

TESTİS TORSİYONUNDA İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARININ BİYOKİMYASAL VE MORFOLOJİK BOYUTLARI VE BU HASARIN ÖNLENMESİNDE E VİTAMİNİNİN ROLÜ (DENEYSEL BİR ÇALIŞMA)

Dr. Hüseyin BALOĞLU (*), Dr. Kadir BAYKAL (**), Dr. Dilaver DEMİREL (*), Bülent ÖZBİLEK (**), Dr. İlhan ONARAN (***), Dr. Şükrü YILDIRIM (*), Dr. Cüneyd İŞERİ (**), Dr. Ali ÖZCAN (***), Dr. İbrahim ÖZTEK (*)

ÖZET: Bu deneysel çalışmada, testiküler torsiyon sonrası serbest oksijen radikallerinin (SOR) testis dokusunda gelişen hasardaki rolü ve vitamin E'nin bu hasarı önlemede etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla testislerine 720°'lik torsiyon uygulanması sonrası detorsiyon uygulanan sıçanlarda doku ve serum malondialdehid (MDA) değerleri ölçülerek SOR aktivitesi belirlenmiştir. E vitamini veriler ve verilmeyen grupların serum MDA değerlerinde anlamlı bir fark bulunmazken, E vitamini uygulanmayan gruplarda, doku MDA değerlerinin arttığı saptanmıştır ($p<0.05$). Vitamin E uygulanan gruplarda ise MDA düzeylerinin normale indiği belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu bulgular histolojik bulgularla da korelasyon göstermiştir. Testiküler torsiyonda doku hasarından SOR aktivitesinin de sorumlu olduğu ve bu hasarı azaltmada medikal tedavinin yararlı olduğu gösterildi.

ANAHTAR KELİMELEER: Testis, İskemi, Reperfüzyon, SOR, Vitamin E.

SUMMARY: BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL DIMENSIONS OF ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY IN TESTICULAR TORSION AND THE PROTECTIVE ROLE OF VITAMIN E (AN EXPERIMENTAL STUDY): In this experimental study, the role of free radicals (FOR) in the development of the testicular injury and the protective effect of vitamin E from this injury were investigated. From this purpose, FOR activity was determined by measuring tissue and sera malonaldehyde (MDA) levels in rats which were undergone 720° torsion. While there were no significant difference in sera MDA levels between groups which were treated and which were not treated, these levels were significantly increased in untreated rats ($p<0.05$). In the group which treated with vitamin E MDA levels were found within normal limits ($p<0.05$). These findings showed a good correlation with histological findings. In conclusion, FOR activity responsible for the testicular damage in testicular torsion and medical treatment is helpful to decrease this damage.

KEY WORDS: Testis, Ischemia, Reperfusion, SOR, Vitamin E.

GİRİŞ

Testis torsiyonu, gonadın kaybına yol açabildiği için acil bir ürolojik hastalıktır. Torsiyon oluştuğunda venöz kan akımında obstrüksiyon, sekonder ödem ve hemoraji ile birlikte arteriyel obstrüksiyon gelişir (1). Testisin canlılığı cerrahi müdahaleye kadar geçen zamana göre değişmektedir. Bir

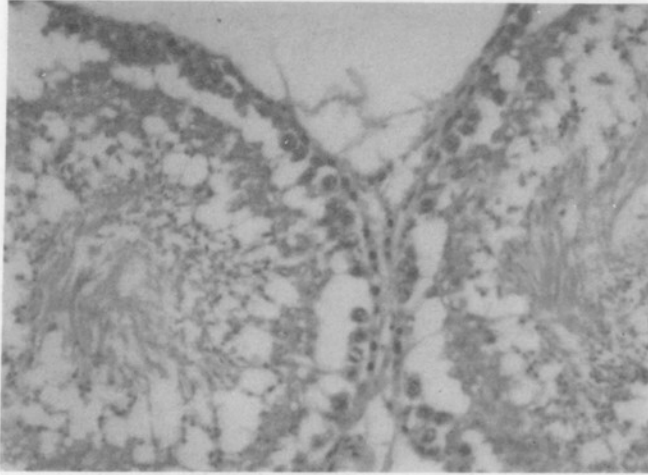
saat içinde testiste kalıcı değişiklikler ortaya çıkmaya başlar ve 24 saatten sonra testis canlılığını yitirir (2,3).

Doku iskemiye maruz kaldığı zaman, hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan ve hücre ölümü ile de bitebilen bir dizi kimyasal reaksiyonlar başlar. İskemiye bağlı doku hasarına tek başına sebep olabilen hiçbir reaksiyon tanımlanmamıştır. Veriler, hücre enerji depolarının azalmasının ve toksik metabolitlerin toplanmasının hücre ölümünü hazırladığını göstermektedir. Bu durumda kan akımının tekrar sağlanması kaçınılmazdır. Rejenerasyonu ve toksik metabolitlerin atılımını sağlayan reperfüzyon ise, paradoksal olarak doku hasarı oluşturan bir dizi reaksiyonlara sebep ol-

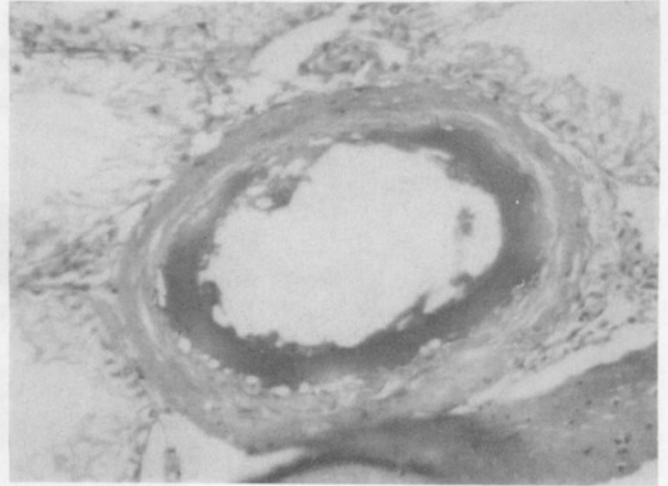
* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Bölümü

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Bölümü

*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Biyokimya Bölümü



Resim 1. Normal seminifer tubul yapısı (HE x 200). 2. Grup deneği.



Resim 2. Parankim damarı lümeninde fibrin marjınasyonu (HE x 200). 3. Grup deneği.

maktadır (4). Birçok hücrede normal aerobik metabolizma sırasında oksijenin toksik metabolitleri (Süper Oksit Radikalleri=SOR) ortaya çıkar ve bunlar iskemi /reperfüzyon gibi patolojik durumlarda daha da artarak, endojen antioksidan mekanizmaların kapasitesini aşar ve doku hasarı oluşturur (5,6,7,8). Doku hasarını önlemede bazı ajanların, belirgin klinik durumlarda reaktif oksijen metabolitlerini yok ettiği, oluşumlarını bloke ettiği veya endojen anti oksidan yeteneklerini artırdığı saptanmıştır (9). Bu ajanlardan biri olan alfa tokoferol (E vitamini), normalde hücre membranları ve plazma lipoproteinlerinde bulunur. Yağda eriyen bir vitamin olan E, antioksidan özelliğini ise zincir reaksiyonlarını kırarak gösterir (10).

Bu deneysel çalışmada, sıçanlarda testis dokusuna yönelik olarak oluşturulan iskemi/reperfüzyonun neden olabileceği erken ve geç dönem doku hasarının biyokimyasal ve morfolojik boyutları incelenerek, bu hasarın önlenmesinde antioksidan özelliği olan E vitamininin cerrahi yaklaşımla birlikte rolü araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1995-1996 eğitim döneminde GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji ve Üroloji bölümlerince gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 70-75 günlük, yaklaşık 200-210 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi 40 sıçan denek olarak kullanılmıştır. Yaklaşık 3 yıl kadar yaşayabilen bu sı-

çanlarda seksüel olgunlaşma 60 gün civarında tamamlanmaktadır. Testisler 30-40 gün arasında skrotuma inmekte ancak inguinal kanal açık kalmaktadır. Testisin ana arteri olan internal spermatik arter insanda olduğu gibi renal arterlerin hemen altından çıkarak inguinal kanaldan geçer ve testise ulaşır.

İskemi/reperfüzyonun erken ve geç dönemlerde neden olabileceği doku hasarının biyokimyasal ve morfolojik boyutlarını incelemek ve bu hasarın önlenmesinde antioksidan özelliği olan alfa tokoferolün cerrahi yaklaşımla birlikte rolünü araştırmak için, denekler rastgele oluşturulan 7 gruba ayrılmıştır:

1. Grup (n=5): Kuyruk kanından ayrılan serumda E vitamini düzeyi ölçülmüştür. Aynı deneklere 25 mg alfa tokoferol im olarak verildikten 30 dakika sonra ölçümler tekrarlanmıştır (25 mg im alfa tokoferolün serum E vitamini düzeyine etkisini ölçme grubu).

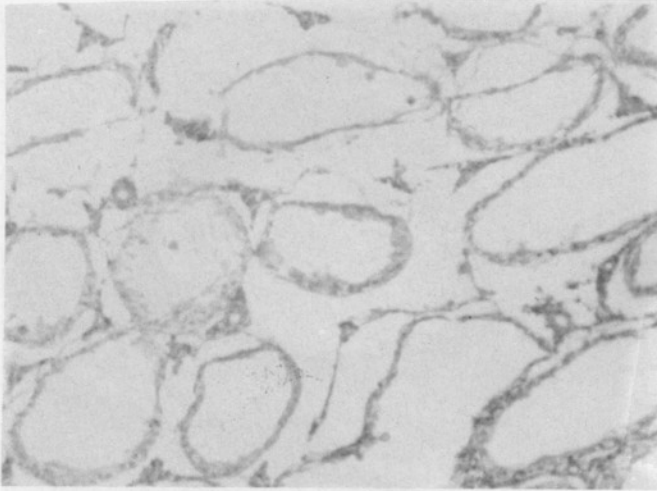
2. Grup (n=5): Eksplorasyonu takiben orşiektomi uygulanmıştır. Renal venlerin inferiyor kaval vene açılma yerinin hemen üzerinden 1-2 cc kan örneği alınmıştır (Kontrol grubu).

Diğer 5 grupta, eksplorasyonu takiben her iki testise 720°'lik torsiyon uygulandıktan sonra;

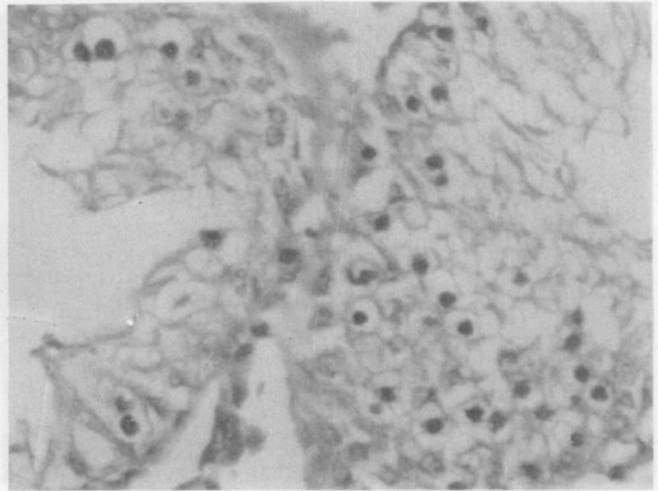
3. Grup (n=6): Bir saatlik iskemi süresi sonunda bilateral orşiektomi uygulanmıştır (İskemik hasar grubu).

TABLO 1: TESTİKÜLER İSKEMİ / REPERFÜZYON HASARININ BİYOKİMYASAL VE MORFOLOJİK BULGULARI

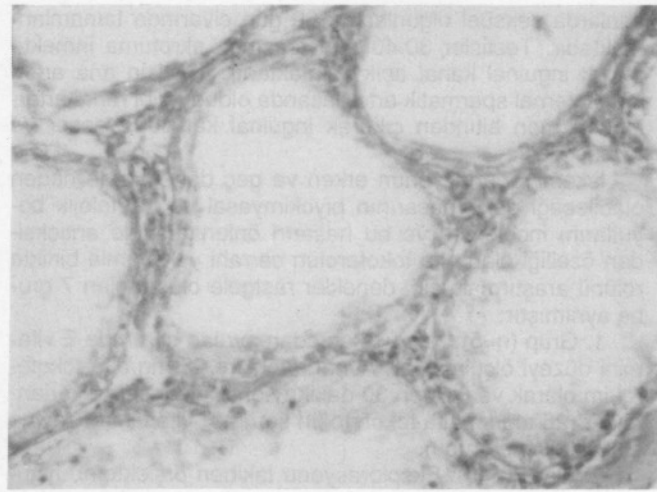
	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=6)	Grup 5 (n=6)	Grup 6 (n=6)	Grup 7 (n=6)
Serum E vitamini düzeyi (μmol/L)	31.18±2.13	28.08±1.79	29.13±2.04	30.03±1.89	31.72±2.29
Serum MDA düzeyi (μmol/L)	2.61±1.08	2.57±1.14	2.65±0.98	2.60±1.27	2.56±1.48
Testis dokusu MDA düzeyi (μmol/L)	12.91±2.34	14.11±1.96	7.02±2.11	7.18±1.54	6.94±2.18
Vasküler staz	+++	++	++	+	+
Damar lümeninde fibrin marjınasyonu (Resim 2)	+++	+++	+++	++	++
Seminifer tubul konfigürasyon bozukluğu (Resim 3)	+++	+++	++	++	+
Germ hücre popülasyonu (Resim 4)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓
Spermatogenetik aktivite (Resim 5)	Spermatogonia seviyesi	Spermatogonia seviyesi	Spermatogonia seviyesi	Spermatosit seviyesi	Tüm seri mevcut
Germ hücrelerinde nükleer değişiklikler (Resim 6)	+	+	+	+++	+
Leydig hücre hiperplazisi	-	-	-	+	-
Tubuler kalsifikasyon (Resim 7)	-	-	-	+	+



Resim 3. Seminifer tubüllerde konfigürasyon bozukluğu (HE x 50). 3. Grup denegi.



Resim 5. Spermatogenetik aktivitede spermatogonia seviyeli arrest (HE x 200). 4. Grup denegi.



Resim 4. Germ hücre popülasyonunda belirgin azalma (HE x 100). 3. Grup denegi.

4. Grup (n=6): Bir saatlik iskemi süresi sonunda testisler detorsiyone edilerek 15 dakikalık reperfüzyon sağlanmış ve takiben bilateral orşiektomi uygulanmıştır (İskemi sonrası kısa süreli reperfüzyon hasarı grubu).

5. Grup (n=6): Torsiyondan 30 dakika sonra, 25 mg im alfa tokoferol uygulanmıştır. Toplam 1 saatlik iskemi süresi sonunda testisler detorsiyone edilerek 15 dakikalık reperfüzyon sağlanmış ve süre sonunda bilateral orşiektomi uygulanmıştır (İskemi/kısa süreli reperfüzyonla oluşturulan doku hasarının önlenmesinde E vitamininin etkisini araştırma grubu).

6. Grup (n=6): Bir saatlik iskemi süresi sonunda testisler detorsiyone edilerek 14 gün reperfüzyon sağlanmış ve takiben bilateral orşiektomi uygulanmıştır (İskemi sonrası uzun süreli reperfüzyon hasarı grubu).

7. Grup (n=6): Torsiyondan 30 dakika sonra, 25 mg im alfa tokoferol uygulanmıştır. Toplam 1 saatlik iskemi süresi sonunda testisler detorsiyone edilerek 14 günlük reperfüzyon sağlanmış ve süre sonunda bilateral orşiektomi uygulanmıştır (İskemi/uzun süreli reperfüzyonla oluşturulan doku hasarının önlenmesinde E vitamininin etkisini araştırma grubu).

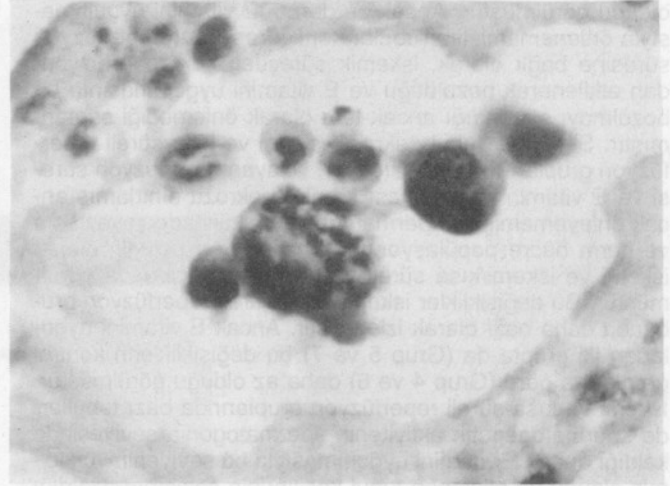
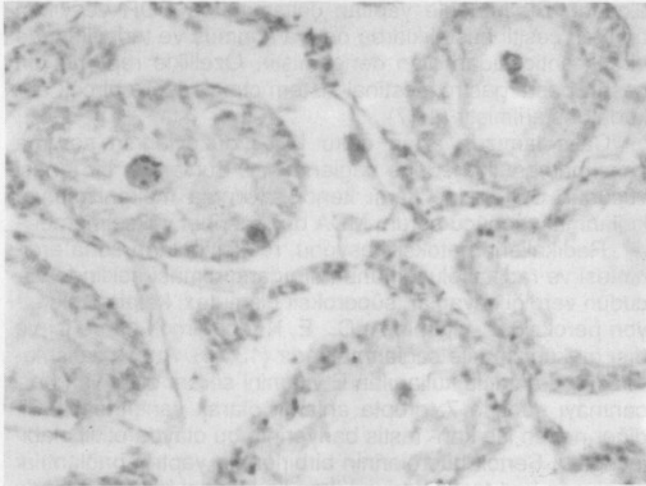
İşlemler sırasında 3. grupta iskemi süresi sonunda, 4,5,6 ve 7. gruplarda reperfüzyon süresi sonunda, renal venlerin açılım yerlerinin hemen üzerinden inferiyor kaval venden 1-2 cc kan örnekleri alınmıştır.

1. BİYOKİMYASAL BOYUTUN DEĞERLENDİRİLMESİ

MALONDİALDEHİD (MDA) ÖLÇÜMLERİ: Son yıllarda birçok hastalıktan sorumlu tutulan serbest oksijen radikalleri (SOR) bir veya birden çok sayıda eşlenmemiş elektron taşıyan, kimyasal reaktiviteleri yüksek olarak tanımlanan molekül ya da bileşiklerdir. Çok kısa ömürlü olmaları ve değişken yapılarında bulunmaları nedeniyle serbest radikallerinin ölçümleri oldukça güçtür. Araştırmacılar bu nedenle serbest radikallerin lipid, protein ve DNA gibi hücre içeriği ile reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıkan son ürünlerini ölçmeye yönelmişlerdir (11). Bunlar arasında lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan ürünlerin ölçülmesi, uygulanabilme kolaylığı nedeni ile en çok tercih edilenidir. Çalışmamızda, bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın serum ve testis dokularındaki düzeyleri iskemi/reperfüzyon hasarının biyokimyasal boyutunun göstergesi olarak kullanılmıştır. Testis dokusu ve serumda MDA düzeyleri Conti ve ark.'larının uyguladığı yöntem modifiye edilerek ölçülmüştür (12).

SERUM VE VİTAMİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ:

Organizmalar, oksidan ürünlere karşı korunmak üzere harabiyeti önleyen, sınırlayan ya da kısmen tamir eden mekanizmalara sahiptirler. Bu olay oluşan radikallerin detoksifikasyonu, radikal reaksiyonlarının sona erdirilmesi ve radikal oluşumunun sınırlandırılması gibi üç prensip ile gerçekleşmektedir. Savunma mekanizmaları serbest radikal üretim hızı karşısında yetersiz kalırsa serbest radikalın zararlı etkisi görülür (13). Hücreler süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazı kullanarak süperoksit ve hidrojen peroksidi detoksifiye eder, daha fazla toksik ürünün oluşmasını önler (14). Süperoksit dismutaz süperoksit radikalinin, katalaz ve glutatyon peroksidaz ise hidrojen peroksitin metabolize olmasını sağlar. Başlıca tokoferoller (E vitamini) olmak üzere karotenler, askorbik asit ve glutatyon gibi serbest radikal tutucuları ile olan mekanizmada ise düşük molekül ağırlıklı tutucular lipid peroksidasyon zincirlerini kırar-



Resim 6. a: Germ hücrelerinde belirgin megakaryoz (HE x 100). **b:** Multinukleasyon, nükleer kontur düzensizliği ve kromatin heterojenitesinde artış (HE x 400). 6. Grup deneyi.

lar. Peroksi ve alkoksi radikalleri ile reaksiyona giren tutucular lipid peroksidasyon reaksiyonlarının ilerlemesini önler. Bu reaksiyon sırasında radikali detoksifiye ederken kendisi radikal haline gelir ($ROO^{\circ} + Vit E \rightarrow ROOH + Vit E^{\circ}$). Vitamin E radikali stabil ve reaktivitesi az olan bir radikaldir. Bu radikal, vitamin C tarafından gerçekleştirilen bir tamir ile tekrar vitamin E'ye indirgenir. Birçok hücrede normal aerobik metabolizma sırasında oksijenin yüksek derecede toksik metabolitleri ortaya çıkar ve bunlar patolojik durumlarda daha da artar. Bu serbest radikaller ve metabolitleri özellikle iskemi ve reperfüzyon durumlarında artarak, endojen antioksidan mekanizmanın tampon kapasitesinin üstüne çıkar ve doku hasarı oluşur. Kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, pankreas ve beyin gibi dokularda bu maddelerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (5,6,7,8,15). Bazı ajanların belirgin klinik durumlarda bu reaktif oksijen metabolitlerini yok ettiği, oluşumlarını bloke ettiği, endojen antioksidan yeteneklerini artırdığı saptanmıştır (9). Bu ajanlardan biri olan alfatokoferol (E vitamini) normalde hücre membranları ve plazma lipoproteinlerinde bulunur. Yağda eriyen bir vitamin olan E vitamini zincir reaksiyonlarını kıran antioksidan özelliğe sahiptir (10).

Çalışmamızda serum vitamin E konsantrasyonu Desai'nin tarif ettiği yöntem modifiye edilerek ölçülmüştür (16).

2. MORFOLOJİK BOYUTUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Orşiektomi sonrası testis dokusu tunika albuginea birkaç yerinden delinerek Bovin solüsyonunda tespit edilmiştir. Fiksasyon sonrası akar suda 4 saat yıkanarak % 50'lik sıcak alkolde 4 kez 30 dakika tutulmuştur. Rutin doku takibinden sonra parafine gömülerek 5 µm'lik kesitler hematoksilen-eozin ile boyanmıştır. Değerlendirmeler ışık mikroskopik seviyede saptanan 8 parametre üzerinden kalitatif-semikantitatif olarak yapılmıştır (Tablo 1).

Kantitatif değerlerin istatistiksel karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Alfa tokoferolün 25 mg'lık im uygulaması 30 dakika sonunda serum E vitamini düzeyini anlamlı derecede yükseltmiştir. 31.28 ± 2.56 µmol/L olan grup ortalaması injeksiyon-

dan 30 dakika sonra 36.81 ± 2.11 µmol/L'ye yükselmiştir. 1 ve 2. grup sıçanlarda yapılan serum ve testis dokusu MDA ölçümlerinde, normal şartlar altında im alfa tokoferol uygulamasının bu değerleri etkilemediği görülmüştür (Ortalama serum MDA; grup 1: 2.68 ± 0.79 , grup 2: 2.64 ± 0.86 ; ortalama testis dokusu MDA; grup 1: 6.44 ± 1.11 , grup 2: 6.34 ± 1.14). 1 ve 2. gruplarda testiküler histoloji normal olarak değerlendirilmiştir (Resim 1). İskemik hasar grubu (grup 3), iskemi/kısa süreli reperfüzyon hasarı grubu (grup 4) ve bu hasarın önlenmesinde E vitamininin etkisinin test edildiği grup (grup 5) ile, iskemi/uzun süreli reperfüzyon hasarı grubu (grup 6) ve bu hasarın önlenmesinde E vitamininin etkisinin test edildiği gruba (grup 7) ait biyokimyasal ve morfolojik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bir saatlik testiküler iskemi sonunda testis dokusu MDA değerlerinde seruma yansımayan anlamlı bir artış izlenmiştir ($p < 0.05$). Ancak serum E vitamini düzeyleri değişmemiştir. 15 dakikalık reperfüzyon sonunda MDA'nın doku düzeyleri hem iskemi (grup 3) hem de kontrol (grup 1 ve 2) grubuna göre anlamlı bir yükselme göstermiştir ($p < 0.05$). Serum E vitamini düzeylerinde ise yine aynı gruplara göre anlamlı olmayan hafif bir azalma dikkati çekmiştir. Doku düzeyindeki bu değişiklikler ise serum MDA düzeylerine yansımamıştır ($p < 0.05$). E vitamininin etkisinin test edildiği kısa süreli grubunda ise serum MDA seviyelerine yansımayan anlamlı bir doku MDA düzeyi düşüklüğü ve buna paralel olarak da kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı bir serum E vitamin düzeyi azalması saptanmıştır ($p < 0.05$). İskemi/uzun süreli reperfüzyon grubunda, doku MDA düzeyleri kontrol grubuna göre (grup 1 ve 2) anlamlı bir yükselme gösterirken, kısa süreli reperfüzyon grubuna göre belirgin şekilde azalmış olduğu ve bu süreçten serum E vitamini ve MDA düzeylerinin etkilenmediği gözlenmiştir. E vitamininin etkisinin test edildiği iskemi/uzun süreli reperfüzyon grubunda ise, doku MDA seviyelerinin normale çok yakın seviyeye düştüğü, serum E vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre (grup 1) anlamlı şekilde azaldığı ancak serum MDA düzeyinin bu süreçten etkilenmediği saptanmıştır.

Testiküler hasarın morfolojik boyutu saptanmış olan 8 grup değişiklikle irdelenmiştir (Tablo 1). 1 ve 2. Grupta değişiklik saptanmamış ve normal mikromorfoloji referansı olarak değerlendirilmiştir. Vasküler staz ve lüminer fibrin marjinalyasyonunun reperfüzyon süresi uzadığında daha azalmış

olduğu görülmüştür. Ancak bu durum E vitamini uygulamasıyla önlenememiştir. Tubuler konfigürasyonun reperfüzyon süresine bağlı olarak, iskemik süreçten çok reperfüzyondan etkilenerek bozulduğu ve E vitamini uygulamasının bu bozulmayı sınırladığı ancak tam olarak önlemediği saptanmıştır. Seminifer tubul nekrozu iskemi ve kısa süreli reperfüzyon gruplarında en belirgindir. Uzayan reperfüzyon süresi ve E vitamini uygulaması tubuler nekrozu sınırlamış ancak önleyememiştir. Spermatogenetik aktivitede yavaşlama ve germ hücre popülasyonunda azalma en belirgin olarak iskemi ve iskemi/kısa süreli ve perfüzyon grubunda görülmüştür. Bu değişiklikler iskemi/uzun süreli reperfüzyon grubunda daha hafif olarak izlenmiştir. Ancak E vitamini uygulanan iki grupta da (Grup 5 ve 7) bu değişikliklerin kontrol gruplarına göre (Grup 4 ve 6) daha az olduğu görülmüştür. Iskemi ve kısa süreli reperfüzyon gruplarında bazı tubullerde spermatogenetik aktivitenin spermatogonia seviyesinde kaldığı, ancak E vitamini uygulamasıyla bu seviyenin yükselmiş olduğu ve etkilenen tubul kesitlerinin sayısının azaldığı saptanmıştır (Tablo 1). Germ hücrelerinde megakaryozis, nükleer kontur düzensizliği, kromatin heterojenitesi ve karyoreksis şeklinde izlenen değişiklikler, diğer gruplarda daha az sayıda ve düşük dereceli iken, iskemi/Uzun süreli reperfüzyon grubunda çok belirgindir. Bu değişikliklerin E vitamini uygulaması ile uzun süreli reperfüzyon grubunda belirgin derecede azaldığı görülmüştür. Testiküler atrofinin bir bulgusu olan Leydig hücre hiperplazisi ise sadece iskemi/uzun süreli reperfüzyon grubunda ve hafif derecede saptanmıştır. E vitamini uygulamasının yine bu değişikliği önlediği görülmüştür. Gruplarda incelediğimiz son bulgu olan kalsifikasyon tamamen tubul içlerinde yerleşmiş olarak ve sadece uzun süreli reperfüzyon gruplarında (Grup 6 ve 7) gözlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Testiküler torsiyon sonrası oluşabilecek hasarı önlemede en önemli faktör hiç şüphesiz ki zamandır. Ancak erken dönemde müdahale edildiğinde bile, testisin iki fonksiyonundan biri olan spermatogenezis etkilenmekte ve sperm parametrelerinde değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni ise henüz kesinlikle saptanabilmiş değildir.

Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu doku hasarları tıpta en çok araştırılan konuların başında yer

almıştır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda SOR ve yıkım ürünleri çeşitli hastalıklarda ortaya konmuş ve tedavilerinde birçok antioksidan ajan denenmiştir. Özellikle reperfüzyon hasarı başta gastrointestinal sistem olmak üzere birçok dokuda gösterilmiştir (4,17).

Çalışmamızda artan doku MDA düzeylerinin serumda yansımaması iki nedene bağlanmıştır. Bunlardan bir tanesi vücudun SOR'lerine karşı kendi savunma mekanizmasını kullanması sonucu serum MDA değerlerinin yükselmemesidir. Radikallerin detoksifikasyonu, reaksiyonların sona erdirilmesi ve radikal oluşumunun sınırlandırılması şeklinde vücudun verdiği cevaplar, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, vitamin A, C, E, K gibi birçok hücre içi ve dışı mekanizma ile sağlanmaktadır (13,14). Ancak çalışmamızda bu amaçla kullanılan E vitamini serum ölçümleri harcanmayı sadece 7. grupta anlamlı olarak yansıtmıştır. Bir diğer neden ise kan- testis bariyerinin bu olayda etkili olabileceğidir. Sertoli hücrelerinin birbirleri ile yaptığı bağlantılar ile oluşan kan-testis bariyeri, kan ile lümenal bölge arasında ciddi bir engel oluşturmaktadır. Bu da dokuda ortaya çıkan bu yıkım ürünlerinin dolaşıma geçmesini engelleyebilir. Ancak SOR'lerinin ve yıkım ürünlerinin fazlasıyla reaktif olması ve bu nedenle kısa ömürlü olması nedeniyle ölçümlerinin güvenilir olmayabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle bu tip çalışmalarda histolojik değerlendirmeler ön plana çıkmaktadır.

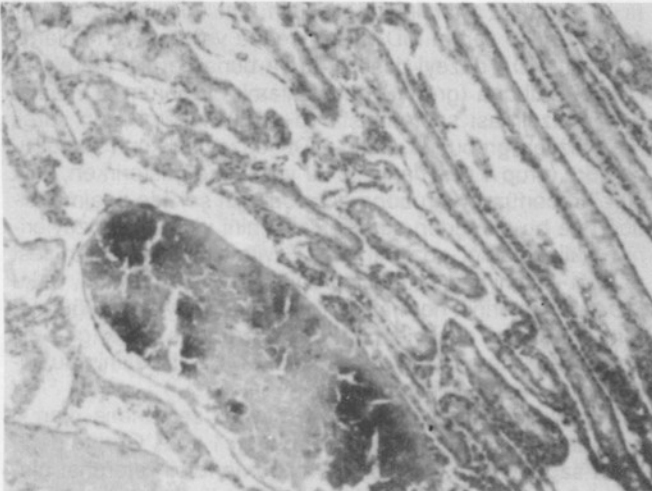
Testis torsiyonunun erken döneminde interstisyel ödem, germinal epitelde desquamasyon görülürken, 12 saatin üzerindeki olgularda hemorajik infarktüsler ve atrofik değişiklikler geliştiği bilinmektedir (18). Köpeklerde yapılan çalışmalarda 4 saatlik iskemiyin germinal hücrelerde ciddi hasara yol açtığı, interstisyel hücrelerde ise bu sürenin 8-10 saat olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamızda torsiyon sonrası dolaşımın bozulması ile ilk olarak interstisyel ödem ve vasküler staz gibi değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Bu da testis torsiyonunda venöz dolaşımın bozulmasının hasardan sorumlu faktör olduğunu göstermektedir. Ayrıca seminifer tubuler konfigürasyonun bozulması ve germinal hücrelerde oluşan kalitatif ve kantitatif yapısal hasarın, dokudaki MDA seviyelerinin arttığı da göz önünde tutulursa SOR'lerine bağlı olduğu düşünülebilir. Bunu destekleyen bir başka sonuç ise vitamin E uygulaması sonucu dokuda uzatılmış reperfüzyon fazında ortaya çıkan MDA düzeylerinin normal doku düzeyleri ile aynı olmasıdır.

SOR'lerinin hücre DNA'sına hasar verdiği ve karsinogeneziste oksidatif mekanizmaların etkisi bilinmektedir (20). Çalışmamızda saptadığımız megakaryozis, multinukleasyon, nükleer kontur düzensizliği, kromatin heterojenitesinde artış ve karyoreksis gibi nükleer değişikliklerde bu açıdan anlam taşımaktadır.

Vitamin E uygulanan gruplarda görülmeyen ve ancak geç dönemde ortaya çıkan Leydig hücre hiperplazisi ise testiküler atrofinin bir bulgusudur. İnsanlarda da bu tip değişiklikler kriptorşidizm, Klinefelter sendromu gibi bazı hastalıklarda da saptanmaktadır.

Test gruplarında görülen damar içi fibrin sıvanmasının detorsiyon sonrası reperfüzyonu etkilediği düşünülmüştür. Bu nedenle detorsiyon öncesi uygulanacak antiokagulan tedavi ile testiküler dolaşımın daha etkili bir şekilde korunması mümkün görülmektedir. Bütün bu nedenlerle biz de Greinstein ve arkadaşları gibi, bu konudaki çalışmaların sürdürülmesi gerektiğine inanmaktayız (22).

Sonuç olarak, testiküler iskemi sonunda testis dokusunda serbest oksijen radikallerinin miktarı artmaktadır. Bu miktarlar 15 dakikalık kısa reperfüzyon süresi sonunda daha



Resim 7. Seminifer tubul kalsifikasyonu (HE x 50). 7. Grup denegi.

da yükselmekte (=reperfüzyon hasarı) ancak im 25 mg alfa tokoferol uygulaması, bunların seviyesini normale yakın düzeylere çekerek, testiküler hasarı morfolojik düzeye de kalitatif olarak yansıyan şekilde azaltmaktadır. Uzun süreli reperfüzyonda ise alfa tokoferol uygulaması kendini en belirgin olarak germ hücre nukleuslarındaki değişiklikleri sınırlandırarak göstermektedir. Bu nedenlerle, testiküler torsiyonun tedavisinde detorsiyon işleminden önce alfa tokoferolün uygulanması faydalı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Rajfer J: Congenital Anomalies of the Testis: Testicular Torsion. (Eds) Walsh PC, Retik AB, Stamey AT, Vaughan. ED: Campbell's Urology, 6th Edition, Vol. 2, Philadelphia, WB Saunders Company. 1992; p: 1543-1562.
2. Cosentino MJ, Rabinowitz R, Valvo JR: The Effect of Prepubertal Spermatogenic Cord Torsion on Subsequent Fertility in Rats. J Androl. 1984; 5: 93-95.
3. Turner TT, Howards SS: Acute Experimental Testicular Torsion: No Effect on the Contralateral Testis. J Androl. 1985; 6: 65-67.
4. Zimmerman BJ, Granger DN.: Reperfusion injury. Surg Clin North Am. 1992, 72 (1): 65-83.
5. Evans PH: Free Radicals in Brain Metabolism and Pathology. Brit Med Bull. 1993; 49:577-587.
6. Flitter WD: Free Radicals and Myocardial Reperfusion Injury. Brit Med Bull. 1993 ;49: 545-555.
7. Poli G: Liver Damage due to Free Radicals. Brit Med Bull. 1993; 49: 604-620.
8. Rynfeldt A, Bannenberg G, Moldeus P: Free Radicals and Lung Disease. Brit Med Bull. 1993; 49: 588-603.

9. Gey KF: Prospects for the Prevention of Free Radical Disease, Regarding Cancer and Cardiovascular Disease. Brit Med Bull. 1993; 49: 679-689.
10. Cheeseman KH, Slater TF: An Introduction to Free Radical Biochemistry. Brit Med Bull. 1993; 49: 481-493.
11. Holley AE, Cheeseman KH: Measuring Free Radical Reactions in Vivo. Brit Med Bull. 1993; 49: 494-505.
12. Conti M, Morand PC, Levillain P, Lemonnier A: Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde. Clin Chem. 1991; 37 (7): 1273-1275.
13. Sies H: Strategies of Antioxidant Defence. Eur J Biochem. 1993; 215: 1220-1224.
14. Guemuri L, Artur Y, Herberth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G: Biological Variability of Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, and Catalase in Blood. Clin Chem. 1991; 37 (11): 1932-1937.
15. Das S, Singer A: Controversies of Perinatal Torsion of the Spermatogenic Cord: A Review, Survey and Recommendations. J Urol. 1990; 143: 231-233.
16. Erkilic A, Erkilic M, Gümüslü S, Yücel G, Özben T: Vitamin E Levels in Thyroid Disease. Turk J Med Sci. 1996; 26: 7-9.
17. Akin L, Baloglu H, Uncu E, İlci T, Öztekin İ: İntestinal iskemi-reperfüzyon injurisinin morfolojik boyutları ve katalaz (CAT) / süperoksit dismutazın (SOD) sitoprotektif etkileri. XI. Ulusal Patoloji Sempozyumu-Trabzon 1993, Özet kitapçığı S: 153, Poster no: 84.
18. Bartsch G, Marberger H, Mikuz G: Testicular Torsion: Late Results with Special Regard to Fertility and Endocrine Function. J Urol. 1980; 114: 375-378.
19. Cattolica EV: High Testicular Salvage Rate in Torsion of the Spermatogenic Cord. J Urol. 1982; 128: 66-68.
20. Guyton, K.Z., Kensler, T.W.: Oxidative Mechanisms in Carcinogenesis. Brit Med Bull. 1993; 49: 523-544.
21. Greenstein A, Smith-Harrison LI, Wakely PE, Koloğlu S, Salzberg AD, Koontz WW: The Effect of Polyethylene Glycol-Superoxide Dismutase Administration on Histological Damage Following Spermatogenic Cord Torsion. J Urol. 1992; 148: 639-641.