. Saw KC, Eardley I, Dennis MJ, et al. Surgical outcomes of orchiopexy: I. previously unoperated testis. *Br J Urol* 1992; 70: 90-4
20. Walker RD. Diagnosis and management of the nonpalpable undescended testicle. *AUA Update Series* 1992; 11:153-5
21. Hrebinko RL, Bellinger MF. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. *J Urol* 1993; 10: 458-60
22. Mieusset R, Fouda PJ, Vaysse P et al. Increase in testicular temperature in case of cryptorchidism in boys. *Fertil Steril* 1993; 59: 1319-21

23. Job JC, Toublanc JE, Chaussain JL. Endocrine and immunological findings in cryptorchid infants. *Horm Res* 1988; 30:167-72
24. Mengel W, Hienz HA, Sippe WG 2nd. Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. *J Pediatr Surg.* 1974; 9: 445-50
25. Raja Ma, Oliver RT, Badenoch D et al. Orchidopexy and transformation of seminoma to non-seminoma (letter). *Lancet* 1992; 339: 930
26. Batata MA, Whitmore WF, Chu FC et al. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Urol* 1980; 124:382-7
27. Friedman RM, Lopez FJ, Tucker JA et al. Fertility after cryptorchidism: a comparative analysis of early orchidopexy with and without concomitant hormonal therapy in the young male rat. *J Urol* 1994; 151:227-33
28. Juenemann KP, Kogan BA, Abozeid MH et al. Fertility in cryptorchidism: an experiment model. *J Urol* 1986; 136: 214-6
29. Kogan BA, Gupta R, Juenemann KP. Fertility in cryptorchidism: further development of an experimental model. *J Urol* 1987; 137: 128-31
30. Kogan BA, Gupta R, Juenemann K-P. Fertility in cryptorchidism: improved timing of fixation and treatment in an experimental model. *J Urol* 1987; 138: 1046-7
31. Patkowski D, Czernik J, Jelen M. The natural course of cryptorchidism in rats and the efficacy of orchidopexy or orchidectomy in its treatment before and after puberty. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 870-3
32. Quinn FM. Evaluation of the scrotal testis before and after orchidopexy in experimental unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1991; 26:602-6

33. Quinn FM, Crockard AD, Brown S. Reversal of degenerative changes in the scrotal testis after orchidopexy in experimental unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1991; 26:451-4
34. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd et al. Postnatal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. *J Urol* 1989; 142: 546-8
35. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd et al. Histological maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (Suppl 2):11-4
36. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd et al. Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. *J Urol* 1991; 146: 624-6
37. Ashcraft KW. *Pediatric Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:423
38. Hazebroek FW, Molenaar JC: The management of the impalpable testis by surgery alone. *J Urol* 1992; 148: 629-31
39. Bianchi A, Squire BR. Trans-scrotal orchidopexy: orchidopexy revisited. *Pediatr Surg Int* 1989; 4: 189
40. Adamsen S, Bornesson B. Factors affecting the outcome of orchidopexy for undescended testes. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 529- 33
41. Wilson-Storey D, McGenity K, Dickson JA. Orchidopexy: the younger the better? *J R Coll Surg Edinb* 1990; 35: 362-4
42. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust NZJ Surg* 1959; 29: 92-106
43. Hinman F Jr. *Atlas of Pediatric Urologic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 513.
44. Clatworthy HW Jr, Hollabaugh RS, Grosfeld JL. The "long loop vas" orchidopexy for the high undescended testis. *Am Surg* 1972; 38: 69-73
45. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol* 1995; 154: 1148-52
46. Ransley PG, Vordermark JS, Caldamone AA et al. Preliminary ligation of the gonadal vessels prior to orchidopexy for the intra-

- abdominal testicle: a stage Fowler-Stephens procedure. *World J Urol*. 1984; 2: 266-8.
47. Boddy SA, Gordon AC, Thomas DF et al. Experience with the Fowler Stephens and microvascular procedures in the management of intraabdominal testes. *Br J Urol* 1991; 68: 199-202
  48. Elder JS. Two-stage Fowler-Stephens orchidopexy in the management of intra-abdominal testes *J Urol* 1992; 148: 1239-41
  49. Bloom DA, Ayers JW, McGuire EJ et al. The role of Laparoscopy in management of nonpalpable testes. *J Urol (Paris)* 1988; 94: 465-70
  50. Stuehr DJ. Structure-function aspects in the nitric oxide synthesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 339-359
  51. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthesis: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357: 593-615
  52. Forstermann U, Gath I, Schwarz P et al. Isoforms of nitric oxide synthase. Properties, cellular distribution and expressional control. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1321-1332
  53. Davis KL, Martin E, Turko IV et al. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 203-236
  54. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95
  55. Grisham MB, Jour'd'Heuil D, Wink DA. Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am J Physiol* 1999; 276: 315-321
  56. Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase: role as a transmitter/mediator in the brain and endocrine system. *Annu Rev Med* 1996; 47: 219-227
  57. Hanafy KA, Krumenacker JS, Murad F. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction. *Med Sci Monit* 2001; 7: 801-819
  58. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 682-5.



59. Zini A, Abitbol J, Girardi SK et al. Germ cell apoptosis and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression following ischemia-reperfusion injury to testis. *Arch Androl* 1998; 41: 57-65
60. Zini A, O'Bryan MK, Magid MS et al. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human testis, epididymis, and vas deferens suggests a possible role for nitric oxide in spermatogenesis, sperm maturation, and programmed cell death. *Biol Reprod* 1996; 55: 935-941
61. O'Bryan MK, Zini A, Cheng CY et al. Human sperm endothelial nitric oxide synthase expression: correlation with sperm motility. *Fertil Steril* 1998; 70: 1143-1147
62. Lue Y, Hikim APS, Wang C et al. Functional role of inducible nitric oxide synthase in the induction of male germ cell apoptosis, regulation of sperm number, and determination of testes size: evidence from null mutant mice. *Endocrinology* 2003; 144: 3092-3100
63. Morbidelli L, Donnini S, Ziche M. Role of Nitric Oxide in the Modulation of Angiogenesis. *Curr Pharma Des* 2003; 9: 521-30
64. Yağmurlu A, Boleken ME, Ertoy ME et al. Preventive effect of pentoxifylline on renal scarring in rat model of pyelonephritis. *Urology* 2003; 61: 1037-41
65. Savas C, Aras T, Cakmak M et al. Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 905-10
66. Savas C, Dindar H, Bilgehan A et al. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 36: 65-69
67. Savas C, Dindar H, Aras T et al. Pentoxifylline improves blood flow to both testes in testicular torsion. *Int Urol Nephrol* 2002; 33: 81-5
68. Oguzkurt P, Okur DH, Tanyel FC et al. The effects of vasodilatation and chemical sympathectomy on spermatogenesis after unilateral testicular torsion: a flow cytometric DNA analysis. *BJU Int* 1998; 82: 104-8

69. Sonkin PL, Chen LE, Seaber AV et al. Vasodilator action of pentoxifylline on microcirculation of rat cremaster muscle. *Angiology* 1992; 43: 462-9.
70. Meachem SJ, Niesclag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endoc* 2001; 145: 561-571
71. Buzzard JJ, Loveland KL, O'Bryan MK et al. Changes in Circulating and Testicular Levels of Inhibin A and B and Activin A during Post-natal Development in the Rat. *Endocrinology*. 2004 Apr 7 [Epub ahead of print]
72. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3110-3114.
73. Vale W, Rivier C, Hsueh A et al. Chemical and biological characterization of the inhibin family of protein hormones. *Recent Prog Horm Res* 1988; 44: 1-34
74. Noguchi J, Hikono H, Sato S et al. Ontogeny of inhibin secretion in the rat testis: secretion of inhibin-related proteins from fetal Leydig cells and of bioactive inhibin from Sertoli cells. *J Endocrinol* 1997;155: 27-34
75. Cuevas P, Ying SY, Ling N et al. Immunohistochemical detection of inhibin in the gonad. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 142: 23-30
76. Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM et al. Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat. *Endocrinology* 1997; 138: 2136-2147.
77. Risbridger GP, Clements J, Robertson DM et al. Immuno- and bioactive inhibin and inhibin alpha-subunit expression in rat Leydig cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 66: 119-122.
78. Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the

- regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4451-4458
79. van Dissel-Emiliani FM, Grootenhuis AJ, de Jong FH et al. Inhibin reduces spermatogonial numbers in testes of adult mice and Chinese hamsters. *Endocrinology* 1989; 125: 1899-1903
80. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1321-1325.
81. 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. *J Androl* 1999; 20: 94-101.
82. Matzuk MM, Kumar TR, Bradley A. Different phenotypes for mice deficient in either activins or activin receptor type II. *Nature* 1995; 374: 356-360.
83. 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.
84. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1321-1325.
85. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4059-4063.
86. Johnsen SG. Testicular biopsy score count--a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970; 1: 2-25
87. Topuzlu Tekant G, Emir H, Eroglu E et al. Experience with laparoscopy in nonpalpable testis. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 177-81.
88. Caldamone AA, Amaral JF. Laparoscopic stage 2 Fowler-Stephens orchiopexy. *J Urol* 1994 Oct; 152:1253-6.

89. Lindgren BW, Franco I, Blick S et al. Laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy for the high abdominal testis. *J Urol* 1999 Sep; 162: 990-3; discussion 994.
90. Merguerian PA, Mevorach RA, Shortliffe LD et al. Laparoscopy for the evaluation and management of the nonpalpable testicle. *Urology* 1998; 51(5A Suppl):3-6
91. Sahin C, Artan M, Aksoy Y. The effects of one- and two-stage orchiopexy on postoperative serum testosterone levels and testicular volume in adult patients with bilateral nonpalpable testes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002; 12:327-331
92. Baker LA, Docimo SG, Surer I. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int* 2001; 87:484-489
93. Radmayr C, Oswald J, Schwentner C. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol* 2003;170: 2409-2411
94. King LR. Optimal treatment of children with undescended testis. *J Urol* 1984; 131: 734-5
95. Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW et al. Surgical Management Of The Nonpalpable Testis: The Children's Hospital Of Philadelphia Experience. *J Urol* 1998; 159: 1340-3
96. Pascual JA, Villanueva-Meyer J, Salido E et al. Recovery of testicular blood flow following ligation of testicular vessel. *J Urol* 1989; 142 (pt 2): 549-52
97. Guler F, Bingöl-Koloğlu M, Yağmurlu A et al. The Effects of Local and Sustained Release of Fibroblast Growth Factor on Testicular Blood Flow and Morphology in Spermatic Artery– and Vein-Ligated Rats. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 709-16
98. M. Srinivas, Barry Kilmartin, Philip Basham et al. Unilateral spermatic vessel ligation in prepubertal rats decreases microvascular blood flow to ipsilateral testis postpubertally. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:395-9

99. Turner TT, Tung KSK, Tomomasa H et al. Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biol Reprod* 1997; 57: 1267-74
100. Lysiak JJ, Turner SD, Turner TT. Molecular pathway of germ cell apoptosis following ischemia/reperfusion of the rat testis. *Biol Reprod* 2000; 63: 1465-72
101. Lysiak JJ, Turner SD, Nguyen QAT et al. Essential role of neutrophils in germ cell-specific apoptosis following ischemia/reperfusion of mouse testis. *Biol Reprod* 2001; 65: 718-25
102. Shiraishi K, Naito K, Yoshida K. Nitric oxide promotes germ cell necrosis in the delayed phase after experimental testicular torsion of rat. *Biol Reprod* 2001; 65: 514-21
103. Taneli F, Vatansever S, Ulman C ve ark. Fowler-Stephens manevrasının testiküler nitrik oksit seviyeleri ve germ hücresi apoptozisine etkisi. 7. Ulusal Çocuk Üroloji Kongresi Kitabı. Kapadokya. 2003: 16
104. El-Gohary M, Awara WM, Nassar S et al. Deltamethrin-induced testicular apoptosis in rats: the protective effect of nitric oxide synthase inhibitor. *Toxicology* 1999; 132: 1-8
105. Gao XK, Yang B, Wang H et al. Protective effect of nitric oxide synthase inhibitor (L-NAME) on germ cell apoptosis in experimentally cryptorchid rats. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9: 684-6
106. Shiraishi K, Yoshida K, Naito K. Activation of endothelial nitric oxide synthase in contralateral testis during unilateral testicular torsion in rats. *Arch Androl* 2003; 49: 179-90
107. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Muhtaroglu S et al. The role of nitric oxide in testicular ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 101-3.
108. Berceci SA, Davies MG, Kenagy Rd et al. Flow-induced neointimal regression in baboon polytetrafluoroethylene grafts is associated with decrease cell proliferation and increased apoptosis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1248-55

109. Barlas M, Hatiboglu C. The effect of nitric oxide in testicular ischemia-reperfusion injury. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 81-6.
110. Oguzkurt P, Okur DH, Tanyel FC et al. The effects of vasodilatation and chemical sympathectomy on spermatogenesis after unilateral testicular torsion: a flow cytometric DNA analysis. *BJU Int* 1998; 82:104-8