SPRAGUE-DAWLEY SIÇANLARINDA TORSİYON SONRASI OLUŞAN TESTİKÜLER HARABİYETİ ÖNLEMEDE HİPOTERMİNİN ROLÜ

THE ROLE OF HYPOTHERMIA IN PREVENTING TESTICULAR DAMAGE AFTER TORSION IN SPRAGUE DAWLEY RATS

KOÇAK, T., ÖZCAN, F., KARAMAN, M.İ., AYTEKİN, Y., NANE, İ.

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji ve Histoloji Anabilim Dalları

ÖZET

Bu deneysel çalışmada testis torsiyonu sonrası lokal buz tatbikatı ile sağlanan hipotermi-nin, iskemi nedeniyle testiste ortaya çıkacak destrüksiyonu önlemedeki rolü 3 grup Sprague-Dawley sıçanı üzerinde araştırılmıştır. I. ve II. grup, erken ve geç sonuçları daha iyi değerlendirebilmek için Ia, Ib ve IIa, IIb olarak iki alt gruba ayrılmış, Ia ve IIa grubunda 1 saat, Ib ve IIb grubuna 1 hafta sonra orşiektomi yapılmıştır. III. grup ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Hipotermi uygulanmayan gruplarda torsiyon sonrası çeşitli ölçülerde destrüksiyon görülürken hipotermi sağlanan gruplarda testis dokusunun viabilitesini büyük ölçüde koruduğu ve kontrol grubuna yakın olduğu gözlenmiştir.

SUMMARY

After testicular torsion, the role of hypothermia obtained by local ice application against testicular damage due to ischemia is investigated on 3 groups of Sprague-Dawley rats in this experimental study. For a better evaluation group I and group II are divided to subgroups Ia, Ib and IIa, IIb. Orchiectomy is applied to 'Gr.Ia and IIa' and 'Gr.Ib and IIb' after 1 hr. and 1 week respectively. group III is considered as control. While testicular damage to some extends is observed in groups without hypothermia, preserving of tissue viability and similar findings with control group are observed in groups with hypothermia after testicular torsion.

GİRİŞ

Acil ürolojinin en önemli konularından birisi de testis torsiyonudur. Bazı anatomik bozuklukların predispozan faktörler olarak rol oynadığı hatta bazen bir ailenin birçok ferdinde torsiyon görülebilmesi familiyer bir yatkınlığı da düşündürtmektedir (1). Akut olarak başlayan tek taraflı ağrılı skrotal şişlik ile kendini gösteren torsiyonda zamanında doğru teşhis ve tedavi yapılmazsa olay ya orşiektomi ya da testiküler iskemiye bağlı atrofiyle sonuçlanmaktadır. Barker ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada testis torsiyonuna uğrayan hastaların % 90'ında testisin orşiektomi ya da iskemik atrofi nedeniyle kaybedildiğini bildirmişlerdir (2). Krarup ve arkadaşlarınca 1978 de yayınlanan daha yeni bir yazıda ise bu oranın % 60'lara indiği ancak yine de orşiektomi yapılmayan testislerin 2/3'ünde daha sonra testiküler atrofi geliştiği bildirilmiştir (3). Testis torsiyonunun akibeti kesinlikle iskemi süresine bağlıdır. Smith spermatogenik hücrelerde 4 saatlik iskemi sonrasında ciddi hasarlar oluştuğunu böylece insanda kritik sürenin 4 saat olduğunu bildirmiştir (4). Peron ve arkadaşları 1984 yılında yaptıkları çalışmada kemoterapötik ajanlara maruz kalan sıçan testislerinde spermatogenik yapının hipotermi sağlanması ile korunabildiğini göstermişlerdir (5). 1989'da da Miller ve arkadaşları testiküler iskemide hipoterminin koruyucu etkisini savunan bir çalışma yayınlamışlardır (6). Biz de bu deneysel çalışmamızda Sprague-Dawley sıçanlarında testis torsiyonu sonrası akut dönemde lokal buz tatbikatı ile yaratılan hipoterminin testis dokusu üzerindeki etkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

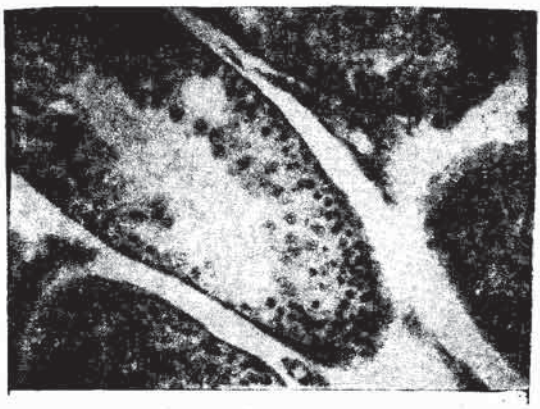
Seksüel olgunluğa erişmiş, 64-66 günlük yaklaşık 250-300 gr. ağırlığında, 25 adet erkek Sprague-Dawley sıçanı 10'ar hayvandan oluşan I ve II numaralı iki ana gruba; bu gruplar da 5'er sıçandan oluşan Ia, Ib ve IIa, IIb alt gruplarına ayrıldı. 5 sıçan da kontrol grubu olan III. grubu oluşturdu.

Ia grubuna torsiyondan sonra herhangi bir uygulama olmaksızın 1 saat beklenip bu süre sonunda orşiektomi, Ib grubuna torsiyonu takiben yine bir uygulama olmaksızın 1 saat beklenip bu süre sonunda detorsiyon, testisin skrotuma yerleştirilip katların kapatılması ve 1 hafta sonra orşiektomi, IIa grubuna torsiyonu takiben 1 saat süreyle testisin üzerine ve etrafına buz tatbikatı ile hipotermi sağlanması ve 1 saat sonunda orşiektomi, IIb grubuna ise torsiyondan sonra 1 saat buz tatbikatını takiben detorsiyon, testisin skrotuma yerleştirilip katların kapatılması ve 1 hafta sonra orşiektominin yapılması, 5 sıçandan oluşan III. gruba da orşiektomi yapılarak çıkartılan testislerin kontrol amacıyla kullanılması kararlaştırıldı.

Gerekli ameliyat hazırlıklarını takiben hayvanlara intraperitoneal 40 mg/kg thiopentone-sodium ile genel anestezi verildikten sonra skrotumun sağ yarısı traşlanarak hazırlandı ve yapılan longitudinal bir insizyonla katlar geçilerek testise ulaşıldı. Testis ve pedikülü 3 kez kendi etrafında döndürülerek 1080°'lik torsiyon sağlandı ve kararlaştırıldığı gibi Ia grubuna herhangi bir işlem yapılmaksızın torsiyonu takiben geçen 1 saatin sonunda orşiektomi, IIa grubuna torsiyondan hemen sonra testis üzerine ve yanlarına ufak paketler halinde yerleştirilen buz kalıplarıyla hipoterminin salanması ve 1 saatin sonunda orşiektomi, Ib grubuna torsiyonu takiben bu halde 1 saat beklendikten sonra detorsiyon ve testisin tekrar skrotuma yerleştirilip, katların kapatılması 1 hafta sonra da orşiektomi yapılarak çıkartılan testisin incelenmesi, IIb grubuna torsiyonu takiben buz tatbiki ile hipotermi sağlanması 1 saatlik süre sonunda detorsiyon testisin yerine yerleştirilmesi ve 1 hafta sonra da orşiektomi ile çıkartılması işlemleri yapıldı. III. gruba da (kontrol grubu) orşiektomi yapılarak alınan testislerin histolojik incelemesi gerçekleştirildi. Orşiektomi sonrası testisler transvers olarak kesilip Bouin solüsyonunda histopatoloji laboratuvarına götürüldükten sonra doku kesitleri parafin bloklara alınıp daha sonra H + E ve PAS boyaları ile boyanıp çeşitli büyütmelerle ışık mikroskopu ile incelendi.

BULGULAR

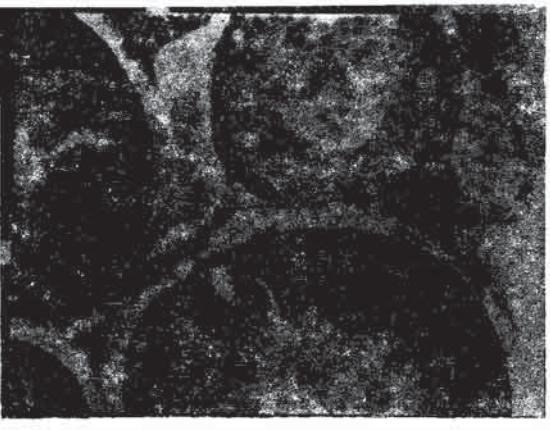
Testislerin histopatolojik değerlendirilmesinde 1 saatlik torsiyonu takiben orşiektomi yapılan Ia grubunda, seminifer tubulusların enine kesitlerinde, germinal epitelde geniş hacimli vakuoller tespit edildi. Epitel katında eksiklikler saptandı. Yer yer 1, 2 sıralı, yer yer de 5 sıralı epitele kadar değişiklikler gösteren epitel tabakaları görüldü. İnterstisyumda ve Leydig hücrelerinde kayda değer bir değişiklik görülmedi (Resim 1). Yine bu gruba ait bazı testislerin



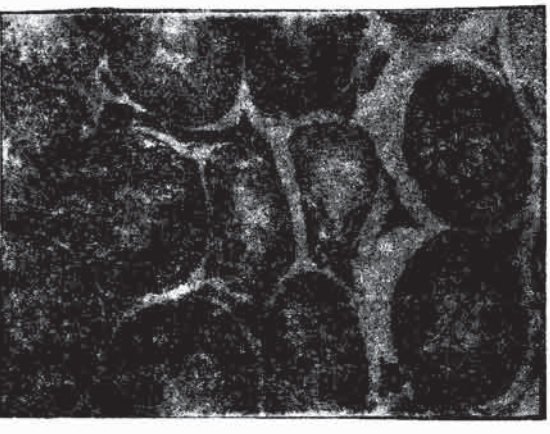
Resim 1

incelenmesinde seminifer tubulusta germinal epitelin tamamen dökülmesine karşılık, diğerlerinde geniş hacimli vakuoller dışında bir destrüksiyon izlenmedi. İntersitisyumda da perivasküler normal görünümlü leydig hücreleri tespit edildi (Resim 2). Epididim korpusundan alınan kesitlerde ise epitel yüksekliklerinin kontrol grubuna göre daha azaldığı izlendi. Lümenlerde sperm depolanması görüldü. 1 saatlik torsiyon esnasında testis üzerine buz tatbikatı ile hipotermi sağlanan

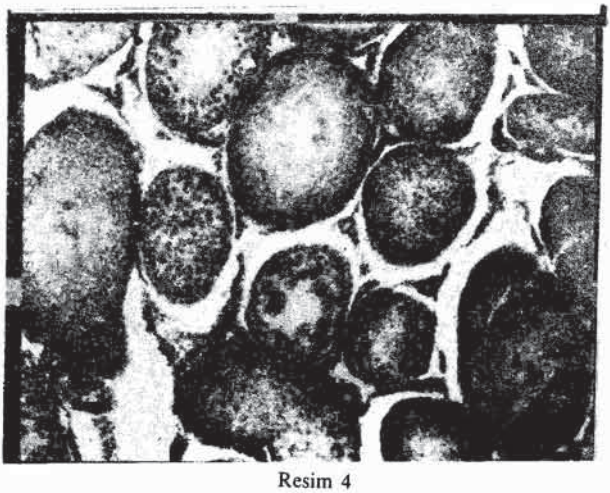
ve bu süre sonunda orşiektomi yapılan hayvanların oluşturduğu IIa grubunun yapılan histopatolojik incelemesi sonucunda seminifer tubuluslardan yapılan enine kesitlerde bir kaç tane hücreden yoksun seminifer tubulus dışında diğer tüm tubulusların kontrol grubuna göre değişiklik göstermediği tespit edildi (Resim 3). Epididim kesitlerinde ise kontrol grubuna göre incelmiş epididim epiteli dışında bir bozukluk görülmedi. 1 saatlik torsiyonu takiben, testisleri tekrar detorsiyone edilen ve 1 hafta sonra orşiektomileri yapılan sıçanların oluşturduğu Ib grubuna ait histopatolojik incelemede, testis kesitlerinde birbirinden farklı destrüksiyonlar gösteren seminifer tubuluslar görüldü. Bazı seminifer tubulusların kesitlerinde germinal epitel sıralarının iyice azalmış olduğu tespit edildi. Bazı seminifer tubuluslarda spermatid kafalarının füzyonu ile oluşmuş multinükleer dev hücrelere rastlandı (Resim 4,5). 1 saatlik torsiyon süresince buz tatbikatı ile hipotermi sağlanıp, bu süre sonunda detorsiyone edilip, 1 hafta sonra orşiektomi yapılan IIb grubunun incelenmesinde ise destrüksiyona uğramış bazı seminifer tubulusların yanı sıra genelde çok sayıda seminifer tubulusun sağlam kaldığı görüldü (Resim 6). Bu grupta yine çok sayıda normal seminifer tubulusunun yanı sıra seyrek olarak epitel aralarında vakuoller olan ve tubulus lümenine olgunlaşmamış hücrelerin döküldüğü tubuluslara da rastlandı. Kontrol grubunu oluşturan III. grupta ise seminifer tubulusların yapılan enine kesitlerinde germinal epitelde tüm hücre serisinin muhafaza edildiği, spermatogonyumdan spermatide kadar hücrelerin mevcut olduğu görülürken bazı tubuluslarda lümene dökülmüş hücre artıklarına da rastlanmıştır. İnterstisyumda, tubulusların civarlarında ve küçük damarların etraflarında Leydig hücre grupları tespit edildi (Resim 7). Büyük büyütmeyle bakılan kesitlerde seminifer tubuluslarda bazal lamina üzerinde spermatogonyumlar, lümene doğru germinal hücre sırasında spermatosit I, spermatosit II'ler mayoz bölünme figürleriyle birlikte görüldü. Lümen tarafında da spermatidler izlendi. İnterstisyumda normal morfolojide Leydig hücre grupları saptandı. Epididimlerin incelenmesinde de gövdelerden alınan kesitlerde epididim epitelinin yüksekliği normal bulunurken lümenlerde depolanmış sperm toplulukları izlendi.



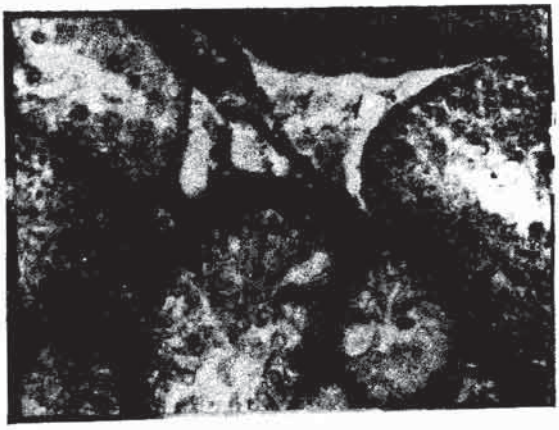
Resim 2



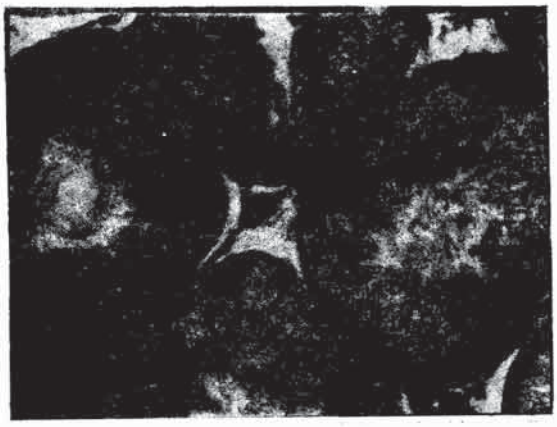
Resim 3



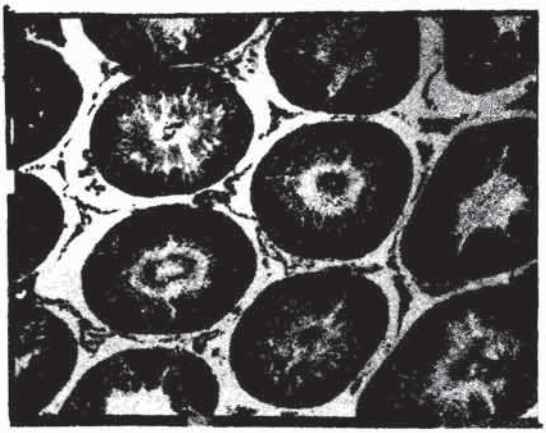
Resim 4



Resim 5



Resim 6



Resim 7

TARTIŞMA VE SONUÇ

1766'da John Hunter tarafından yapılan hipotermi ile ilgili ilk deneysel araştırmayı takiben bu konu hep ilgi çekmiş ve özellikle organ transplantasyonlarında dokuların korunmasında büyük rol oynamıştır. 1908'de Carrel deney hayvanlarında yaptığı transplantasyonlarda soğuk tatbikatından yararlanmıştır. 1960'ta Lapchinsky transplantasyon öncesi köpek böbreklerinin 2-4°C'de rahatlıkla muhafaza edilebileceğini bildirmiştir (7).

İskeminin yol açtığı hasara karşı hipoterminin koruyucu etkileri hücresel enerji kaynaklarının korunması ve bu düşük derecelerde oksijen tüketiminin çok azalmasına bağlanmaktadır (8,9). Aslında hipotermi esnasında da metabolik aktivite devam etmekte ancak normal ısıya göre daha yavaş olmaktadır.

Bilindiği gibi testis torsiyonu genç erkek hastalarda testis kaybına en sık yol açan sebeptir. 25 yaşın altındaki genç erkek hastalarda yaklaşık 1/4000 sıklığında görülür. Klinik muayenenin yanı sıra nükleer flow scan, Doppler ultrason ve testiküler ultrason en sık kullanılan tanı vasıtalarıdır.

Ancak tüm bu tanı yöntemlerine rağmen testis torsiyonunda kesin teşhis yine de kolay değildir. Deneysel çalışmalar köpeklerde 2 saati aşan iskemilerde spermatogenik hücre hasarının başladığını ve 6 saat gibi kısa bir sürede de hücrelerin öldüğünü göstermektedir (10). Benzer şekilde sıçanlarda da 6 saat sonunda ağır destrüksiyonlar oluştuğu bildirilmektedir (6). İnsanlarda da 4-6 saatlik iskemi sonucunda testiste infarkt alanları oluştuğu ve ağır hasarlar meydana geldiği bildirilmiştir (11).

Torsiyonu takiben semptomların ortaya çıkışı, hastanın hekime müracaatı, hastaneye sevki, yapılan tetkikler teşhisin konup ameliyathanenin hazırlanışı ve nihayet hastanın ameliyata alınışı sırasında çok kıymetli olan zaman sürekli kaybedilmektedir. Bu nedenle bu sürelere içinde testis dokusunun canlılığını koruyabilecek basit bir yöntem bile çok yararlı olacaktır. Bu nedenle bazı araştırıcılar diğer organlarda olduğu gibi testiste de iskeminin yol

açacağı hasarı önlemede hipoterminin etkili olacağını öne sürmüşlerdir (6).

Miller ve arkadaşları sıçanlarda testis pedikülünü klampe ederek testiste iskemik bir ortam yaratmışlar ancak, hipotermi ile testis dokusunun bozulmadan canlılığını koruyabildiğini görmüşlerdir. Bunun üzerine bu araştırmacılar torsiyonda da hipotermi sağlanarak benzer olumlu sonuçların elde edilebileceğini belirtmişlerdir (6).

Çalışmamızda torsiyonu takiben akut dönemde lokal soğuk tatbikatı ile hipotermi sağlanan ve hipotermi sağlanmayan sıçan testislerinin erken ve geç dönemde uğradıkları hasarlar incelenmiştir. 1 saatlik hipotermi sonunda gerek erken, gerekse geç dönemde ortaya çıkan histopatolojik bulgular kontrol grubu ve soğuk uygulanmayan grup ile mukayese edildiğinde sonuç yüz güldürücüdür. Literatürdeki çalışmalara uygunluk gösterir şekilde (6), torsiyon sonrası kendi haline bırakılan testislerin germinal epitellerindeki geniş hacimli vakuoller, epitel tabakalarında kopmalar, dökülmeler, katlarda azalmalar gibi hasarlar görülürken, hipotermi sağlanan gruplarda testis dokusunun çok az değişiklikleriyle hemen hemen canlılığını koruduğu izlenmiştir.

Sonuç olarak ortaya, çıktığı andan itibaren müdahale anına kadar geçen sürenin çok kıymetli olduğu testis torsiyonunda çoğunlukla elde olmayan nedenlerle kaybedilen bu süre zarfında lokal soğuk tatbikatı ile hipotermi sağlanması ve böylece testis dokusunun viabilitesinin büyük ölçüde korunmasına yardımcı olunmasının doğru bir yol olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1- **Collins, K. and Broecker, B.H.:** Familial torsion of the spermatic cord. J. Urol., 141:128, 1989.

2- **Barker, K. and Raper, F.P.:** Torsion of the testis, Br.J.Urol., 36:35 1964.

3- **Krarup, T.:** The testes after torsion. Br. J.Urol., 50:43, 1978.

4- **Smith, G.:** Cellular changes from graded testicular ischemia. J.Urol., 73:355, 1955.

5- **Peron, S.E., Klugo, R.C. and Cerny, J.C.:** Effects of hypothermia on testicular spermatogenesis following chemotherapy. Surg. Forum, 35:630, 1984.

6- **Miller, D.C., Peron, S.E., Keck, R.W. and Kropp, K.a.:** Effects of hypothermia on testicular ischemia. J. Urol., 143:1046, 1990.

7- **Humphries, A.l. and Dennis, A.J.:** Historical developments in preservation. In: Basic Concepts of Organ Procurement, Perfusion and Preservation for Transplantation. Edited by L.H. Toledo-Pereyra. New York: Academic Press, chapt. 1, p.7, 1982.

8- **Popovic, V. and Popviç, P.:** Protective effects of hypothermia, organ preservation and effects of drugs. In: Hypothermia In Biology and In Medicine. New York: Grune and Stratton, chopt. 7, pp.214-215, 1974.

9- **Sem, G., Krog, J. and Johansen, K.:** Renal metabolism and blood flow during local hypothermia, studied by means of renal perfusion in situ. ACTA Chir. Scand., 253:196, 1960.

10- **Skoglund, R.W., McRoberts, J.W. and Ragde, H.:** Torsion of the spermatic cord: a review of the literature and an analysis of 70 new cases. J. Urol., 104: 604, 1970.

11- **McAnich, J.W.: Disorders of the testis, scrotum, and spermatic cord. In: Smith's General Urology. Edited by E.A. Tanagho and J.W. McAnich. California: 12th edition, chapt. 32, pp.594-595, 1988.**