

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TESTİS TORSİYONUyla TESTİSTE OLUŞAN
HASARIN ONARIMINDA L- KARNİTİN'İN
ETKİNLİĞİ**

ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Hasan DELİKTAŞ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Abdullah GEDİK

DİYARBAKIR

2007

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TESTİS TORSİYONUyla TESTİSTE OLUŞAN
HASARIN ONARIMINDA L- KARNİTİN'İN
ETKİNLİĞİ**

ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Hasan DELİKTAŞ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Abdullah GEDİK

DİYARBAKIR

2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KISALTMALAR	1
1 - GİRİŞ VE AMAÇ	2
2 - GENEL BİLGİLER	4
2.1 Testis anatomisi	4
2.2 Testis histolojisi ve Spermiyogenezis	6
2.2.1 İnterstisyel doku	8
2.2.2 Rete testis	9
2.3 Erkek genital yolların histolojisi	9
2.3.1 Duktuli efferentes	9
2.3.2 Duktus epididimis	9
2.3.3 Duktus deferens	10
2.3.4 Duktus ejakulatoryus	10
2.4 Testis torsiyonu	10
2.4.1 Testis torsiyonunun tanı ve tedavisi	12
2.5 L-Karnitin	15
3 - GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1 Histolojik yöntem	17
3.2 Sintigrafik yöntem	18
4 - BULGULAR	19

4.1 Sintigrafik bulgular	22
4.2 Histolojik bulgular	22
4.2.1 Sol testis histopatolojisi	22
4.2.1.1 Sham grubu	22
4.2.1.2 İ/R grubu	24
4.2.1.3 İ/R+Karnitin grubu	26
4.2.2 Sağ testis histopatolojisi	28
4.2.2.1 Sham grubu	28
4.2.2.2 İ/R grubu	30
4.2.2.3 İ/R+Karnitin grubu	35
5 – TARTIŞMA	39
6 - SONUÇLAR	44
7 – ÖZET	45
8 - KAYNAKLAR	47

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

KISALTMALAR

BL:	Bazal lamina
GE:	Germinal epitel
H:	Hemoraji
H&E:	Hematoksilen-Eozin
İ/R :	İskemi/Reperfüzyon
İBS:	İçi boşalmış seminifer tübül
K:	Konjesyon
KN:	Kuagülatif nekrozis
L:	Leydig hücreleri
PS:	Primer spermatosit
R:	Rat
RDUSG:	Renkli dopler Ultrasonografi
ROS:	Reaktif Oksijen Metabolitleri (Reactive Oxygen Species)
S:	Spermatozoa
SP:	Spermatogonia
ST:	Seminifer tübül
Ö:	Ödem

1 - GİRİŞ VE AMAÇ

Testis torsiyonu sıklıkla genç erkeklerde görülen ve müdahale edilmediği zaman gonad kaybına kadar gidebilen ürolojik acil durumlardan biridir. Testis ve eklerinde 25 yaşına kadar torsiyon görülme sıklığı 1/160 iken sadece testis için bu oran 1/4000'dir. Her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, özellikle pubertal dönem ve ilk 1 yaşta pik yapar.

Testis torsiyonu oluştuğunda önce venöz dönüş bozulur. Bunu takiben ödem, hemoraji ve sonra arteriyel obstrüksiyon gelişir. Kan akımının azalması, tıpkı diğer dokularda olduğu gibi testiste de hipoksiye neden olur. Deneysel çalışmalarda testiküler iskemiye en duyarlı olan hücrelerin spermatogonia ve spermatositler olmak üzere germ hücreleri olduğu gösterilmiştir.

İskemik dokularda canlılığı korumak için temel prensip, reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bu nedenle testis torsiyonlu olgulara zaman geçirmeden müdahale edilmelidir. İlk 4-6 saatte müdahale edildiğinde prognoz oldukça iyidir.

Tek taraflı testis torsiyonunda, karşı taraf testiste görülebilecek hasarın, hastanın yaş grubuyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Prepubertal ve adult ratların karşılaştırıldığı çalışmalarda, prepubertal ratların testislerinin kısa dönem torsiyona daha dayanıklı olduğu bildirilmiştir.

Literatür incelendiğinde testis torsiyonunda karnitin kullanıldığı çalışmalar sınırlı olup, Dökmeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, testis torsiyonunda karnitin etkisi araştırılmış ve sonuçlar histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde karnitin tedavisi etkili bulunmuştur.

Bizde yetişkin Wistar albino ratlar üzerinde yaptığımız bu çalışmada, testis torsiyonu tedavisinde; detorsiyonla oluşturulan reperfüzyon aşamasında kullanılacak olan L-Karnitin'in torsiyone testis ve kontralateral testisteki etkisini, Dökmeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ek olarak testis sintigrafisi ile kantitatif olarak da saptamayı amaçladık. Bu nedenle çalışmamızda testis torsiyonu

tedavisinde karnitinin etkinliği hem kalitatif (histopatolojik), hemde kantitatif, (sintigrafik) olarak incelenmiştir.

2 - GENEL BİLGİLER

2. 1 Testis anatomisi

Testisler 4-5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2.5 cm derinliğinde olup 30 ml hacmindedir. Testisler sert bir kapsülle çevrili olup bu kapsül;

- 1-Tunika vajinalis
- 2-Tunika albuginea
- 3-Tunika vaskulozadan oluşur.

Testisin posterolateral yüzeyine epididimis yapışır. Onun altında tunika albuginea, damarların ve duktusların testiküler kapsülü geçtiği noktada mediastinum testisi oluşturmak için içeri doğru uzanır. Septa radiata mediastenden sayıları 200-300 arasında değişen koni şekilli lobülleri oluşturmak için tunika albugineanın iç yüzeyine yapışır. Her bir tubül “U” şeklinde olup gerildiğinde yaklaşık 1 metre uzunluğa ulaşır. Tübülleri çevreleyen gevşek doku içerisinde testesteron üreten interstisyel (Leydig) hücreleri vardır. Lobüllerin tepelerine doğru, seminifer tübüller kıvrımlarını kaybedip düzelirler. Ve mediastende rete testisi oluştururlar. Bu rete testisten, 12-20 adet duktuli efferentes çıkar ve epididim başına girerler. Kaput epididimiste duktuli efferentesler genişler, daha kıvrımlı bir hal alır ve konik yapıdaki lobülleri oluştururlar. Her bir lobülden gelen duktus tek bir epididim duktusuna drene olur. 6 metre boyunda olan bu kanalın kuyruğa doğru ilerledikçe çapı ve kalınlığı artarak duktus deferens meydana gelir (Şekil-1).

Spermatik kord; vas deferens, testiküler damarlar ve spermatik fasyalardan oluşur. Testiküler arterler aortadan çıkar ve iç inguinal halkaya ulaşmak için retroperitoneal bölgede seyrederek. İç halka seviyesinde damarlar, genitofemoral sinirin genital dalı, ilioinguinal sinir, kremasterik arter ve vas deferens ile buluşurlar.

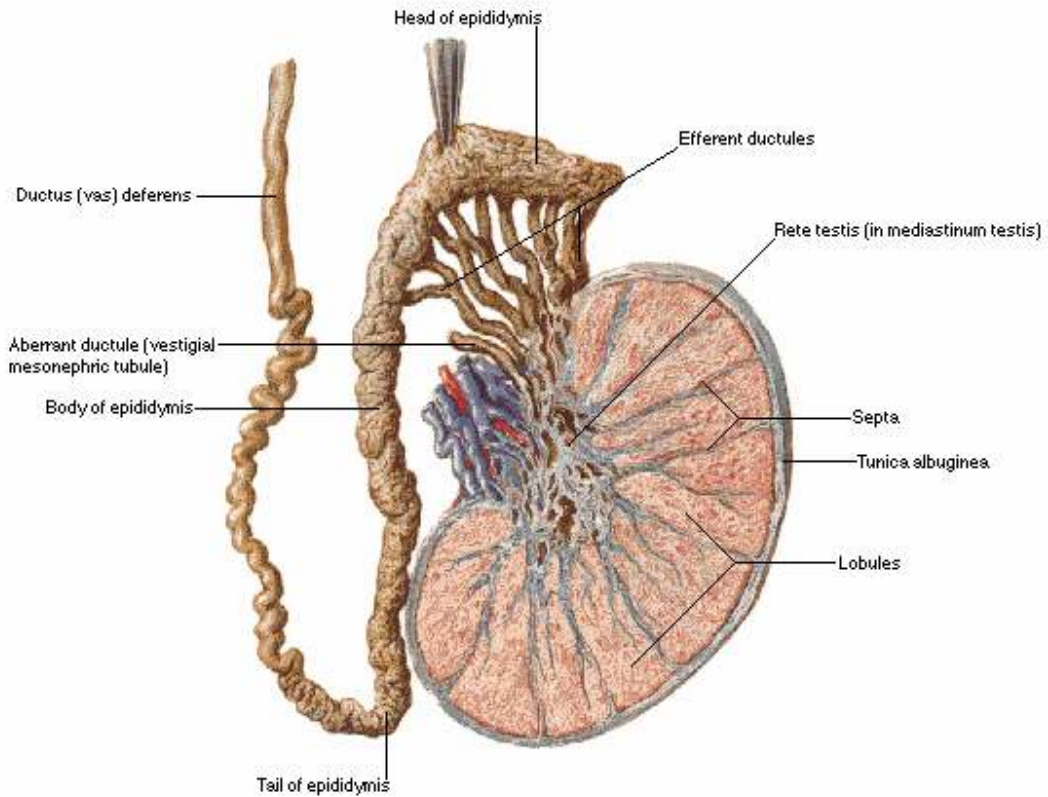
Testiküler arter, testise girdiğinde internal arter, inferior testiküler arter ve epididimis başına giden kapital arter olmak üzere üç dala ayrılır. Bu dallanmanın seviyesi oldukça değişkenlik gösterip olguların %31-%88’inde inguinal kanal içinde olduğu bildirilmiştir (1-2).

Testiküler venler, testiküler arterin çevresinde pampiniform pleksusu oluştururlar. İnguinal kanal seviyesinde venler iki yada üç kanal şeklinde birbirlerine

yaklaşırlar ve daha sonra tek bir ven olarak sağda vena kava inferiora, solda renal vene dökülürler. Testiküler venler eksternal pudental, kremasterik ve vasal venlerle anastomoz yaparlar.

Testiküler lenfatikler, paraaortik ve interaortokaval lenf nodüllerine drene olurlar.

Testis ve epididimin innervasyonu iki yolla olur. Bir kısmını renal ve aortik pleksuslardan çıkar ve gonadal damarlarla birlikte seyreder. Diğer gonadal afferent ve efferent sinirler ise pelvik pleksustan çıkarlar (3). Bazı afferent ve efferent sinirler karşı taraf pelvik pleksusa karışabilirler (4). Bu nöral çapraz komünikasyonlar, bir testisteki patolojik olayların karşı taraf testisin fonksiyonlarını da etkileyebileceğini açıklar. Genitofemoral sinirin genital dalları, tunika vajinalis ve skrotumun duyarlılığını sağlar.



Şekil-1: Testis epididim ve duktus deferens

(Interactive Atlas of Human Anatomy, illustrated by Frank H. Netter, M.D.)

2.2 Testis histolojisi ve spermiyogenez

Testisler; embriyonik gelişimi, seksüel olgunlaşmayı ve üreme fonksiyonlarını etkileyen ekzokrin ve endokrin fonksiyonu olan bir çift organdır.

Embriyoda erkek fetüsün normal gelişimi için testislerde üretilen androjenler gereklidir. Pubertede testislerden salgılanan testosteron sperm üretiminin başlamasını ve sekonder seks karakterlerinin gelişimini sağlar. Erişkinlerde de sperm üretiminin devam etmesi, sekonder seks karakterlerinin korunması ve yardımcı bezlerin fonksiyonları testise bağlıdır. Skrotum içinde yer alan testisler, dıştan üç tabakalı kalın bir kapsül ile kuşatılmıştır. Kapsülün dış tabakası tunika vajinalis, orta tabakası tunika albuginea ve iç tabakası tunika vasküloza olarak isimlendirilir. Tek katlı mezotelyal hücrelerden oluşan tunika vajinalis genellikle preparatlarda izlenmez. Kapsülün en kalın ve belirgin tabakası, yoğun bir fibroelastik bağ dokusu olan tunika albugineadır. Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Kapsülden testisin içine uzanan tunica albuginea'nın ince bağ dokusu uzantıları testisi insanda sayıları 250'ye ulaşan lobüllere ayırır. Her testis lobülü kan damarlarını, sinirleri ve interstisyel hücreleri içeren gevşek bağ dokusu ile sınırlı seminifer tübüllerden oluşur. Seminifer tübüller spermilerin üretildiği, kıvrımlı seyreden tübüllerdir. Her testiste 250-300 adet tübül bulunur. Lobüllerin apeksinde düz seyreden tübüller, tubuli rekti olarak isimlendirilir. Düz tübüller mediastinumda bulunan rete testis ile devamlılık gösterir. Rete testis, duktuli efferentes ile epididimisin baş kısmına bağlanmıştır.

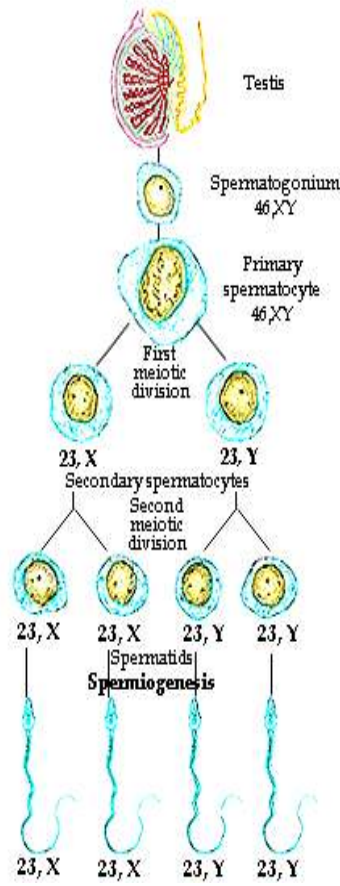
Seminifer tübüller seminifer epitel ile döşeli kanallardır. Seminifer epitel iki farklı hücre grubu içerir. Birinci grup hücreler germ hücreleri olan spermatogenetik hücrelerdir. Diğer hücreler ise germ hücrelerine destek olan ve onları besleyen sertoli hücreleridir. Sertoli hücreleri bazal membrandan tübül lümenine kadar uzanan prizmatik hücrelerdir. Spermatogenetik hücreler ise sertoli hücrelerinin lateral uzantıları ile oluşan bölmelerde yerleşmişlerdir. Bu iki hücre grubu arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri kan-testis bariyerini oluşturur. Seminifer tübüllerin iyon, aminoasit, karbonhidrat ve protein içeriği kan ve lenf içeriğinden oldukça farklıdır.

Kan-testis bariyeriyle oluşan bu fark germ hücrelerinin kan yolu ile gelen zararlı maddelere karşı korunmasını sağlar.

Spermatogenetik hücreler birbiri üzerine sıralanmış farklı gelişim aşamaları gösterir. Bunlardan bazal membrana en yakın olanı spermatogonyumlardır. L mene en yakın bulunan, daha olgun hücreler ise spermatidlerdir. L mende ise spermiyumlar bulunur.

Seminifer tübüllerin enine kesitinde spermatogenetik hücreler bazı özellikleri ile birbirlerinden ayırt edilebilirler. İnsanlarda spermatogenez ve spermiyogenez yaklaşık 9 haftalık bir sürede tamamlanır. Herhangi bir tübülde bu dönemde oluşan bütün aşamaları görmek genellikle mümkün olmaz. Bazal membranın hemen üzerinde yer alan spermatogonyumlar mitoz bölünme ile spermatogenetik hücreleri olşturan ana hücrelerdir. Spermatogonyum tipA hücreleri heterokromatik veya ökromatik oval nükleuslu hücrelerdir. Spermatogonyum tipA'nın mitoz bölünmesiyle oluşan Spermatogonyum tipB ise kromotini nükleusun periferinde yoğunlaşmış, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleoluslu hücrelerdir. Her iki spermatogonyum da soluk boyanan az miktarda stoplazmaya sahiptirler. Heterokromatik nükleuslu tipA spermatogonyumların ana hücreler olduğu düşünülmektedir. Bir seri bölünmeden sonra tipA spermatogonyumlardan tipB spermatogonyumlar oluşur. TipB spermatogonyumların mitoz bölünmesi ile pirimer spermatositler oluşur.

Pirimer spermatositlerin birinci mayoz bölünmesi ile sekonder spermatositler oluşur. Bu bölünme ile pirimer spermatositin diploid kromozom sayısı haploide inmiş olur. Sekonder spermatositlerin ikinci mayoz bölünmesi sonocunda ise spermatidler oluşur. Bu hücreler haploid kromozom ve DNA içeriğine sahiptirler. Spermatidlerin farklılaşarak hareketli spermatozoonlara (sperm) dönüşmesine **spermiyogenez** denir. Bu olaylar testislerde gerçekleşir (şekil-2).



Şekil-2: Spermatogenezis

(Neas J. F : The cell, ebryology atlas,bölüm 2)

2.2.1 İnterstisyel doku

Seminifer tübüller arasında yer alan interstisyel bağ dokusu, kan damarlarından lenfatiklerden ve sinirlerden zengin olan gevşek bir bağ dokusudur. Bu dokuda fibroblastlar, farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Pubertede bu hücelere ek olarak Leydig hücreleri veya interstisyel hücreler olarak adlandırılan hücreler görülmeye başlar. Yuvarlak veya poligonal şekilli, yuvarlak nükleuslu asidofil stoplazmalı bu hücreler bağ dokusu içinde tek tek veya gruplar şeklinde bulunur. Hücreler sentezledikleri testosteron hormonunu, birlikte bulundukları kan veya lenf kapillerlerine boşaltarak endokrin sekresyon yaparlar. Steroid sentezleyen hücre özelliğini gösteren bu hücrelerin stoplazmalarında vakuoller bulunur.

2.2.2 Rete testis

Düz seyirli seminifer tubüller mediastinum testiste yer alan rete testise açılır. Rete testis tek katlı kübik veya alçak prizmatik epitel ile döşeli düzensiz, anastomozlaşan kanallardır. Epitel hücreleri tek bir apikal silium ve birkaç mikrovillus içerir. Epitelin yaslandığı bazal membran, mediastinumun bol kan damarlı bağ dokusu ile sarılıdır.

2.3 Erkek genital yolları histolojisi

2.3.1 Duktuli efferentes

Rete testisi epididimise bağlayan kanallardır. Rete testis epididimisin başına, sayıları yaklaşık 12 adet olan kıvrımlı seyreden duktuli efferenteslerle açılır. Kanalları döşeyen yalancı çok katlı prizmatik epitel, prizmatik ve kübik hücrelerden oluşur. Hücre boyları eşit olmadığından dolayı, epitel yüzeyi girintili çıkıntılı görünür. Uzun boylu prizmatik hücreler genellikle silyalıdır. Kısa boylu hücreler ise silya içermez. Bu hücreler çok sayıda mikrovillus, pinositoz vezikülü, membranla sınırlı cisimcikler içeren, endositoz yapan hücrelerdir. Seminifer tubüllerden salgılanan sıvının büyük bir bölümü duktuli efferentes'in bu hücreleri tarafından reabsorbe edilir. Epitelde lenfositlere de rastlanabilir. Elastik lif içeren, ince bir sirküler kas tabakası, kanalı çepeçevre kuşatır. Spermin bu kanallar boyunca ilerlemesi silyaların hareketi ve kas tabakası sayesinde gerçekleşir.

2.3.2 Duktus epididimis

Testisin arka yüzü boyunca uzanan, son derece kıvrımlı uzun bir kanaldır. Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere 3 bölümden oluşur. Kanalı kan damarlarından, düz kas hücrelerinden zengin sıkı bir bağ dokusu sarar. Yalancı çok katlı sterosilyalı prizmatik epiteli, bazal hücreler ve prizmatik hücrelerden (esas hücreler) oluşur. Epitel içinde lenfositlere rastlanabilir. Epididimisin baş ve gövdesinin büyük

bölümünde bağ dokusu dışında sirküler seyirli düz kaslardan oluşan ince bir tabaka daha yer alır. Kuyrukta bu tabakanın iç ve dış bölümünde longitudinal seyirli iki kas tabakası daha eklenir. Spermatozoa duktus epididimisten geçerken hareket ve döllenme yeteneği kazanır. Duktuli efferentes de absorbe edilmemiş olan sıvı burada absorbe edilir. Epitel hücreleri sertoli hücreleri tarafından ortadan kaldırılmamış olan artık cisimleri ve dejenere olan spermleri fagosite ederek ortadan kaldırılır. Esas hücreler sperm olgunlaşmasını sağlayan siyalik asit, gliserofosfokolin ve glikoproteinleri salgırlar.

2.3.3 Duktus deferens

Epididimisin kuyruğunun devamı olan, kalın duvarlı müsküler bir borudur. Epididimise benzer şekilde, yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Epitel hücrelerinin çoğunun yüzeyinde steriosilyalara rastlanır. Epitel altında elastik liflerden zengin lamina propria yer alır. Mukoza lümene doğru katlantılar yaptığından dolayı lümen düzensiz görülür. Müsküler tabaka, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler seyreden kas liflerinden oluşan kalın bir tabakadır. Duktus deferens spermatik kordun bir parçasını oluşturur. Kanal, prostata girmeden önce genişleyerek ampullayı yapar. Ampullanın son kısmında seminal veziküller kanala katılır. Bundan sonra duktus deferens prostata girer ve üretraya açılır. Prostata giren segmente ejakülatuar duktus denir.

2.3.4 Duktus ejakulatoryus

Basit prizmatik veya yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Duvarında kas tabakası bulunmaz. Epiteli fibröz bağ dokusu tabakası sarar (5).

2.4 Testis torsiyonu

Testis torsiyonu sıklıkla genç erkeklerde görülen ve müdahale edilmediği zaman gonad kaybına kadar gidebilen ürolojik acil durumlardan biridir.(6). Testis ve eklerinde 25 yaşına kadar torsiyon görülme sıklığı 1/160 iken (7), sadece testis için bu oran 1/4000'dir (8). Her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, özellikle pubertal

dönem ve ilk 1 yaşta pik yapar. Olguların % 65'i pubertal dönemde ve 13 yaş grubundadır (9,10). Testis torsiyonu genellikle sol testiste görülürken, olguların % 2'sinde iki taraflıdır.

Normalde, tunika vaginalis sadece testisi ve epididimin anteriorunu kaplar. Tunika vaginalis, testisi ve epididimi tümüyle sararsa, epididim posteriorundan skrotum duvarına tutunacak yer bulamaz. Bu durumda, testis tunika vaginalis içinde sadece damarlar ve duktus deferens ucunda sallanır bir durumda kalır ve kolayca torsiyone olur. Buna intravaginal torsiyon, bu anatomik bozukluğa da "Bell Clapper deformitesi" denir. Bir tarafta intravaginal testis torsiyonu olduğunda karşı tarafta da aynı anatomik kusur ve torsiyon potansiyeli olduğu kabul edilmektedir. Yenidoğan döneminden sonraki torsiyonların hemen hepsi intravaginal torsiyondur. Daha çok yenidoğanlarda görülen spermatik kord seviyesindeki torsiyona da spermatik kord torsiyonu veya ekstra vaginal torsiyon denmektedir. Pubertal dönemde testis hacmindeki artış, mezenterik yapıya oranla daha hızlı olup torsiyon olasılığı artmaktadır. Torsiyonların % 10'u neonatal dönemde gelişmektedir. Bunların çoğu prenatal dönemde görülmektedir. Torsiyonun nedeni olarak, testisin skrotuma inişinin ve gubernakulumun skrotum duvarına fiksasyonunun tam olmaması sorumlu tutulmaktadır (11).

Torsiyonun başlangıcında venöz tıkanıklık vardır. Bu durum, testiste ödeme ve ağrıya yol açar. Testisin tunikası elastik olmadığından, oluşan venöz konjesyon arteriyel dolaşımı bozar. Kan akımının azalması, tıpkı diğer dokularda olduğu gibi testiste de hipoksiye neden olur. Deneysel çalışmalarda testiküler iskemiyeye en duyarlı olan hücrelerin başta spermatogonia ve spermatositler olmak üzere germ hücreleri olduğu gösterilmiştir (12).

İskemik dokularda canlılığı korumak için temel prensip reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bu nedenle testis torsiyonlu olgulara zaman geçirmeden müdahale edilmelidir (13). Torsiyonun başlangıcı ile testisin canlılığını kaybetmesi arasındaki süre hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Gonad torsiyonunda testisin canlılığı iki parametreyle yakından ilgilidir. Bunlar torsiyonun derecesi ve torsiyonun

süresidir. Torsiyonla nekroz arasındaki süre oldukça değişken olup, 2 ila 24 saat arasında değişmektedir. Ancak genellikle ilk 48 saat çok önemlidir. Çeşitli klinik çalışmalarda da detorsiyon ve fiksasyonla tedavi edilmiş hastaların uzun süreli takiplerinde; semptomları 6 saatten az olan hastalarda testislerin % 92'sinin, 6-12 saat arasında olanlarda % 62'sinin, 12-24 saat arasında olanlarda % 38'inin ve 24-48 saat olanlarda da % 11'inin morfolojik açıdan normal kalabildiği bildirilmiştir (14).

Detorsiyon sonrasında gelişebilecek olan reperfüzyon hasarı; nötrofil infiltrasyonu ve serbest oksijen radikallerinin (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) artışıyla yakın ilişkilidir (15). Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonuna, protein denaturasyonuna ve sonuçta DNA hasarına yol açar. Yapılan deneysel çalışmalarda, detorsiyon sonrası ortaya çıkabilecek bu hasarı önlemek için değişik maddeler kullanılmıştır(16-19).

2.4.1 Testis torsiyonunun tanı ve tedavisi

Testis torsiyonu klinik olarak en çok epididimo-orşitlerle karışır. Epididimo-orşitlerin kliniği testis torsiyonuna oranla daha yavaş seyreder, ateş ve dizüri görülebilir. Ancak ateş ve dizüri görülmeyen epididimitli hastalar da olabilir. Geçmişte tekrarlayan üriner enfeksiyon, üretral akıntı, üriner cerrahi ve üretral kateterizasyon öyküsünün olması epididimo-orşit tanısında yardımcı olabilir.

Fizik muayenede lokal hassasiyet ile birlikte şiş bir epididimle ortaya çıksa bile, yaygın olarak şişmiş bir hemiskrotumla daha sık olarak karşılaşılır. Ayrıcı tanı açısından kramasterik refleksin olması önemli ise de şiş ve ödemli bir skrotumda bu refleks tam olarak alınamayabilir (20). Epididimo-orşitlerde idrar kültürlerinde %40-90 üreme olmaz (21-23). İdrar kültüründe üreme olanlarda üriner anomali bulunması ihtimali daha fazladır.

Testis torsiyonu akut skrotumun en acil ve en önemli nedenidir. Testis torsiyonunda tedavinin başarısı ağrının süresi ve tanının gecikmesi ile ters orantılıdır. Klinik olarak bu hastalarda hastaneye başvurmadan önceki ağrı süresi, bulantı kusmanın eşlik etmesi ve daha önceden intermitant torsiyon atakları geçirmesi

torsiyon tanısının konmasına kesin olmasada kısmen yardımcı olur. Ağrı süresi tanı için önemli bir faktördür. Ağrı süresinin 6 saatten az olması tanıyı testis torsiyonuna yaklaştırsa da kesin olarak tanı koydurmaz (24).

Fizik muayenede önemli noktalardan biri kremaster refleksinin olmamasıdır. Bir çok çalışmada kremaster refleksi yokluğunun testis torsiyonu tanısında en önemli kriter olduğu belirtilmiştir. Rabinowitz bu bulgunun testis torsiyonu ile %100 uyumlu olduğunu göstermiştir (20). Karamazyn ve arkadaşlarının çalışmalarında kremaster refleksinin kaybolmasının testis torsiyonu ile birlikteliği %90 olarak verilirken, diğer akut skrotum tablolarında ise kremaster refleksinin %75 oranında devam ettiği belirtilmiştir (24). Bu önemli bulgu dışında testisin yukarıda olması ve yer değiştirmesi, skrotal eritemin eşlik etmemesi ve kıvamının yumuşak olması testis torsiyonu lehine önemli fizik muayene bulguları olarak gösterilmiştir.

Öykü ve fizik muayenede spermatik kordun torsiyonundan şüphe edilirse vakit kaybedilmeden cerrahi eksplorasyon yapılması önerilmektedir (25-27).

Tanı aracı olarak renkli dopler USG (RDUSG), bir çok merkezin akut skrotumun değerlendirilmesinde benimsediği temel radyolojik tetkiklerden biridir. Testis torsiyonu tanısında en önemli kriter testise gelen kan akımında azalma olması yada kan akımının saptanmamasıdır. Testis torsiyonunu düşündürecek diğer bulgular ise skrotal duvarda ödem olmaması, nonhomojen kanlanan testis, normal epididim ve ekstratestiküler nodül saptanmamasıdır. Appendiks testis torsiyonunda testiste artmış kan akımı, mobil testis ve testisin üzerinde nodül saptanması önemlidir.

Epididimite ise skrotumda masif ödem, genişlemiş epididim ve heterojen yapıda testis olması tanıyı destekleyici radyolojik bulgulardır.

Baker ve arkadaşları, akut skrotumlu hastalarda yapılan RDUSG sonucunda sensitiviteyi %88, spesiviteyi ise % 98 olarak bulmuşlardır (28).

Baud (29) ve Acre (30) ise spermatik kordun RDUSG ile direkt olarak görüntülenmesinin testiküler torsiyon tanısında güvenilir olduğunu göstermişler ve spermatik kordun, dönmüş burğu şeklindeki görüntüsünün testiküler torsiyon tanısını koyduracağını söylemişlerdir.

Sonuçta; RDUSG, bir çok izole vakada yanlış tanı koyup testis torsiyonu tanısını atlasada, kolay ulaşılabilirliği ve ucuz olması nedeniyle halen bir çok merkez tarafından ilk tanısal test olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan bazı merkezlerde ise

yanlış negatif sonuçlar doğuracak, hatalı tanıya neden olacak radyolojik çalışmalar yerine, cerrahi eksplorasyon önerilmektedir (25) .

Radyonukleid görüntüleme, testis torsiyonu tanısında kullanılan diğer bir tanı yöntemidir. Palitel ve arkadaşlarının (31) çalışmasında radyonukleid görüntüleme ile RDUSG nin tanı koyma sensivite oranlarının birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. '99m Technetium pertechnetate' radyoizotop sintigrafisi testiküler kan akımını belirlemede kullanılmaktadır. İzotop, testis dokusuna özgü değildir. Bu teknik, çevre dokularda izotop ölçülebilirken torsiyon durumunda testiste azalmış veya durmuş kan akımına bağlı ölçüm yapılamaması esasına dayanır. Testis torsiyonu gelişen hastalarda radyoizotop tutulumu ya hiç olmaz veya çok az tutulum olur, epididimit veya appendiks testis torsiyonunda ise normal yada artmış tutulum görülür.

Radyonukleid görüntüleme yaklaşık 20-30 dakika sürer ve doğruluk oranı yaklaşık % 95'ler civarındadır. Bununla birlikte birçok merkezde sistemin ve radyoizotopun hazırlanmasındaki veya elde edilmesindeki güçlükler nedeniyle tanıda gecikmeler olabilmektedir. İskemik periyodun mümkün olan en kısa sürede tutulması amaçlandığından, kısa süreli başlangıcı olan akut skrotum vakalarında bu tetkik daha az optimal gibi görülmektedir. Sintigrafik görüntüleme ayrıca testis parankimi, tunika bütünlüğü, travma, herni, hidrosel varlığı gibi gerekli anatomik detayları da ortaya koyamamaktadır (32).

Torsiyon tedavisinde, ilk olarak manuel detorsiyon denenebilir. Kieslinger ve arkadaşları testisin kaudalden kraniale ve medialden laterale doğru detorsiyone edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (33). Detorsiyone olan testiste ağrı geçer, testis skrotum içine gelir ve kord gevşer. Ama yinede sonraki torsiyon ihtimalini önlemek için cerrahiye ihtiyaç duyulabilir.

Manuel detorsiyon başarısız olursa cerrahiye başvurulmalıdır. Önce etkilenen taraf incelenir. Testise kan akımının başlaması için testis detorsiyone edilir. Testis nekroze ise orşiektomi yapılır. Eğer testis nekroze değil ve korunacaksa mümkünse tespit sütürü konmadan oluşturulmuş olan dartos poşuna yerleştirilir. Belingie ve arkadaşları testisin tunika albugineasına sütür koymanın oluşturabileceği lokal

reaksiyonların testise zarar verebileceğini göstermişlerdir (34). Eğer sütür fiksasyonu yapılacak ise ince, absorbe olabilen ve non-reaktif sütürler tercih edilmelidir. Mutlaka karşı hemiskrotum aynı seansta incelenmelidir.

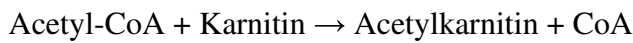
Eksplorasyonda epididimit tanısı konursa hasta immobilize edilmeli spor ve hareket kısıtlanmalı, antibiyotik ve anti-inflamatuvar tedavi başlanmalıdır. Birkaç günlük istirahatten sonra hastaların genelde skrotal şişliği geçer. Üriner bir enfeksiyon saptandığında ise parenteral bir antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

2.5 L-Karnitin

L-karnitin, vücutta doğal olarak bulunan, 7 karbon atomu içeren, suda çözünen, küçük bir moleküldür. Kimyasal yapısı: 3-hidroxy-4-N-trimethylamino butyric acid'tir. Karnitin'in biyosentezi için lysine ve methionine gibi iki temel amino asit gereklidir. Karnitin, yağ asit metabolizmasındaki β -oksidasyonda, yağ asitlerinin mitokondri membranından geçişini sağlayan bir maddedir (Şekil-3).

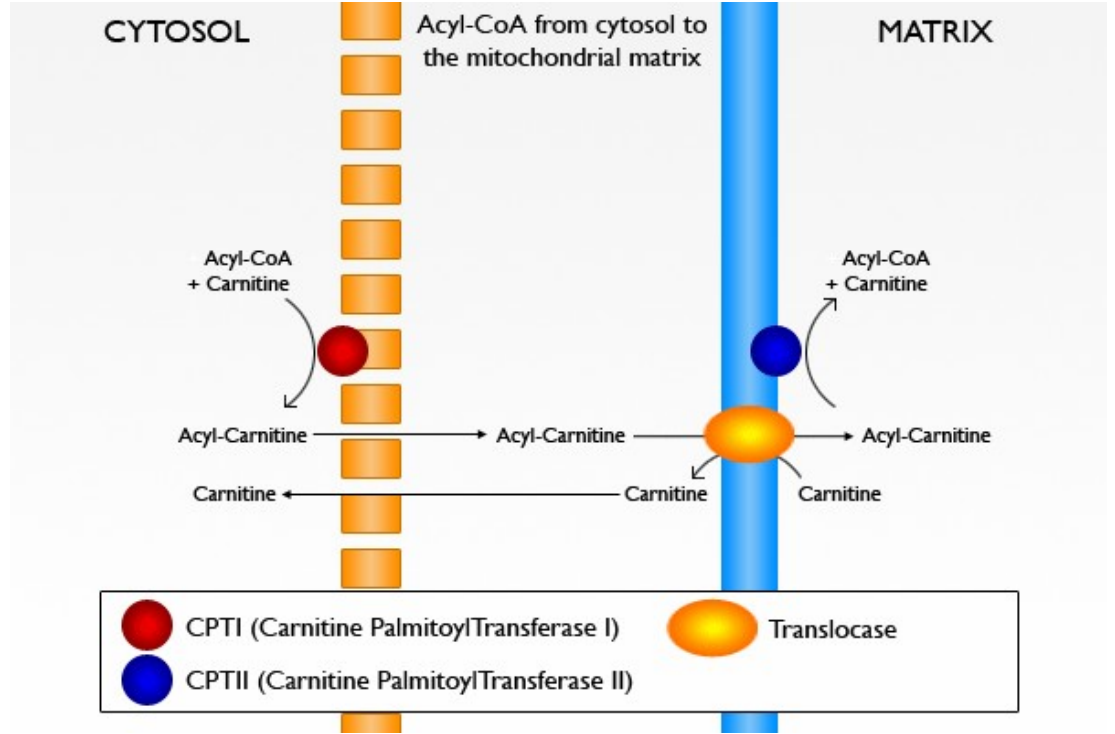
Karnitin esas olarak karaciğerde, daha az olarak da böbrek ve beyinde sentezlenir. Diğer organlara buradan taşınır. Karnitin'in antioksidan etkisinin de bulunduğu düşünülmektedir. Karnitin, aynı zamanda peroksizomal yağ asidi oksidasyonunun son ürünlerinin ve dallı-zincirli amino asitlerden oluşan α -ketoasitlerin taşınmasında da görev yapar.

Aşağıdaki reaksiyonda ve şekil-3'de görüldüğü gibi karnitin, mitokondri için açıl-CoA/CoA oranını düzenler;



Reaksiyon, mitokondriyal bir enzim olan karnitin acetyl transferaz tarafından katalizlenir. Sonuçta karnitine bağımlı transport mekanizmasını bozan herhangi bir defekt, serbest yağ asitlerinin birikmesine neden olur.

Vücut karnitin depolarının yaklaşık % 90'ı kaslardadır. Kastaki karnitin konsantrasyonu, kan konsantrasyonundan 70 kat daha fazladır. Doku karnitin konsantrasyonu, dokuların yağ asitlerini metabolize etme kapasitelerine paraleldir (35-38).



Şekil-3: Karnitinin mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasındaki işlevi
(www.answers.com/topic/carnitine)

3 - GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 20 adet Wistar-Albino erkek rat dahil edildi. Ratlar 3 gruba ayrıldı:

- *Sham grubu (n=4)
- *İskemi/Reperfüzyon (I/R) grubu (n=8)
- *I/R + Karnitin grubu (n=8)

Tüm gruplara ketamin (Sodyum Pentobarbital, hayvan başına 90mg/kg intramüsküler olarak) anestezisi altında, kuyruk venlerine 24-G anjiokat takıldıktan sonra sintigrafi çekilmek üzere, ratlar deney labratuvarından nükleer tıp merkezine götürüldü. Her üç grubun da testis sintigrafileri çekildikten sonra ratlar tekrar deney

labratuvarına getirildi. 24 saat sonra ratlara tek doz intramüsküler 90 mg/kg ketamin anestezisi uygulandı ve cerrahi, skrotal orta hat insizyonu ile gerçekleştirildi. Sham gurubundaki ratlarda tunika vajinalis açılıp testisler serbestlendikten sonra torsiyon yapılmadan ipek sütürlerle tunika albugineadan geçilerek skrotuma tespit edildi. I/R ve I/R+ karnitin grubundaki ratların sağ testisleri saat yönünde 720° torsiyone edildikten sonra skrotuma 4 saat süreyle tespit edildi. Dördüncü saat sonunda torsiyonu görüntülemek amacıyla I/R ve I/R+ karnitin grubundaki ratların tekrar testis sintigrafileri çekildi. Daha sonra her iki gurubunda sağ testisleri detorsiyone edilerek reperfüzyon sağlandı. I/R grubuna 1cc intraperitoneal izotonik verilirken I/R+ karnitin grubuna 500mg/kg dozda intraperitoneal L-karnitin verildi ve bu dozlar 8 saat sonra tekrarlandı. Detorsiyondan 20 saat sonra. I/R ve I/R+ karnitin grubundaki ratların tekrar testis sintigrafileri çekildi. Bu işlemlerden sonra her üç gruptaki ratlar yüksek doz ketaminle (120 mg/kg intramüsküler olarak) sakrifiye edildi. Skrotum orta hattaki sütürler açılarak testislere ulaşıldı. Histolojik inceleme için her üç grubun sağ ve sol testisleri alınarak ayrı şişelerde hazırlanmış Bouin solusyonuna konuldu.

3.1 Histolojik yöntem

Deney aşaması bitiminde ratlar yüksek doz ketaminle (Sodyum Pentobarbital, hayvan başına 120mg/kg intramüsküler olarak) sakrifiye edildikten sonra skrotum orta hattaki sütürler alınarak sağ ve sol testisler ayrı ayrı şişelere hazırlanmış Bouin solusyonuna bırakıldı. 24 saat süreyle fikse edildikten sonra dokular % 70'lik alkolde yıkandı. Bouin solüsyonunda bekletilen dokular direkt olarak % 70, 80, 90, 96 ve % 100'lük etanol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi yapıldı. Daha sonra dokular herbiri 15 dakikadan olmak üzere 45 dakika süreyle ksilolde şeffaflaştırıldı. 58 °C etüvde 1'er saat olmak üzere iki ayrı parafin banyosundan geçirilerek taze parafinde blok yapıldı. Parafin bloklardan 5 mikrometre (µm) kalınlığında kesitler alındı. Lam üzerine alınan parafin kesitler 37 °C etüvde 24 saat bekletildi. Daha sonra testis kesitleri ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Hemoksilen-Van Giesson boyalarıyla boyandı (39). Hazırlanan kesitler ışık mikroskobu altında değerlendirildi ve mikrofotografları alındı.

3.2 Sintigrafik yöntem

Testis sintigrafisi 150 mikroküri Tc-99 prenektetat kuyruk veninden IV yoldan verildikten sonra anterior pozisyonda testis bölgesinden 1 saniyeden, 1 dakikalık kanlanma fazı ve 15 dakika sonra 5 dakikalık geç faz imajları alınarak yapıldı. İmajlama GE marka milenium square gama kamera, düşük enerjili yüksek rezolusyonlu genel amaçlı paralel hol kolimotor ile X2 zoom kullanılarak yapıldı. Bütün imajlar görsel ve kantitatif olarak değerlendirildi. Kantitasyon işlemi kanlanma ve geç faz imajlarından ratların her iki testisinden ayrı ayrı ve sol bacağından zemin aktivite elde etmek için ilgili alanlar çizildi.

(I/R) grubu ve I/R + Karnitin grubundaki ratların sağ ve sol testis için ayrı ayrı olarak; baseline, torsiyon ve detorsiyon kanlanma imajlarının kantitatif verileri karşılaştırıldı.

4 – BULGULAR

4.1 Sintigrafik bulgular

Sintigrafi sonuçları ve sintigrafi sonucu ortalama değerleri Tablo:1,2,3 ve 4’te görülmektedir.

Sintigrafi sonuçlarının değerlendirilmesinde;

Sağ (torsiyone) testis için Mann Whitney-U Testi kullanılarak I/R ve I/R+Karnitin grubundaki ratların anjiogram fazındaki total kaunt değerleri, baseline, torsiyon ve detorsiyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Baseline ve detorsiyon değerlerinde gruplar arasında, radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p<0,05$). Torsiyon değerleri arasında, radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-7).

Sol testis için Multivariate test uygulandı. Her iki gruptaki ratların anjiogram fazındaki total kaunt değerleri, baseline, torsiyon ve detorsiyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı ve gruplar arasında, radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-8).

Anjiogram fazı						Statik faz			
Baseline	Sağ testis	Rat1	Rat2	Rat3	Rat4	Rat1	Rat2	Rat3	Rat4
	Total kaunt	582	688	1033	401	1579	2382	2265	1311
	Sol testis								
	Total kaunt	569	1130	1046	526	1413	3022	2296	1561

Tablo -1 : Sham grubu Sintigrafi sonuçları

Anjiogram fazı										Statik faz							
	Ratlar	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
Baseline	Sağ testis Total kaunt	878	785	773	910	763	813	689	814	1863	1028	1338	1426	1314	1417	1396	1662
	Sol testis Total kaunt	971	735	682	853	814	796	819	608	1686	1322	1365	1210	1133	1019	1410	1395
Torsiyon	Sağ testis Total kaunt	326	318	414	364	430	204	317	368	712	640	714	736	879	774	666	630
	Sol testis Total kaunt	896	666	704	798	801	806	859	571	1614	1290	1384	1234	1019	966	1386	1259
Detorsiyon	Sağ testis Total kaunt	344	334	426	401	478	217	323	398	784	634	767	789	888	755	615	825
	Sol testis Total kaunt	834	645	695	786	803	789	775	575	1559	1264	1421	1247	1062	1013	1374	1002

Tablo-2: İskemi-Reperfüzyon grubu Sintigrafi sonuçları.(R:Rat)

Anjiogram fazı										Statik faz							
	Ratlar	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
Baseline	Sağ testis	843	646	673	700	663	575	624	752	1330	1128	1138	1103	1137	959	1210	1310
	Total kaunt																
Torsiyon	Sol testis	761	588	682	486	678	584	629	678	1240	1066	1365	906	1133	1119	1210	1243
	Total kaunt																
Detorsiyon	Sağ testis	451	324	314	264	230	204	317	368	734	740	740	525	479	574	466	630
	Total kaunt																
Torsiyon	Sol testis	749	527	704	478	601	506	619	671	1153	960	1284	813	1039	966	1114	1159
	Total kaunt																
Detorsiyon	Sağ testis	640	571	549	576	518	493	518	698	1186	1067	1086	989	888	935	915	1210
	Total kaunt																
Torsiyon	Sol testis	734	550	674	455	671	533	621	675	1137	1019	1223	848	1062	998	1156	1102
	Total kaunt																

Tablo –3: İskemi-Reperfüzyon+Karnitin grubu Sintigrafi sonuçları.(R:Rat)

Baseline		Anjiogram fazı			Statik faz		
	Sağ testis Total kaunt	Sham grubu	Grup I	Grup II	Sham grubu	Grup I	Grup II
		676 (401-1033)	803,1 (689-910)	684 (575-843)	1884 (1311-2265)	1430 (1028-1863)	1164 (959-1330)
	Sol testis Total kaunt	817 (526-1130)	784 (608-971)	635 (486-761)	2073 (1413-3022)	1317 (1019-1686)	1160 (906-1243)
Torsiyon		Grup I		Grup II	Grup I		Grup II
	Sağ testis Total kaunt	342 (318-430)		309 (204-368)	718 (630-879)		611 (466-740)
	Sol testis Total kaunt	762 (571-896)	606 (478-749)	1269 (966-1614)	1061 (813-1284)		
Detorsiyon	Sağ testis Total kaunt	365 (217-478)		570 (493-698)	757 (615-888)		1034 (888-1210)
	Sol testis Total kaunt	737 (575-803)	614 (455-734)	1342 (1002-1559)	1068 (848-1223)		

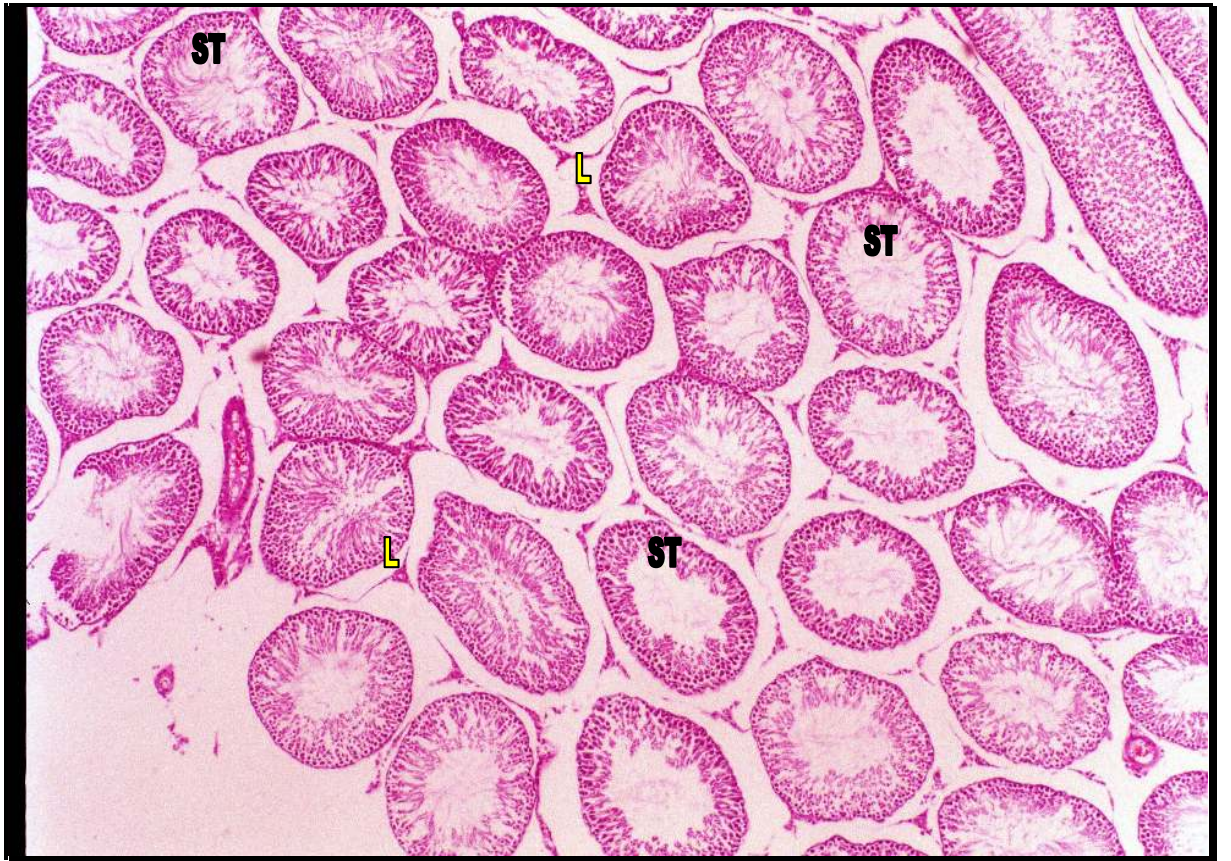
Tablo –4: Sham grubu, İskemi-Reperfüzyon grubu (Grup I), ve İskemi-Reperfüzyon +Karnitin grubu (Grup II) Sintigrafi sonucu ortalama değerleri

4.2 Histolojik bulgular

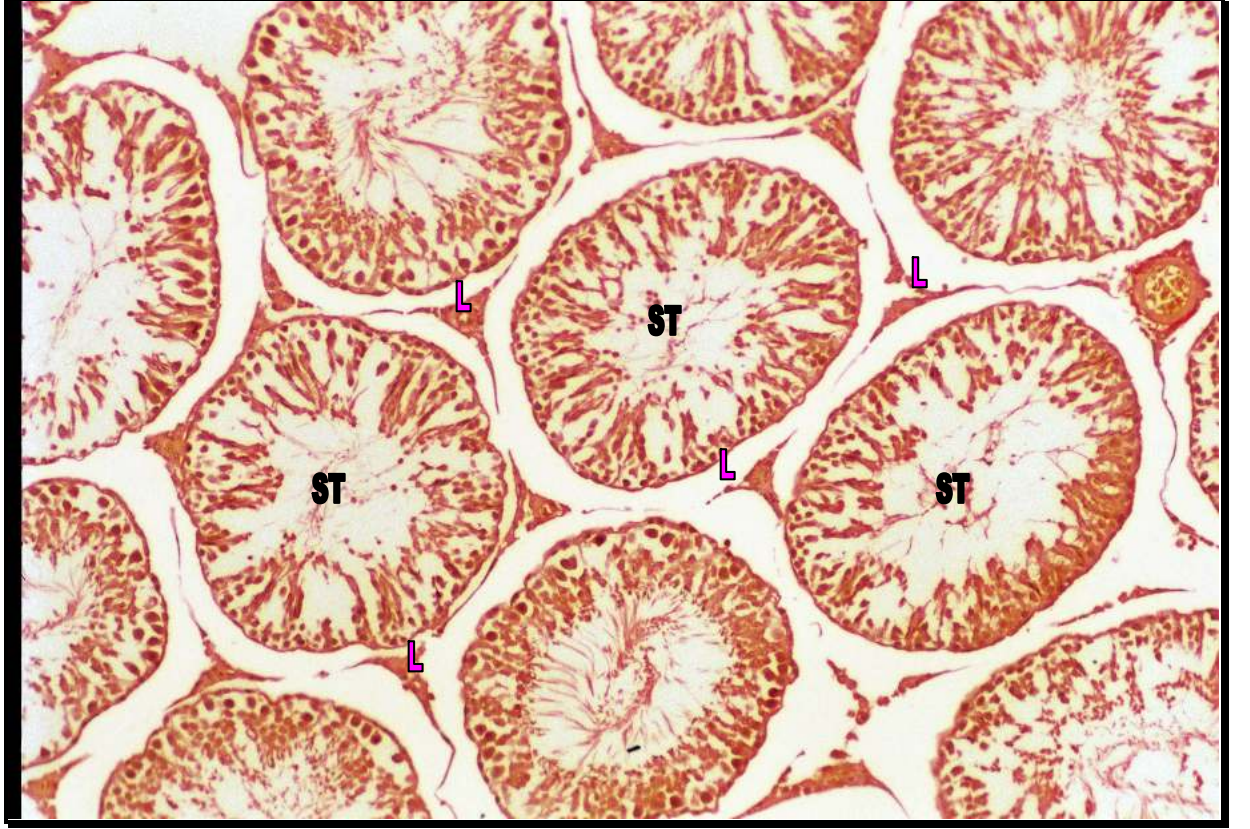
4.2.1 Sol testis histopatolojisi

4.2.1.1 Sham grubu

Sham grubu testis kesitlerinde normal testis dokusu izlendi (Resim:1,2).



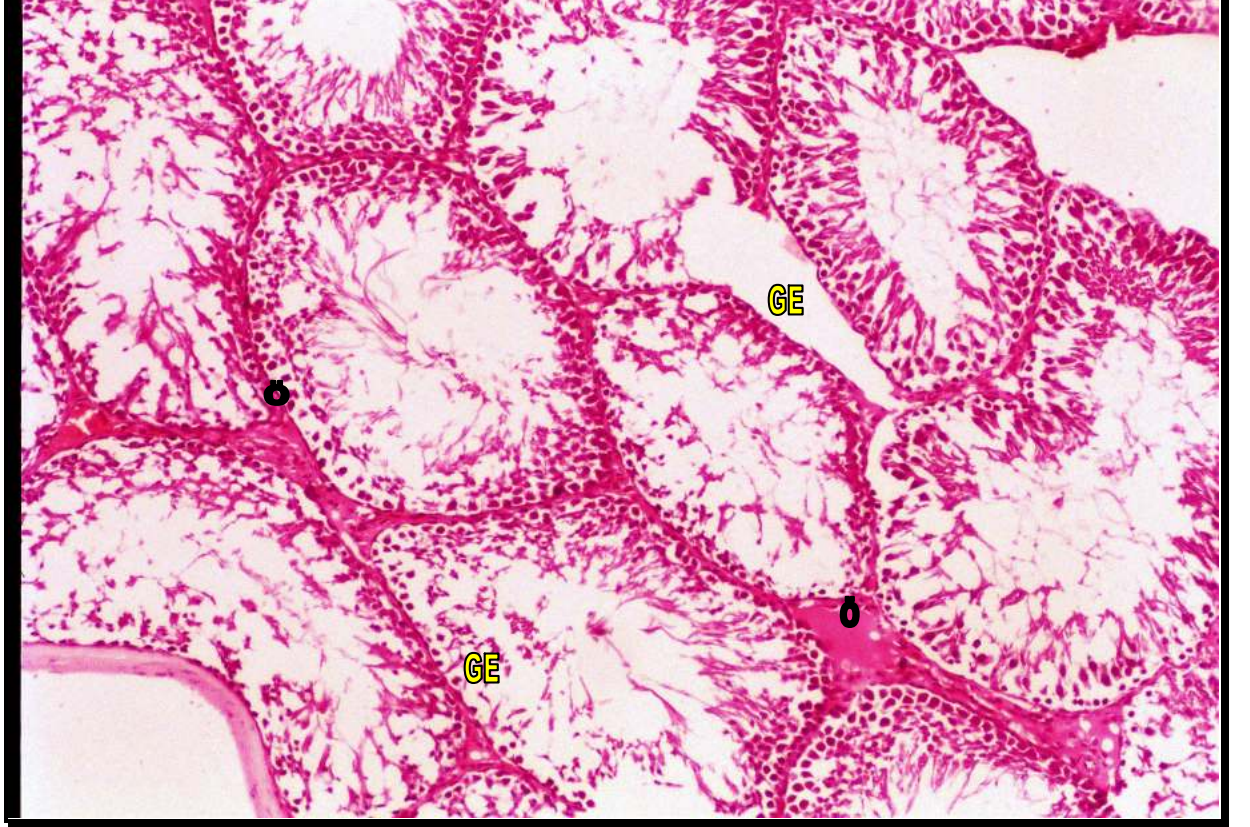
Resim-1: Sham grubu sol (kontralateral) testis kesiti, normal testis dokusu izlenmektedir. Seminifer tübüller normal görünümde olup interstisyel dokuda Leydig hücreleri izlenmektedir. ST: Seminifer tübül L: Leydig hücreleri (H&E,orijinal büyütme X16).



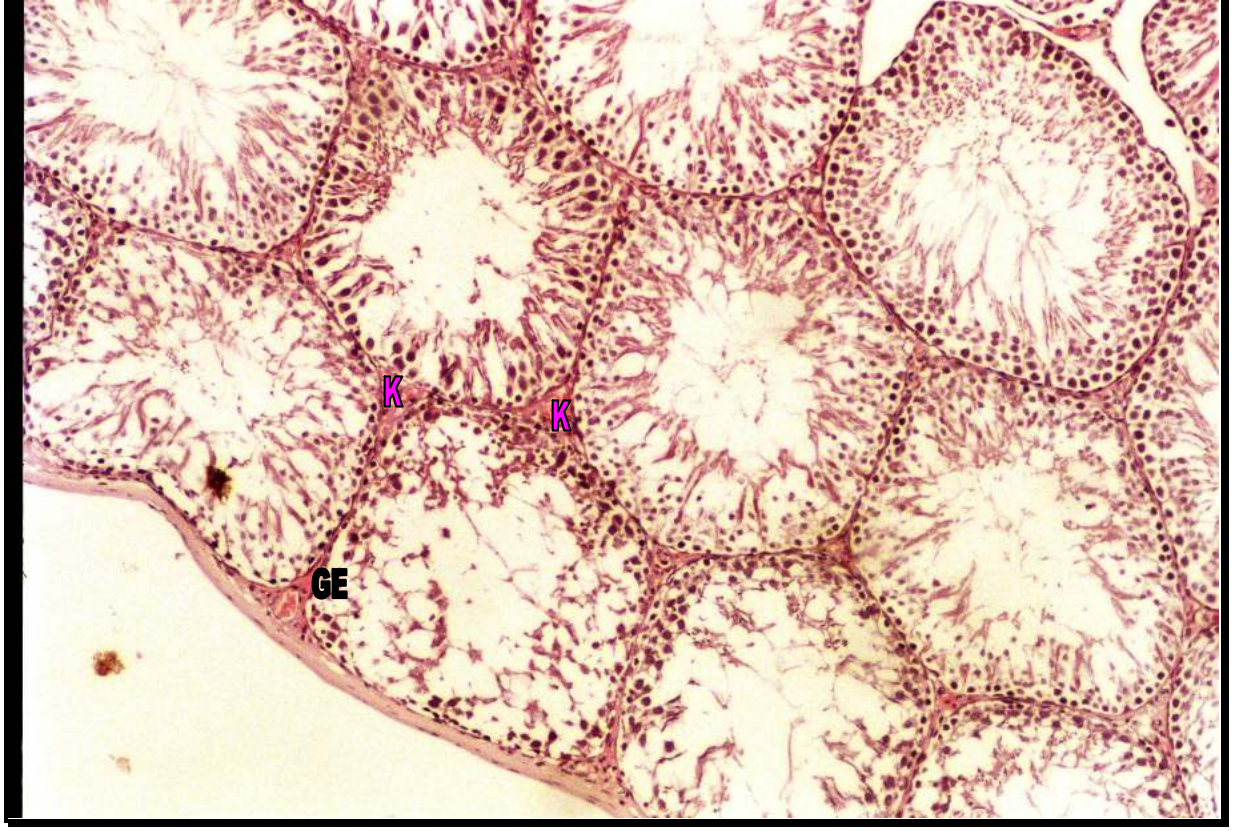
Resim-2: Sham grubu sol (kontralateral) testis kesiti, seminifer tübüller ve Leydig hücrelerinin normal dizilimi izlenmektedir. ST: Seminifer tübül, L: Leydig hücreleri (Hemoksilen-Van Giesson orijinal büyütme X41).

4.2.1.2 İ/R grubu

Sol (kontraletral) testis kesitlerinde,germinal epitel hücre diziliminde düzensizlik ve bazı hücrelerde dejenerasyon, interstisyel dokuda ödem ve konjesyon izlendi (Resim:3,4).



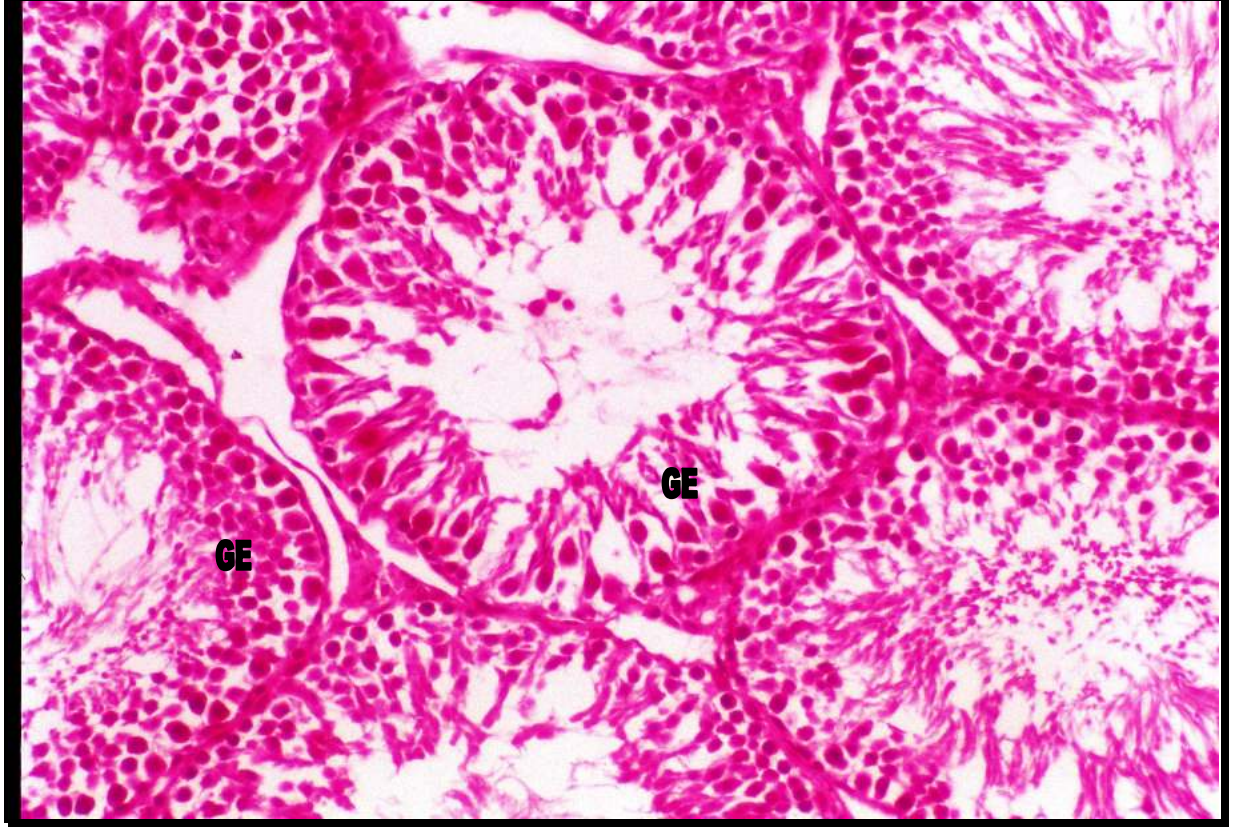
Resim-3: İ/R grubu sol (kontraletral) testis kesiti, germinal epitel hücrelerinde düzensizlik, hücrelerde dejenerasyon ve interstisyel dokuda yer yer ödem izlenmektedir. GE: Germinal epitel, Ö: Ödem (H&E,orijinal büyütme X41).



Resim-4: İ/R grubu sol (kontraleteral) testis kesiti, germinal epitel hücrelerinde ayrışma ve damarlarda konjesyon, GE: Germinal epitel, K: Konjesyon (Hemoksilen-Van Giesson,orijinal büyütme X82).

4.2.1.3 İ/R+Karnitin grubu

Sol (kontraleteral) testis kesitlerinde germinal epitel hücrelerinin yer yer bazal laminadan ayrılması dışında normale yakın testiküler doku izlendi (Resim:5,6).



Resim-5: İ/R+Karnitin grubu sol (kontraleteral) testis kesiti, germinal epitel hücrelerinde ayrışmalar izlenmektedir. GE: Germinal epitel (H&E, orijinal büyütme X82).

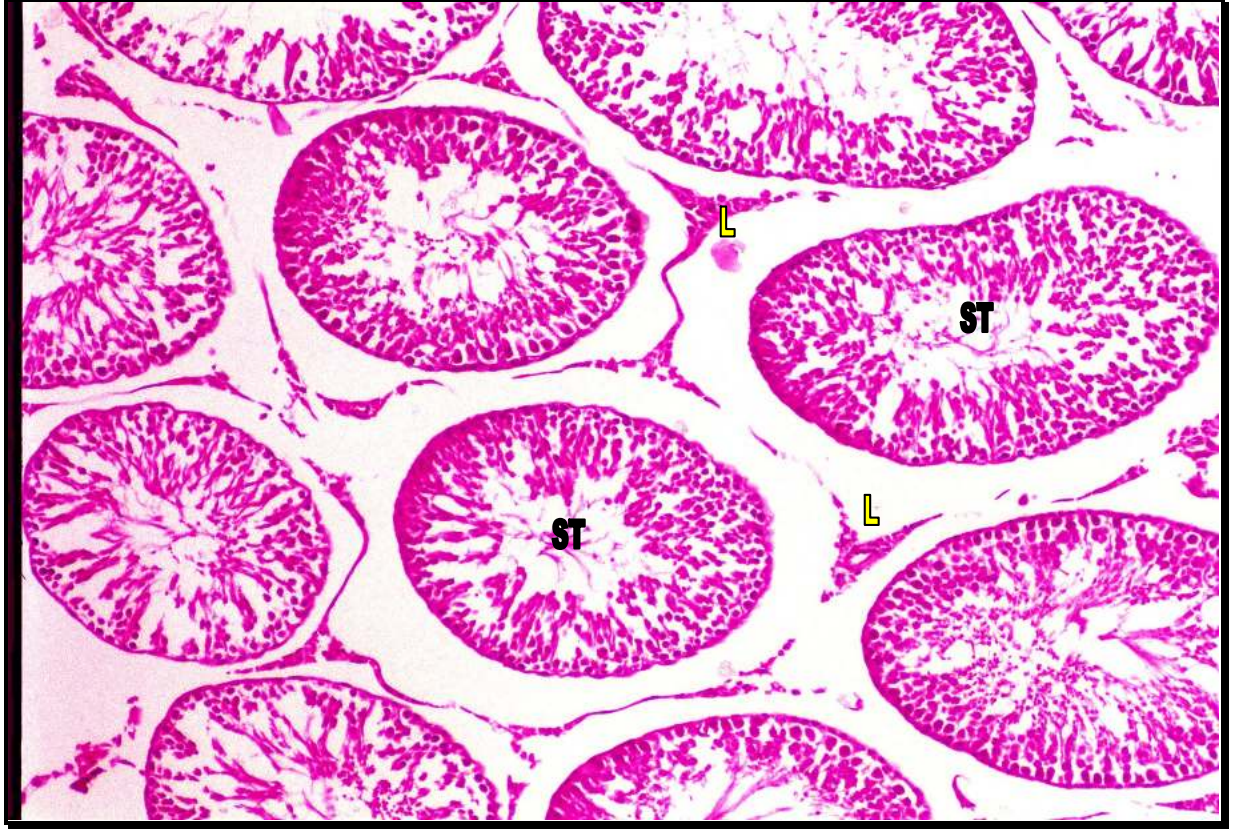


Resim-6: İ/R+Karnitin grubu sol (kontraletral) testis kesiti, bazal laminadan ayrılmış germinal epitel izlenmektedir. GE: Germinal epitel (Hemoksilen-Van Giesson, orijinal büyütme X82).

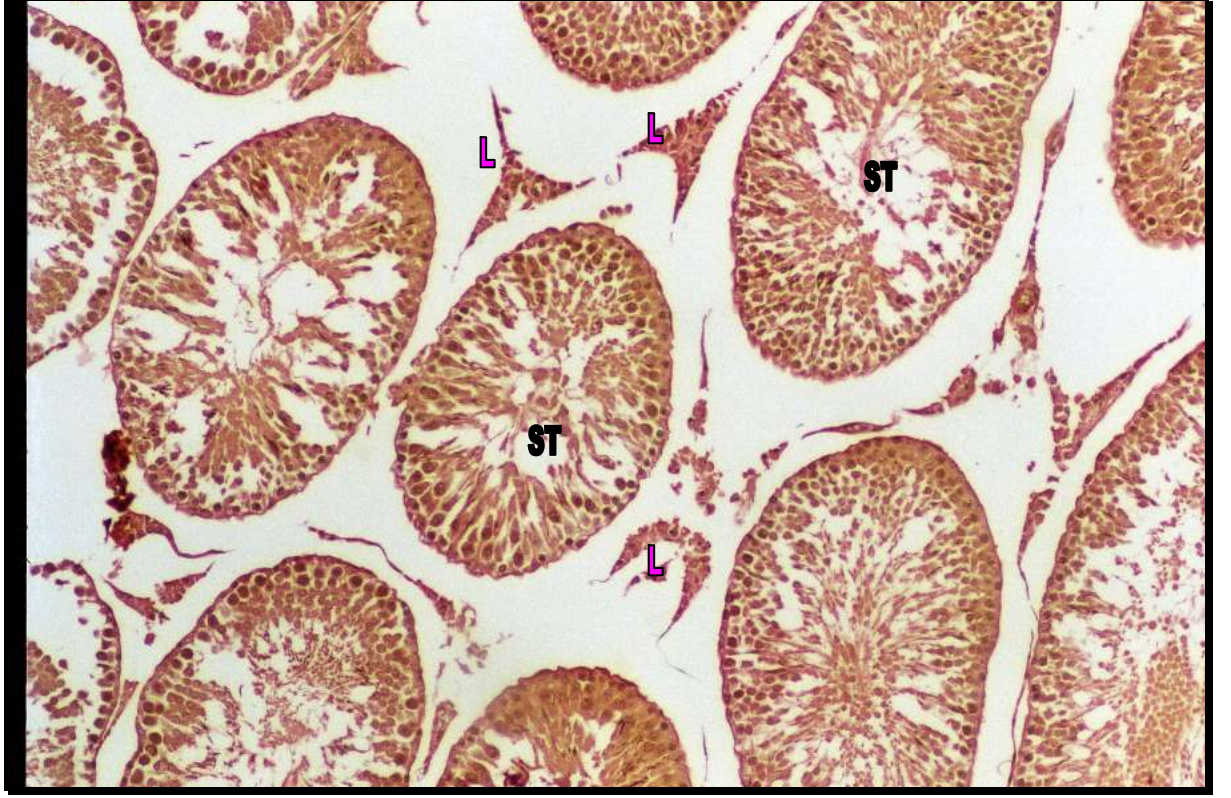
4.2.2 Sağ testis histopatolojisi

4.2.2.1 Sham grubu

Seminifer tübül ve Leydig hücre dizilimi normal yapıda izlendi (Resim:7,8).



Resim-7: Sham grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, seminifer tübüller normal görünümde olup interstisyel dokuda Leydig hücreleri izlenmektedir. ST: Seminifer tübül, L: Leydig hücreleri (H&E,orijinal büyütme X41).



Resim-8: Sham grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, seminifer túbüller ve Leydig hücrelerinin normal dizilimi ST: Seminifer túbül, L: Leydig hücreleri (Hemoksilen-Van Giesson,orijinal büyütme X41).

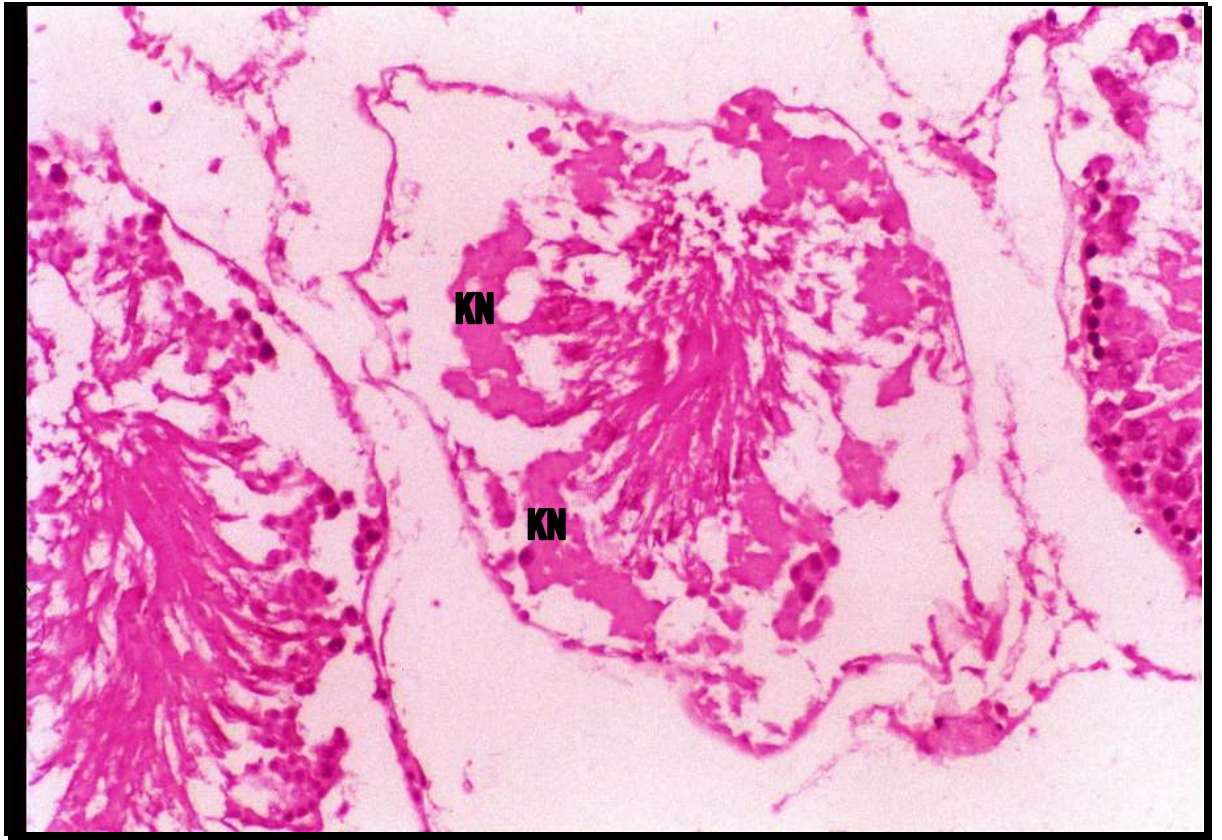
4.2.2.2 İ/R grubu

Bazı seminifer tübüllerde germinal epitelin bazal laminadan ayrıldığı bunun yanında germinal epitelten yoksun sadece bazal laminaları izlenen seminifer tübüller izlendi (Resim: 10,11,12,13).

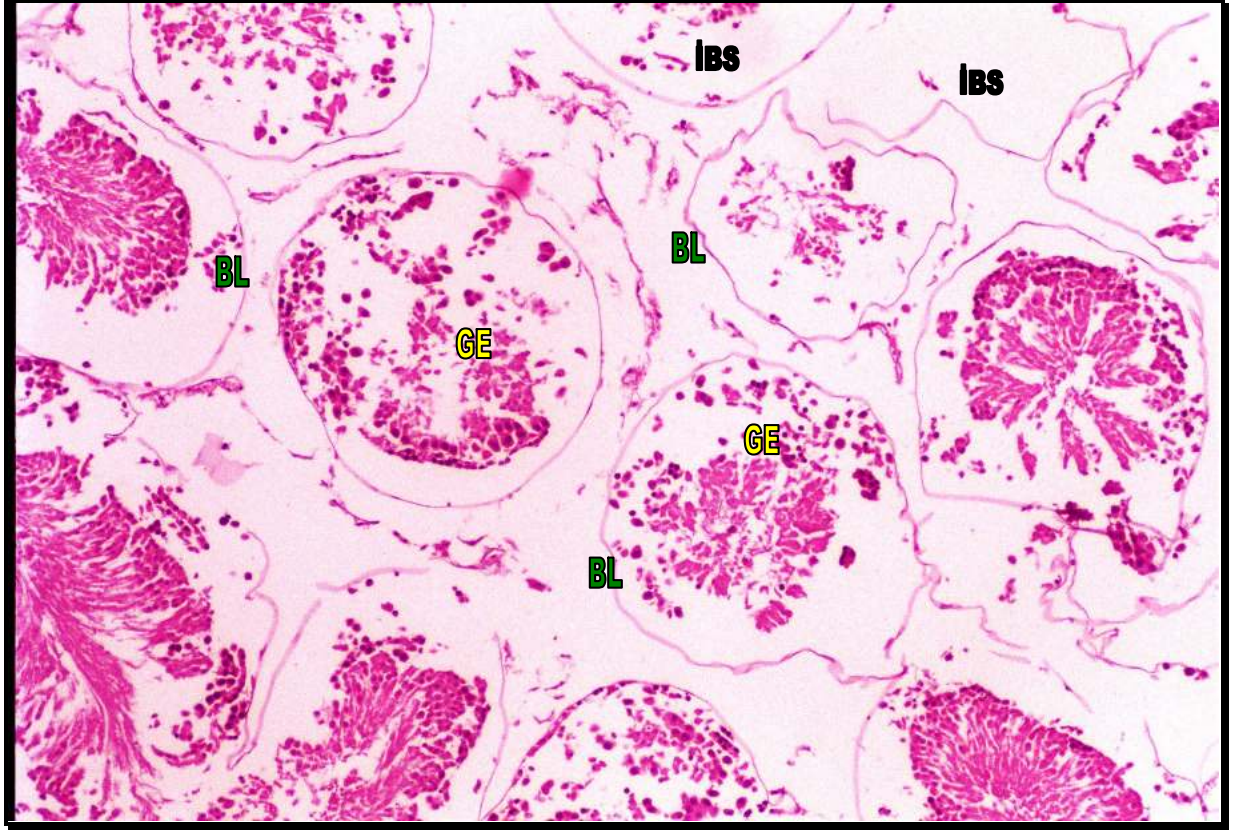
Genel olarak torsiyon grubu testis kesitlerinin tümünde sperm maturasyonunda arrest görülmekle birlikte bazı tübüllerde primer spermatositler silüet halinde izlenmekteydi (Resim:10).

Yine aynı grubun bazı testis kesitlerinde koagülatif nekrozis ve Leydig hücre aplazisi saptandı (Resim:9,10).

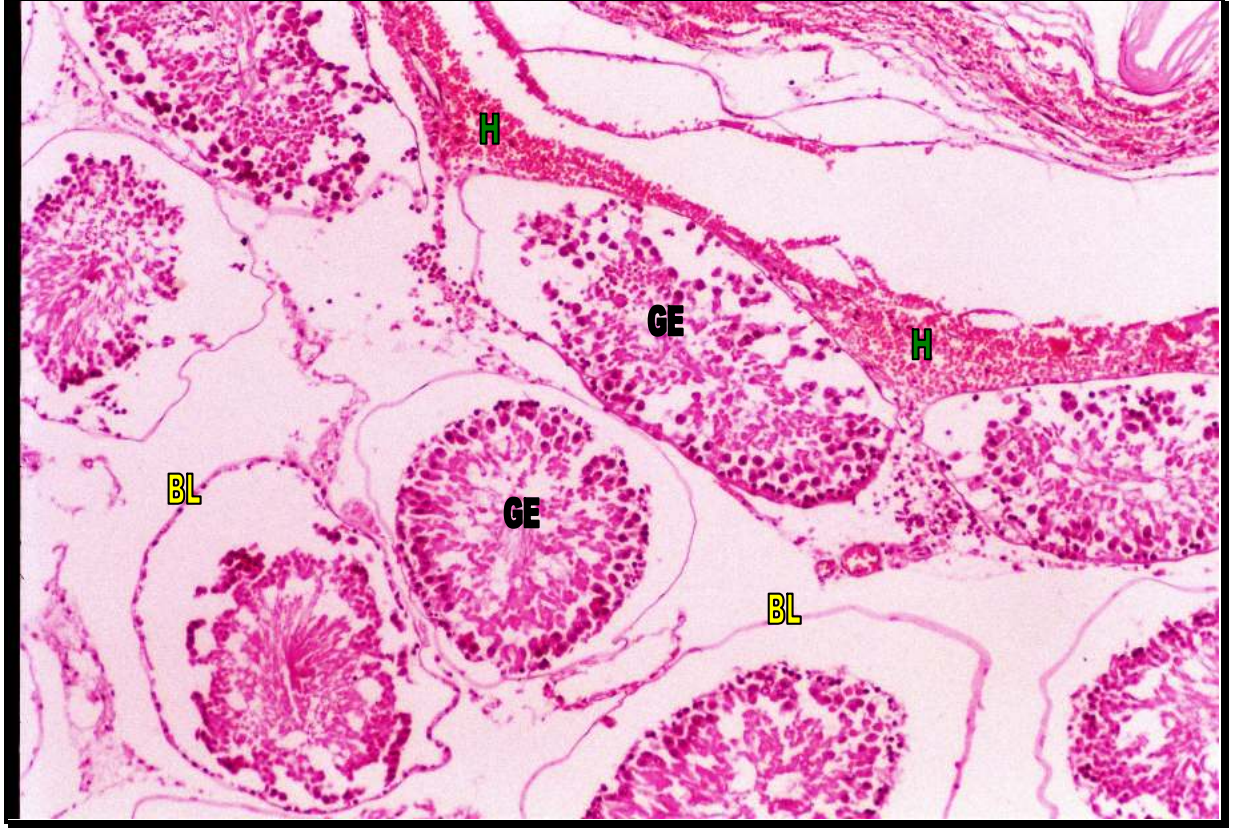
Bazı kesitlerin, testis stromal dokusunda, diffüz interstisyel ödem, peritübüller fibrozis ve hemorajiler yaygın olarak izlendi (Resim:11,13).



Resim-9: İ/R grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, seminifer tübül lümenini döşeyen spermatogenetik hücrelerde koagülatif nekrozis izlenmektedir. KN: Koagülatif nekrozis (H&E,orijinal büyütme X82).



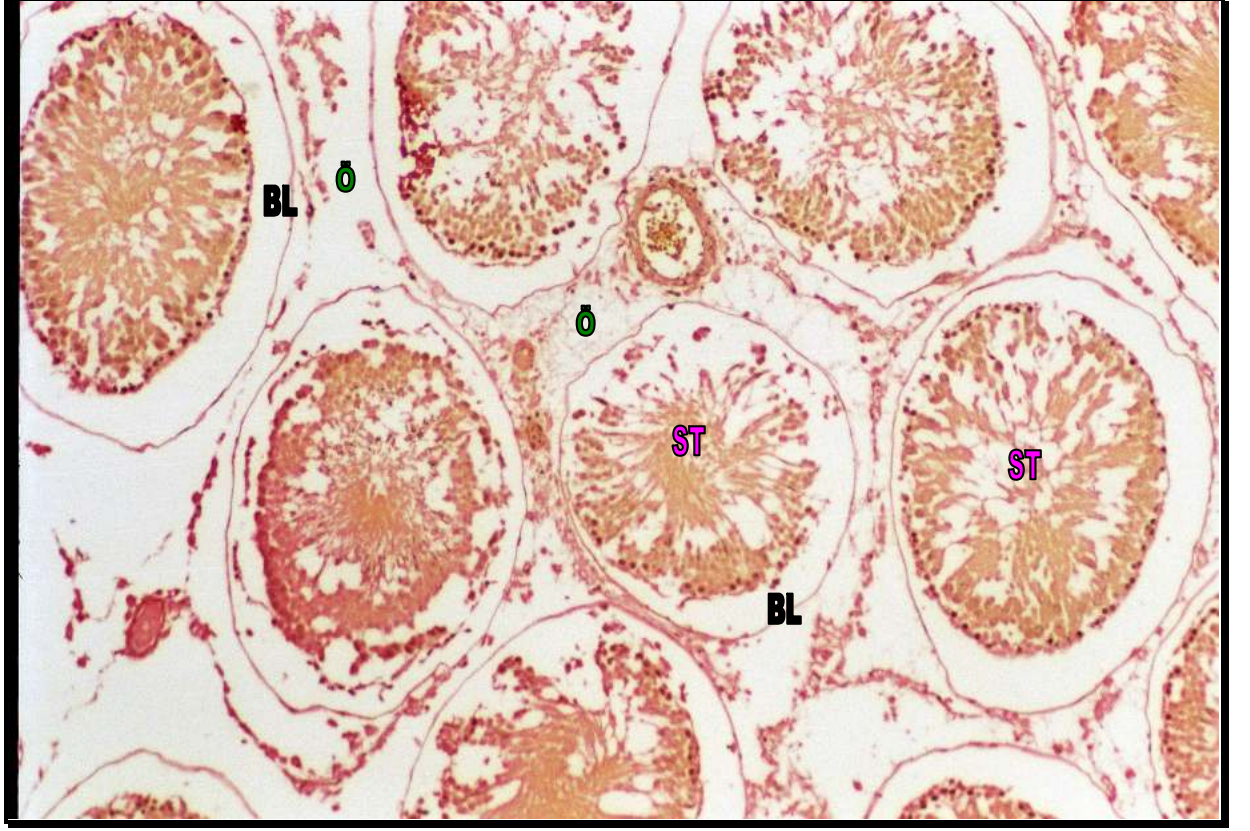
Resim-10: İ/R grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, yer yer içi tamamen boşalmış seminifer tübüller yanında çok az miktarda germinal hücre içeren tübüller izlenmektedir. GE: Germinal epitel, İBS: İçi boşalmış seminifer tübül, BL: Bazal lamina (H&E,orijinal büyütme X41).



Resim-11: İ/R grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, bazal laminadan tamamen ayrılmış germinal epitel ve interstisyel dokuda yaygın hemorajiler. GE: Germinal epitel, H: Hemoraji, BL: Bazal lamina (H&E,orijinal büyütme X41).



Resim-12: İ/R grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, içi tamamen boşalmış seminifer tübül ve lümende çok az miktarda germinal epitel hücreleri izlenmektedir. GE: Germinal epitel, İBS: İçerik boşalmış seminifer tübül, BL: Bazal lamina (H&E,orijinal büyütme X41).



Resim-13: İ/R grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, germinal epitelin bazal laminadan ayrışması ve interstisyel dokuda ödem izlenmektedir. ST: Seminifer tübül, BL: Bazal lamina , Ö: Ödem (Hemoksilen-Van Giesson,orijinal büyütme X41).

4.2.2.3 İ/R+Karnitin grubu

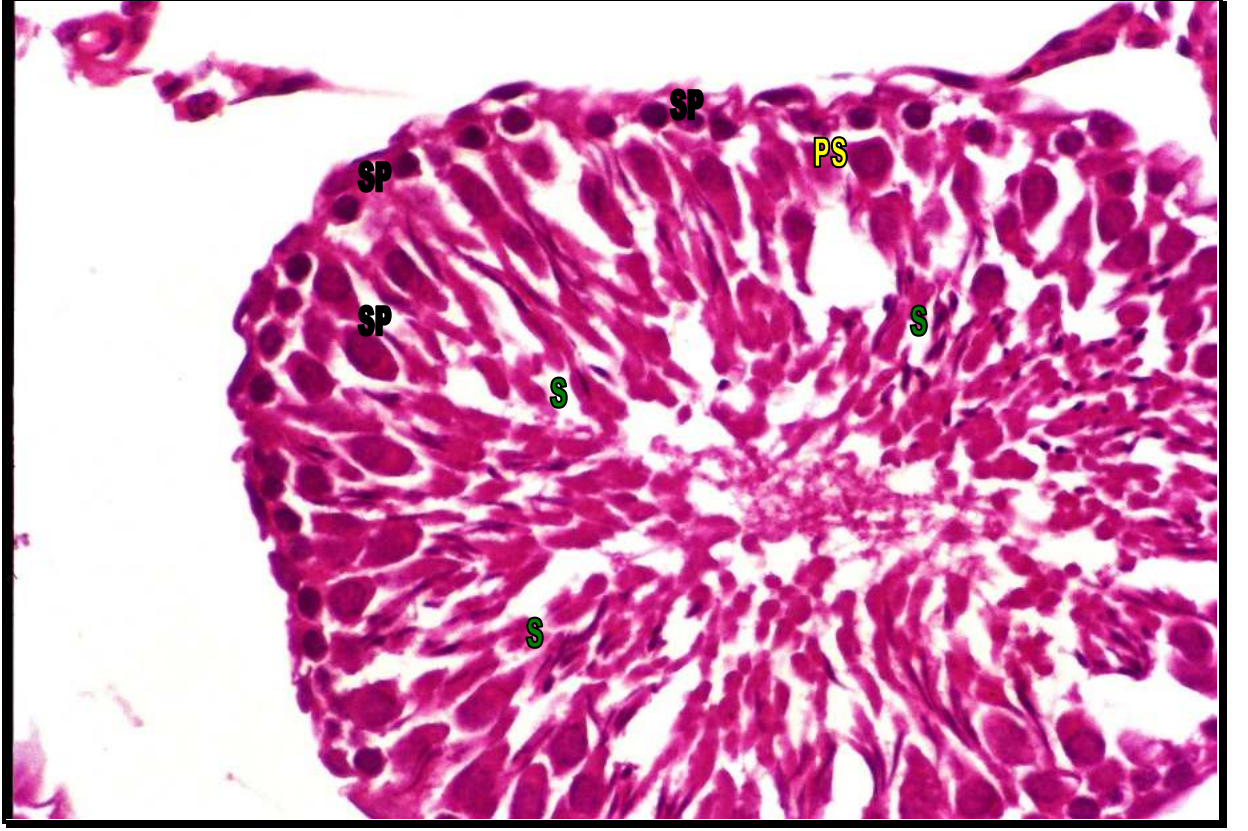
Detorsiyon işleminden hemen sonra ve birinci dozdan 8 saat sonra karnitinin uygulandığı bu gruptaki testis kesitlerinde, normale yakın (Resim:7,8) bir tablo izlendi. Bu deney grubu testis preparatlarının büyük büyütmeyle çekilen mikrofotograflarında spermatogenezis'in tüm aşamaları (spermatogonia, primer spermatosit, sekonder spermatosit ve spermium) kaydedildi (Resim:16).



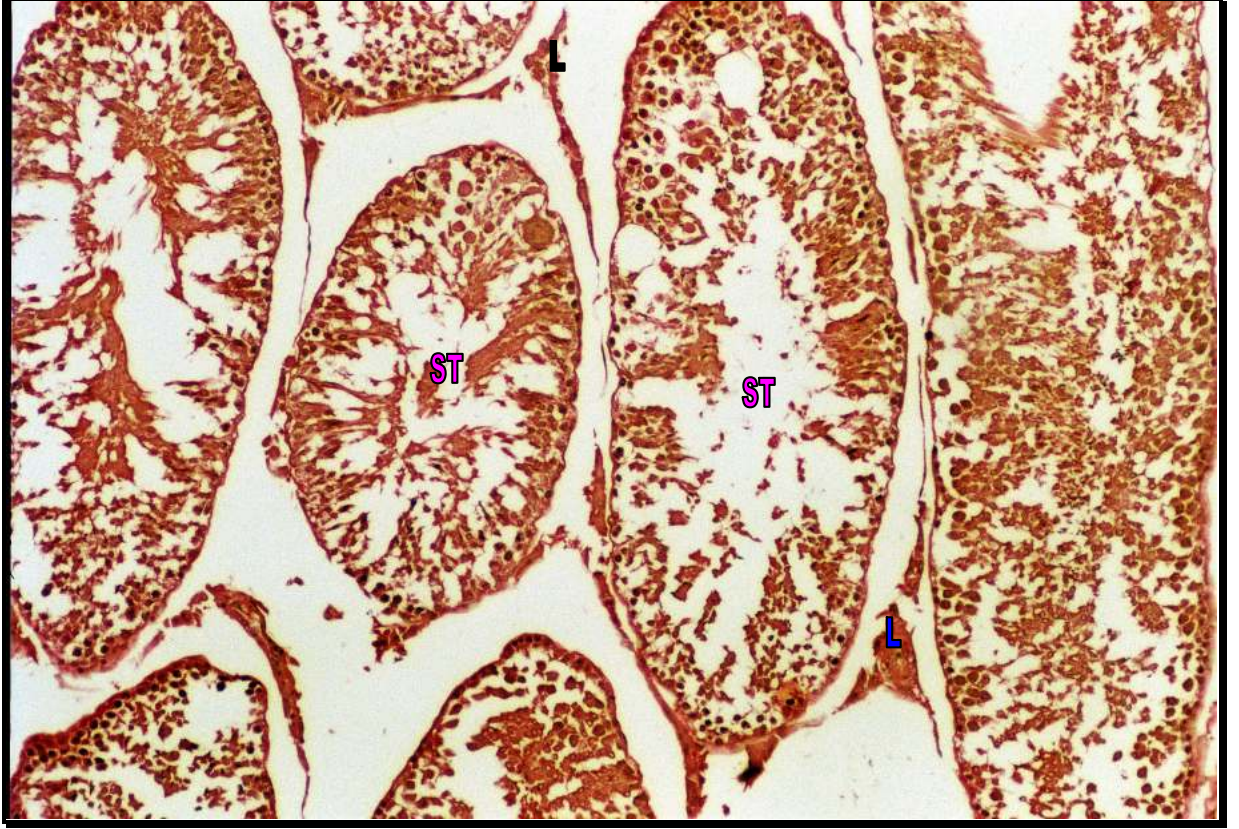
Resim-14: İ/R+Karnitin grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, interstisyel dokuda ödem izlenmektedir. Bunun yanında seminifer tübüller normale yakın görünmektedir. Ö: Ödem, L: Leydig hücreleri, ST: Seminifer tübül (H&E,orijinal büyütme X41).



Resim-15: İ/R +Karnitin grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, normale yakın seminifer tübüller ve Leydig hücre dizilimi izlenmektedir. ST: Seminifer tübül, L: Leydig hücreleri (H&E,orijinal büyütme X82).



Resim-16: İ/R +Karnitin grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, seminifer tübülde spermatogenetik hücrelerin bütün serileri izlenmektedir. SP: Spermatogonia, PS: Primer spermatosit, S: Spermatozoa (H&E,orijinal büyütme X164).



Resim-17: İ/R +Karnitin grubu sağ (torsiyone) testis kesiti, normale yakın seminifer tübüller ve Leydig hücreleri izlenmektedir. ST: Seminifer tübül, L: Leydig hücreleri (Hemoksilen-Van Giesson,orijinal büyütme X41).

5 - TARTIŞMA

Testis torsiyonu; özellikle puberte çağındaki çocuklarda görülen akut bir hastalıktır. Torsiyonun testisler ve fertilité üzerine olan etkileri birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Ancak, torsiyonun etkileri ve varsa bu etkilerin ne şekilde olduğu konusunda bir görüş birliği oluşmamıştır.

Literatür incelendiğinde testis torsiyonu tedavisinde çok sayıda çalışma mevcut olmasına karşın testis torsiyonunda karnitin kullanıldığı çalışmalar sınırlıdır. Bu konuda ulaşabildiğimiz tek çalışma Dökmeci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, testis torsiyonunda karnitin etkisi araştırılmış ve sonuçları histopatolojik açıdan değerlendirilerek karnitin tedavisi etkili bulunmuştur (40).

Bizim amacımız histopatolojik değerlendirmeye ek olarak, karnitin etkilerini testis sintigrafisi ile kantitatif olarakta saptamaktır. Bu konuda literatürde böyle bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızda testis torsiyonu tedavisinde karnitin etkinliği hem kalitatif (histopatolojik), hemde kantitatif (sintigrafik) olarak incelenmiştir.

Testiküler torsiyonda ana patoloji, testisin spermatik kord ile birlikte dönmesi sonucu iskemiye bağlı gelişen hasar ve tedaviden sonra reperfüzyonun oluşturduğu hasardır. İskemi ve reperfüzyona (İ/R) bağlı olarak çok fazla miktarda reaktif oksijen metabolitleri (reactive oxygen species, ROS) meydana gelir. Artan ROS miktarı, hücresel DNA hasarı oluşturur ve hücre membranları ile dokular arasında lipid peroksidasyonuna neden olur (41,42). Birçok çalışmada ROS'un rat testislerinde torsiyon sonrası oluşan İ/R'a olan etkileri gösterilmiştir. Bununla birlikte antioksidanların, İ/R'un zararlarına yönelik koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar da vardır (43-46).

L-Karnitin vitamin benzeri bir madde olup aminoasid yapısındadır. Endojen olarak iskelet ve kalp kasında, karaciğerde, böbreklerde ve beyinde lysine ve metioninden sentezlenebilir (47). L-Karnitin antiradikal ve antioksidan etkilerinin yanında ROS temizleyicisi olarak da görev yapar. L-Karnitin ayrıca biyolojik mebranların oksidasyonunu, lipid peroksidasyon ürünü olan malendialdehid (MDA) gibi maddelerin birikmesini engelleyerek korur (48-50). MDA'in yükselmesiyle

sonuçlanan birçok patolojik durum L-Karnitin sayesinde önlenir. Yapılan çalışmalarda bu etki I/R altındaki kalp kası, iskelet kası, böbrek, beyin, retina ve karaciğerde gösterilmiştir (50,51). Bizim çalışmamızda da karnitin uygulanan gruptaki testis kesitlerinde, normale yakın bir tablo izlendi. Karnitin kullanılmayan grupta ise içi tamamen boşalmış seminifer tübül ve lümende çok az miktarda germinal epitel hücreleri izlendi.

Spermatozoa normal metabolik aktivitesi sırasında ROS üretir. ROS insan spermatozoasının patofizyolojisinde önemli rol oynar. Bundan dolayı oksidatif stres insan infertilitesinde majör faktör olarak görünür (52). İnfertil erkeklerin seminal ROS seviyeleri büyük oranda yüksektir (53,54). Spermatozoa ve seminal plazma yüksek oranda ROS temizleyicileri, Süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri içermektedir. Bununla birlikte spermatozoa ve seminal plazmada farklı antioksidan aktivite gösteren, α -Tokoferol, askorbik asid ve karnitin gibi maddeler de vardır. Bundan dolayı birçok infertil erkek böyle vitaminler ve vitamin benzeri maddelerle tedavi edilmiştir (55,56).

L-Karnitin memeli epitelyumunda, epididimal plazma ve spermatozoada özgün ve asetlenmiş olarak bulunur. En fazla L-Karnitin konsantrasyonu epididimal sıvı içerisinde olup sirkülasyondaki kandan 2000 kez daha fazladır (57). Yapılan çalışmalar epididim içindeki L-Karnitin spermatozoa maturasyonunda rolü olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da karnitin kullandığımız grupta, spermatogenetik hücrelerin bütün serileri (spermatogonia, primer spermatosit, sekonder spermatosit ve spermium) izlendi. Spermatozoa testis içindeyken immobil ve infertildir. Postgonadal değişim epididim içerisinde olur. Epididim içerisinde hareketlilik kazanır ve fertil hale gelir.

Spermin hareketli hale gelmesinin, seminal plazmadaki karnitin miktarının artışıyla paralel olduğu gösterilmiştir (58,59). Bir çok çalışmada infertil hastalarda seminal plazma karnitin düzeyinin düşük olduğu ve karnitin eklendiğinde reproduktif fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir (59-61).

İdiyopatik form oligospermi, astenospermi, oligoastenoteratospermi veya seksüel bezlerin inflamasyonu ile etkilenmiş olan ve karnitin tedavisi gören hastalarda spermatozoa konsantrasyonu ve spermatozoa hareketliliğinin arttığı görülmüştür

(62,63). Bunlara ek olarak L-Karnitin ROS miktarını azaltır ve spontan doğum oranını artırır (64).

Başka bir çalışmada magnetik alanda zarar görmüş testislerde ROS seviyesinin arttığı gösterilmiştir (65,66). Fakat magnetik alan uygulanmasından 1 saat önce karnitin uygulaması ROS seviyesini düşürerek patolojik etkiyi düzelttiği gösterilmiştir (67). Yine sisplatine bağlı böbrek dokusunda oksidatif stres sonucu oluşan hasarın onarımında karnitinin etkinliği gösterilmiştir (68).

Costa ve arkadaşları L-Karnitinin hem kantitatif hemde kalitatif olarak sperm motilitesini artırdığını göstermişlerdir (69).

Aynı zamanda karnitin, uzun zincirli yağ asitlerini sitozolik kompartmandan mitokondriyal matrikse taşıyıp β -oksidasyonunun devamını sağlamaktadır.

Karnitin asetilkarnitin olarak esterifiye edilir ve sperm enerji metabolizmasında hem ekstraselüler hem de intraselüler olarak çok önemli rol oynar (70). Sperm motilitesinde bu mekanizmanın pirimer enerji kaynağı olduğu gösterilmiştir (71).

Bununla birlikte karnitinin erkek fertilitesinde nasıl bir rol oynadığı kesinlik kazanmamıştır. Karnitinin, testisi reaktif oksijen metabolitlerinin zararlı etkilerinden koruduğu, özgün radikaller için temizleyici rol oynadığı ve testisi peroksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı karnitinli antioksidan tedavi yeni, hormonal olmayan, geniş bir teropatik stratejiyi sunmaktadır.

Dökmeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karnitinin kullanılmadığı gruptaki torsiyone rat testislerinin histopatolojik incelemesinde; konjesyon, interstisyel ödem, fokal hemoraji alanları ve peritübüler fibrozis olduğu, hemen hemen bütün tübüllerde maturasyon arresti izlendiği bildirilmiştir. Sadece pirimer ve sekonder spermatositlerin olduğu, birçok tübülde de germ hücreleri olmayan içi boş tübüller izlendiği bildirilmiştir.

Karnitin uygulanan grupta ise bir çok tübülde maturasyonun daha iyi olduğu görülmüş ve seminifer tübül morfolojisinin daha iyi korunduğu gösterilmiştir (69).

Bizim çalışmamızda da histopatolojik sonuçlar benzerdi. Karnitin kullanmadığımız gruptaki, sağ (torsiyone) testis kesitlerinin tümünde sperm maturasyonunda arrest görülmekle birlikte bazı tübüllerde pirimer spermatositler silüet halinde izlenmekteydi. Ayrıca koagülatif nekrozis ve Leydig hücre aplazisi saptandı. Bunun yanında bazı seminifer tübüllerde, germinal epitelin bazal laminadan

ayrıldığı ve germinal epitelden yoksun, sadece bazal laminaları izlenen seminifer tübülleri izlendi.

Karnitin kullandığımız ratların sağ testis (torsiyone) kesitlerinde ise stromal dokuda interstisyel ödem ve konjesyon dışında normale yakın bir histolojik görünüm izlendi. Bizim histopatolojik değerlendirme sonuçlarımız Dökmeci ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir.

Bu bulgular ışığında; sağ testise uygulanan torsiyon/detorsiyonun, kontralateral olarak sol testis parankimal ve stromal dokusunu kısmen etkilediğini, sağ testiste torsiyon/detorsiyon sonucu oluşan testiküler hasarın büyük çapta karnitinle düzelebileceği kanaatine varıldı.

Sintigrafik sonuçlar değerlendirildiğinde;

Sağ (torsiyone) testis için Mann Whitney-U Testi kullanılarak I/R ve I/R+Karnitin grubundaki ratların anjiogram fazındaki total kaunt değerleri, baseline, torsiyon ve detorsiyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Baseline ve detorsiyon değerlerinde gruplar arasında, radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p<0,05$). Torsiyon değerleri arasında, radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-7).

Torsiyondan dört saat sonra çekilen testis sintigrafisinde sağ (torsiyone) testiste anjiogram fazında radyoaktif madde tutulumu I/R grubunda ortalama 342 (318-430) I/R+Karnitin grubunda ise 309 (204-368) olarak saptandı. Detorsiyon işleminden 20 saat sonra çekilen testis sintigrafisinde sağ (torsiyone) testiste anjiogram fazında radyoaktif madde tutulumunda I/R grubunda belirgin bir artış saptanmadı. Torsiyonda 342 olan ortalama değer detorsiyondan sonra 365 (217-478) olarak tesbit edildi. I/R+Karnitin grubunda ise radyoaktif madde tutulumunda belirgin bir artış saptandı. Torsiyonda 309 olan ortalama değer detorsiyondan sonra 570 (493-698) olarak tesbit edildi.

Sol testis için Multivariate test uygulandı. Her iki gruptaki ratların anjiogram fazındaki total kaunt değerleri, baseline, torsiyon ve detorsiyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı ve gruplar arasında, radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-8).

Torsiyondan dört saat sonra çekilen testis sintigrafisinde sol (kontralateral) testiste anjiogram fazında radyoaktif madde tutulumu I/R grubunda ortalama 762 (571-896), I/R+Karnitin grubunda ise 606 (478-749) olarak saptandı. Detorsiyon işleminden 20 saat sonra çekilen testis sintigrafisinde anjiogram fazında sol (kontralateral) testiste, radyoaktif madde tutulumunda her iki grupta da belirgin bir değişiklik saptanmadı. I/R grubunda 762 olan değer 737 olarak, I/R+Karnitin grubunda ise 606 olan değer 614 olarak tesbit edildi.

Histopatolojik incelemelerde görüldüğü gibi testislerde detorsiyondan sonraki 20. saatte ödem ve konjesyonun olduğu bunun da testiküler kanlanmayı etkileyebileceği düşünüldü. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda ödem ve konjesyonun düzeldiği daha geç dönemde çekilecek bir testis sintigrafisinin, sonuçları daha iyi göstereceği kanaatindeyiz.

6 - SONUÇLAR

Sintigrafik değerlendirme sonucunda, karnitin kullandığımız grupta radyoaktif madde tutulumunun arttığı dolayısıyla kanlanmanın daha iyi olduğu tesbit edildi.

Testis torsiyonu tedavisinde; reperfüzyon aşamasında uygulanacak olan karnitin tedavisinin, I/R bağlı testisteki histopatolojik değişiklikler üzerine olumlu etki yapacağını düşünüyoruz.

	I/R Grubu X±SD	I/R+Karnitin Grubu X±SD	P
Baseline sağ testis	803,1±68,78	684,5±82,50	P <0,05
Torsiyon sağ testis	345,6±70,29	309,0±78,60	P >0,05
Detorsiyon sağ testis	365,1±79,23	570,3±68,76	P <0,05

Tablo-7: Sağ testis istatistiksel analiz sonucu (Mann Whitney-U Testi).

	I/R Grubu X±SD	I/R+Karnitin Grubu X±SD	P
Baseline sol testis	784,7±110,6	635,7±83,50	P >0,05
Torsiyon sol testis	762,6±107,6	606,8±97,90	P >0,05
Detorsiyon sol testis	737,7±90,06	614,1±93,31	P >0,05

Tablo-8: Sol testis istatistiksel analiz sonucu (Multivariate testi).

7-ÖZET

Testis torsiyonu sıklıkla genç erkeklerde görülen ve müdahale edilmediği zaman gonad kaybına kadar gidebilen ürolojik acil durumlardan biridir. Her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, özellikle pubertal dönem ve ilk 1 yaşta pik yapar.

Literatür incelendiğinde testis torsiyonunda karnitin kullanıldığı çalışmalar sınırlı olup, bu konuda yapılan tek çalışmada, testis torsiyonunda karnitin etkisi araştırılmış ve sonuçlar histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde karnitin tedavisi etkili bulunmuştur.

Bizim yetişkin wistar albino ratlar üzerinde yaptığımız bu çalışmada testis torsiyonu tedavisinde; detorsiyonla oluşturulan reperfüzyon aşamasında kullanılacak olan L-Karnitinin torsiyone testis ve kontralateral testisteki etkisini testis sintigrafisi ile saptamak ve sonuçları histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 20 adet Wistar-Albino erkek rat dahil edildi. Ratlar 3 gruba ayrıldı.

*Sham grubu (n=4),

*İskemi/Rperfüzyon (I/R) grubu (n=8)

*I/R + Karnitin grubu (n=8).

Tüm gruplara ketamin anestezisi altında baseline testis sintigrafileri çekildi. 24 saat sonra sham gurubundaki ratlarda tunika vajinalis açılıp testisler serbestlendikten sonra torsiyon yapılmadan ipek sütürlerle tunika albugineadan geçilerek skrotuma tespit edildi. I/R ve I/R + Karnitin grubundaki ratların sağ testisleri saat yönünde 720° torsiyone edildikten sonra skrotuma 4 saat süreyle tespit edildi. Dördüncü saat sonunda torsiyonu görüntülemek için I/R ve I/R + Karnitin grubundaki ratların tekrar testis sintigrafileri çekildi. Daha sonra her iki gurubunda sağ testisleri detorsiyone edilerek reperfüzyon sağlandı. I/R grubuna 1cc intraperitoneal izotonik verilirken I/R + Karnitin grubuna 500mg/kg dozda intraperitoneal L-karnitin verildi ve bu dozlar 8 saat sonra tekrarlandı. Detorsiyondan 20 saat sonra I/R ve I/R + Karnitin grubundaki ratların tekrar testis sintigrafileri çekildi. Bu işlemlerden sonra her üç gruptaki ratlar yüksek doz ketaminle kurban edilerek her üç grubun sağ ve sol testisleri alınarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; detorsiyondan 20 saat sonra çekilen testis sintigrafisinde, sağ testiste (torsiyone) I/R grubu ile I/R+Karnitin grubu arasında, I/R+Karnitin grubu

lehine radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$). Kontralateral testiste ise her iki grup arasında radyoaktif madde tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Histopatolojik değerlendirmede, I/R+Karnitin grubundaki ratların sağ testis (torsiyone) kesitlerinde, stromal dokuda interstisyel ödem ve konjesyon dışında normale yakın bir tablo izlendi.

Bu bulgular ışığında testis torsiyonu tedavisinde; reperfüzyon aşamasında uygulanacak olan karnitin tedavisinin I/R bağlı testisteki hasarın önlenmesinde olumlu etki yapacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR:

- 1- Beck EM, schlegel PN, Goldstein M: Intraoperative varicico anatomy:A macroscopic and microscobic studey.J Urol 1992;148:1190-1194.
- 2- Jarow JP: clinical significance of intratesticular anatomy. J Urol 1991;145:777-779.
- 3- Rauchenwald M. Steers WD, Desjardins C: Efferent innervation of the rat testis. Biol Reprod 1995;52:1136-1143.
- 4- Taguchi K, Tsukamoto T, Murakami G: Anatomical studies of the autonomic nervous system in the human pelvis by the whole-mount staining method: Left-right communicating nerves between bilateral pelvic plexus.J Urol 1999;161:320-325.
- 5- Eşrefoğlu M: Genel ve Özel Histoloji: Pelikan yayıncılık Malatya 2004; 305-312.
- 6- Sade M, Esen A, Çelebi İ, Mungan U: Ürogenital sistemin acil yaklaşım gerektiren hastalıkları; in Göğüş O., Anafarta K., Bedük Y., Arıkan N. (eds): Temel Üroloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 1998 ;963.
- 7- Williamson RCN: Torsion of the testis and allied conditions. Br J Surg 1976; 63: 465.
- 8- Barada IH, Weingarten JL, Cromie WJ: Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. J Urol 1989;142: 746.
- 9- Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G: Testicular torsion late results with special regard to fertility and endocrine function. J Urol 1980;124: 375.
- 10- Elekos M, Asbach H, Markou S: Etiology of the acute scrotum with regard to distribution. J Urol 1988;139: 1023.
- 11- Backhouse KM: Embriology of testicular descent and maldescent. Urol Clin North Am 1982;9: 315.
- 12- Tijoe DY, Steinberger E: A quantitative study of the effect of ischemia on the germinal epithelium of the rat testes. J Reprod Fert1970; 21: 489.
- 13- Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T: Reperfusion injury after detorsiyon of unilateral testicular torsion. Urol Res 1993;21: 395.
- 14- Başaklar AC: Testis torsiyonu. Yenidoğanın cerrahi hastalıkları Palme yayıncılık, Ankara, 1994; 399-405.

- 15- Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D: Antioxidant Therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53: 135.
- 16- Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T, Olguner M: The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol* 1994;151: 1715.
- 17- Prillaman HM, Turner TT: Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol* 1997;157: 340.
- 18- Sarica K, Bakır K: Semiquantitative evaluation of testicular histology after testicular torsion: protective effect of external cooling. *Urol Int* 1999; 63: 110.
- 19- Lysiak JJ, Nguyen QA, Turner TT: Peptide and nonpeptide reactive oxygen scavengers provide partial rescue of the testis after torsion. *J Andro* 2002;123: 400.
- 20- Rabinowitz: The importance of the cremasteric reflex in acute scrotal swelling in children, *J. Urol* 1984;32, 89-90.
- 21- Siegl A, Synder H, Duckett JW: Epididymitis in infants and boys: underlying urogenital anomalies and efficacy of imaging modalities. *J. Urol* 1987;173, 1100-103.
- 22- Likitnukul S, McCracken G, Nelson J, Votteler T: Epididymitis in children and adolescent *Am J Dis Child* 1987; 141: 41-44.
- 23- Gislason T, Norohna R, Gregory J: Acute epididymitis in boys : A 5 year old retrospective study. *J.Urol* 1980; 124: 533-37.
- 24- Karamazyn B, Steinberg R, Kornreich L: Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys, *Pediatric, Radiol* 2005;35, 302-10.
- 25- McAndrew HF, Pemberton R, Kikiros SC et al: The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatric, Surg.* 2002;18: 435- 37.
- 26- Kadish HA, Bolte RG: A retrospective of paediatric patients with epididymitis, testicular torsion and torsion of testicular appendages. *Paediatrics* 1998;102:73-76.
- 27- Glaebeke EV, Khairouini A, Larroquet M et al: Acute Scrotal pain in children: results of 543 surgical explorations. *Pediatric. Surg.* 1999;15: 353-57.
- 28- Baker LA , Sigman D , Mathews RI, et al: an analysis of clinical outcomes using color dopler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics* 2000; 105:604-607.

- 29- Baud C, Veryac C, Couture A et al: Spiral twist of the spermatic cordon: areliable sign of testicular torsion . Paediatric Radiology 1998;28:950-953.
- 30- Acre JD, Cortes M, Vargas JC: Sonographic diagnosis of spermatic cord torsion .Rotation of the cord: a key to diagnosis Pediatric Radiol 2002;32: 485-91.
- 31- Palitel HJ, Connoly LP, Atala A, et al: Acute scrotal symptoms in boys with indetermined clinical presentation:comparision of color dop-ler sonography and scynthigraphy Radiology.1998; 207: 223-231.
- 32- Middleton WD, Siegel BA, Melson GL, Yates CK, Andriole GL: Acute scrotal disorders: prospective comparison of color Doppler US and testicular scintigraphy. Radiology 1990; 177: 17781.
- 33- Keislinger VJ, Schroder DE, Paulijev P, Hull J: Spermatic cord bloc and manual reduction: primary treatment for spermatic cord torsion . J.Urol 1984 ; 132: 921-23.
- 34- Bellinger MF, Abramovitz H, Brantley S,Marshall G: Orchiopexy:an experimental study of the effect of surgical technique on testicular histology, J.Urol 1989;142 :553-555.
- 35- Ferrari R: L-Carnitine, Academic Press Limited, London, 1992; 5-17.
- 36- Rebouche CT, Paulson DT: Carnitine Metabolism and Function in Humans Ann Rev Nutr 1986;6: 41-66.
- 37- Bieber LL: Carnitine. Ann Rev Biochem 1988;57: 261-283.
- 38- Pitkanen MO, Martin JM, Hallman M, et al: Free radical activity during development of insülin dependent diabetes mellitus in rat. Life Science 1992;50: 335-339.
- 39- Reynolds G, Handbook of histologicalatecniques, 2 nd edition, Department of histology, London: 1990;5-36.
- 40- Dikmen D, Mustafa I, Umit Nusret B, Omer Y, Nurettin A, Et al; protective effect of L-carnitine on testicular ischaemia-reperfusion injury in rats. Published online in wily InterScience 2006
- 41- Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A: Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. Mol Aspects Med 2004; 25: 199–210.
- 42- Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. J Urol 1997; 157: 340–345.

- 43- Abasiyanik A, Dagdonderen L: Beneficial effects of melatonin compared with allopurinol in experimental testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1238–1241.
- 44- Kehinde EO, Anim JT, Mojiminiyi OA, et al: Allopurinol provides long-term protection for experimentally induced testicular torsion in a rabbit model. *BJU Int* 2005; 96: 175–180.
- 45- Romeo C, Antonuccio P, Esposito M, et al: Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, reduces testicular ischemia reperfusion injury. *Urol Res* 2004; 32: 367–371.
- 46- Ozkan KU, Boran C, Kilinc M, Garipardic M, Kurutas EB: The effect of zinc aspartate pretreatment on ischemia-reperfusion injury and early changes of blood and tissue antioxidant enzyme activities after unilateral testicular torsion-detorsion. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 91–95.
- 47- Rebouche CJ, Seim H: Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 39–61.
- 48- Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N: Effect of L-carnitine on carrageenan-induced inflammation in aged rats. *Gerontology* 2003; 49: 287–292.
- 49- Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Doganay L, Turan FN: L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 481–488.
- 50- Derin N, Agac A, Bayram Z, Asar M, Izgut-Uysal VN: Effects of L-carnitine on neutrophil-mediated ischemia-reperfusion injury in rat stomach. *Cell Biochem Funct* 2005; 10:1027-1251.
- 51- Atila K, Coker A, Sagol O, et al: Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. *Clin Nutr* 2002; 21: 309–313.
- 52- Agarwal A, Said TM: Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005; 95: 503–507.
- 53- Allamaneni SS, Agarwal A, Nallella KP, Sharma RK, Thomas AJ, Sikka SC: Characterization of oxidative stress status by evaluation of reactive oxygen species levels in whole semen and isolated spermatozoa. *Fertil Steril* 2005; 83: 800–803.
- 54- Aitken RJ, Baker MA: Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 250: 66–69.
- 55- Sinclair S: Male infertility: nutritional and environmental considerations. *Altern Med Rev* 2000; 5: 28–38.

- 56- Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM: Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomedicine Online* 2004; 8: 616–627.
- 57- Ng CM, Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS: The role of carnitine in the male reproductive system. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 177–188.
- 58- Ruiz-Pesini E, Alvarez E, Enriquez JA, Lopez-Perez MJ: Association between seminal plasma carnitine and sperm mitochondrial enzymatic activities. *Int J Androl* 2001; 24: 335–340.
- 59- Gurbuz B, Yalti S, Ficicioglu C, Zehir K: Relationship between semen quality and seminal plasma total carnitine in infertile men. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 653–656.
- 60- Matalliotakis I, Koumantaki Y, Evageliou A, Matalliotakis G, Goumenou A, Koumantakis E: L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 236–240.
61. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al: Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003; 79: 292–300.
- 62- Vitali G, Parente R, Melotti C: Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 157–159.
- 63- Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al: A placebo-controlled doubleblind randomized trial of the use of combined L-carnitine and Lacetyl carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004; 81: 1578–1584.
- 64- Vicari E, Calogero AE: Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymitis. *Hum Reprod* 2001; 16: 2338–2342.
- 65- Brocklehurst B, McLauchlan JA: Free radical mechanism for the effects of environmental electromagnetic fields on biological systems. *Int J Radiat Biol* 1996; 69: 3–24.
- 66- Reiter RJ: Melatonin aspects of exposure to low frequency electric and magnetic fields. In: Lin JC, ed. *Advances in electromagnetic fields in living systems*, New York: Plenum, 1997;2: 1–27.
- 67- Laila A.Ramadan, Adel RA, ABD-Allah, Hamdy A. A.Aly and Aisha A: Saad-el-din Testicular toxicity effects of magnetic field exposure and prophylactic role of

- coenzyme θ -10 and L-carnitine in mice. *Pharmacological Research*, 2002;46: 362-370.
- 68- Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Khalifa AE, El-Kabany MA, Osman AMM: Potential promise of using l-carnitine and coenzyme Q10 as protective agent against cisplatin-induced nephrotoxicity. *J Egypt Nat Cancer Inst* 1999; 11(2): 167–73.
- 69- Costa M, Canale D, Filicori M, D’Iddio S, Lenzi A: l-Carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia* 1994; 26: 155–9.
- 70- Casillas EA: Accumulation of carnitine by bovine spermatozoa during maturation in the epididymis. *J Biol Chem* 1973; 248: 8227–32.
- 71- Bruns KA, Casillas ER: Partial purification and characterization of an acetylcarnitine hydrolase from bovine epididymal spermatozoa. *Arch Biochem Biophys* 1990; 277: 1–7.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.