

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İZOLE SIÇAN VAS DEFERENSİNİN NÖROJENİK KASILMA  
CEVAPLARI ÜZERİNDE VARİKOSELİN VE VARİKOSEL CERRAHİ  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN PALOMO VE IVANISSEVICH  
VARİKOSELEKTOMİ YÖNTEMLERİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ARZU DEMİRTOLA**

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. NURİ KALE

**ANKARA-2006**

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Testis, Epididimis ve Vas Deferens.....	3
Anatomi, Histoloji ve Fizyoloji.....	3
Arteriyal Kanlanma ve Venöz Drenaj.....	4
Varikosel.....	6
Varikosel Epidemiyolojisi.....	6
Varikoselin Semptom ve Bulguları.....	7
Varikoselin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Yöntemler.....	8
Varikoselin Etyopatogenezi.....	11
Varikosel Kliniğinin Testis Fonksiyonları Üzerindeki Olumsuz Etkileri.....	12
Varikoselde Testiküler Histoloji.....	13
Varikoselde Epididimis Histolojisi.....	14
Varikoselde Vas Deferens Histolojisi.....	14
Hayvanlarda Deneysel Varikosel Modeli.....	15
Vas Deferenste Elektriksel Alan Uyarısı.....	17
Vas Deferensin Elektriksel Alan Uyarısı Çalışmalarında Kullanımı.....	17
Vas Deferensin Elektriksel Alan Uyarılarına Verdiği Bifazik Cevap.....	17
GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	27

TARTIŞMA.....	38
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	47
KAYNAKLAR.....	49

## GİRİŞ

Varikosel, pampiniform pleksusun ve internal spermatik venlerin variköz dilatasyonu olarak tanımlanır. Varikoselin erkek infertilitesi ile olan ilişkisi 1800'lü yıllarda anlaşılmış ve geçtiğimiz yüzyılın ortalarında varikoselin cerrahi olarak düzeltilmesinin azospermik erkeklerde spermatogenezi normale döndürdüğü gösterilmiştir.

Varikoselin adolesan yaş grubunda görülme sıklığı hemen hemen erişkin yaş grubundaki görülme sıklığına eşittir. Bu nedenle, varikoselin genellikle adolesan yaşlarda ortaya çıktığı ve bu yaşlarda ortaya çıkmadığı takdirde ileriki yaşlarda gelişmeyeceği kabul edilmektedir. Kabul edilen bir diğer görüşte varikoselin bir kez oluşuktan sonra kendi kendine gerilemeyeceğidir.

Erişkin yaş grubu için düzeltilebilir bir infertilite nedeni olarak kabul edilen varikosel, çocukluk yaş grubunda cerrahi endikasyon konulduğunda düzeltilmelidir. Bu cerrahi düzeltme, sıklıkla varikoselin testiküler büyüme üzerindeki olumsuz etkilerini geri çevirebilmektedir. Bunun sonucunda da gelişimsel olarak varikoselli taraftaki testis kontralateral testisi yakalayabilmektedir.

Varikosel, infertilitenin en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle düzeltilmediği takdirde yol açtığı testiküler ve epididimal hasarlanma ile varikoselin infertiliteye yol açtığı düşünülmektedir. Bununla birlikte infertilitenin başka bir nedeni de vas deferens motilite kusurlarıdır. Literatürde varikoselde ortaya çıkan vas deferens motilite kusurlarını irdeleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı varikoselde ortaya çıkabilecek vas deferens motilitesi ile ilgili değişiklikleri değerlendirmek ve yapılan iki farklı cerrahi düzeltmenin bu değişiklikler üzerinde yaratabileceği etkileri incelemektir.

## GENEL BİLGİLER

### TESTİS, EPİDİDİMİS VE VAS DEFERENS

#### Anatomi, Histoloji ve Fizyoloji:

**Testis:** Normal şekilde skrotuma inmiş olan testis oval şekilli, 4 cm uzunluğunda bir yapıdır. İç tarafta tunika albugenia, dış tarafta ise superior ve posterior kısımları hariç tunika vaginalis ile sarılıdır. Tunika albugenia, testis posteriorunda kalınlaşır ve oluşturduğu fibröz septalarla testis parankimini seminifer tubüller içeren kompartmanlara ayırır. Bu tubüllerin anastomozu ile rete testisi oluşur. Rete testisten çıkan efferent kanallar tunika albugeniayı delerek epididimis başına doğru ilerlerler.

Seminifer tubüllerin arasında uzanan intersitisyel dokuda yerleşmiş olan Leydig hücreleri steroid hormonların sentezinden sorumlu iken, seminifer tubülleri döşeyen epiteliyal Sertoli hücreleri germinal hücreler üzerinde metabolik etkilere sahiptirler.

Spermatogenez ve hormonogenez testisin iki temel fonksiyonudur. Spermatozoa üretimi seminifer tubüllerde gerçekleşir. Leydig hücreleri tarafından sentezlenen testosteron, spermatozoa fonksiyonlarının düzenlenmesi, devamlılığı ve spermatozanın taşınması ayrıca üreme bezleri ile ikincil seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur.

**Epididimis:** Epididimis yaklaşık 4-6 m uzunluğunda olan kıvrıntılı bir tüptür. Efferent kanallarca oluşturulan baş kısmı testisin üst kutbuna, efferent kanallarının tümünün drene olduğu gövde ve kuyruk kısımları ise testisin posterioruna tutunmaktadır.

Epididimisin düz kas lifleri üzerinde yerleşen bazal membranın üstü yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Bu yapının kas lifleri spermin vas deferense ilettilmesinden

sorumludur. Ayrıca epididimiste, spermatozoa hücresi hareketlilik ve ovumu dölleme yeteneği kazanır.

**Vas deferens:** Vas deferens, epididimal kanalın bittiği yerden başlayıp ejakülatuar kanallara kadar uzanan yaklaşık 40-45 cm uzunluğunda musküler bir tüptür. Bu yapı skrotumun içinde epididimisin mediali ve testisin posterosuperiorunda, inguinal kanalda spermatik kord içinde pampiniform pleksusun posteromedialinde uzanır. İnternal inguinal halka hizasında spermatik kordu terk ederek inferior epigastrik arterin arkasına döner ve eksternal iliak damarları çaprazlayarak ilerler. Pelvise ulaştığında pelvik duvarda mediale doğru alçalıp üreteri çaprazlar. Rektumun önünden neredeyse orta hatta aşağıya ilerler ve ejakülatuar kanalı oluşturmak üzere seminal veziküllerin kanalları ile birleşir.

Vas deferens kalın duvarlı, dar lümenli, uzun bir tüptür. Mukozası uzunlamasına kıvrımlar oluşturur. Yüzeyi stereosilyalara sahip yalancı çok katlı kolumnar epitelle döşelidir. Musküler tabaka ise longitudinal ve sirküler kaslardan oluşmuştur <sup>(15,25,35,44)</sup>.

Spermilerin büyük çoğunluğunun depolandığı vas deferensin görevi, ejakülasyon sırasında kasılarak içeriğini ejakülatuar kanallara iletmektir. Bu işlev vas deferensin sempatik sistem tarafından uyarılması ile gerçekleşir. Sperm iletimi için gerekli olan kasılma, omuriliğin üst lomber seviyelerinde (L1-3) entegre edilen bir yanıtın hipogastrik sinirleri uyarmasına bağlı olarak gelişir <sup>(17,18,26,31,32)</sup>.

### **Arteriyel Kanlanma ve Venöz Drenaj:**

Testisin arteriyel beslenmesi ve venöz drenajı tek bir arter ve ven bağımlı değildir. Pek çok arter ve bunların birbirleriyle oluşturduğu anastomozlar testisin kanlanmasını sağlarken birden çok vende, oluşturdukları venöz pleksusla drenajı sağlar.

Testis kanlanması esas kaynağı internal spermatic (testiküler) arterdir. Bu arter L2 vertebra hizasında aortanın anterolateral yüzünden çıkar. Oblik şekilde retroperitoneal seyrederek. Genitofemoral sinirin, üreterin ve eksternal iliak arterin önünde seyrederek internal inguinal halka hizasında vas deferense ulaşır. Kanal boyunca spermatic kordun bileşenleri ile ilerler ve eksternal inguinal halkadan çıkarak kanalı terk eder. Bu noktadan sonra daha kıvrımlı hale gelen arterin ana testiküler ve epididimal dallara ayrılması testisin üst veya orta 1/3'lük kısmında gerçekleşir. Deferensiyal arterle testis posteriorunda testise yakın bir anastomoz yapar. Deferensiyal arter, inferior vezikal arterin dalı olup vas deferensi kanlandırır. Eksternal spermatic (kremasterik) arter ise inferior epigastrik arterin dalıdır. Spermatic korda seyri sırasında eşlik ederek yapıyı besler. Bu arter, internal spermatic arter ile testise yakın bir anastomoz yapar. Epididim başı hizasında arterlerce oluşturulan anastomozlar testisin kolateral dolaşımını destekler.

Pampiniform pleksus, testis anterior ve posteriorundan gelen 10-12 adet ven tarafından oluşturulur. Spermatic venler testis posteriorundan çıkarlar, epididimisten gelen dalları da alarak birleşirler ve vas deferensin önünde ilerler. Eksternal inguinal halka seviyesi altında 3-4 adet ven oluşturacak şekilde düzenlenirler ve inguinal kanalı boyuna kat ederler. İnternal inguinal halkadan çıkıp internal spermatic arterin her iki yanında seyreden 2 veni oluşturacak şekilde birleşirler. Hemen arkasından bu 2 ven birleşerek arterin lateralinde, üreterin anteriorunda seyreden internal spermatic veni oluşturur. İnternal spermatic ven sağda dar bir açı ile vena cava inferiora, solda ise dik bir açı ile sol renal vene açılır. Kremasterik venöz ağ inferior epigastrik vene, deferensiyal ven ise pelvik pleksusa drene olur<sup>(15,21,35,44,49)</sup>.

## **VARİKOSEL**

Varikozel, internal ve eksternal spermatik venlerdeki empedans ve dilatasyona bağlı olarak gelişen, internal spermatik ven ve pampiniform pleksus venlerinde uzama, genişleme ve tortiyozite ile karakterize bir durumdur <sup>(1,6,14,23,37,41,45,56)</sup>. Genellikle varikozelin adolesan yaşlarda ortaya çıktığı, bu yaşlarda ortaya çıkmadığı takdirde ileri yaşlarda gelişmeyeceği ve bir kez oluştuktan sonra da kendi kendine gerilemeyeceği kabul edilmektedir <sup>(28,29)</sup>. Varikozel, testisin fonksiyonlarında zamana bağlı azalmaya neden olan ve erkek infertilitesinin cerrahi olarak düzeltilebilen bir nedenidir.

### **Varikozel Epidemiyolojisi:**

Varikozel preadolesan dönemde nadir olarak görülürken adolesan dönemde görülme sıklığı artarak neredeyse erişkin dönemdeki görülme sıklığını yakalar. Varikozelin adolesan dönemde görülme sıklığının artışı bu dönemdeki testiküler büyümenin hızlanması ile ilişkilidir. Adolesan dönemde prevalansı %6 ile %26 arasında değişmekle birlikte <sup>(1)</sup> ortalama olarak %16 olarak kabul edilmektedir <sup>(29)</sup>. Akbay ve ark. <sup>(2)</sup> tarafından yapılan bir çalışma literatürde konu ile ilgili en geniş prevalans serilerden biri olup 4000 adet erkek Türk çocuğunu içermektedir. Bu ocuklar arasında varikozel sıklığı 10 yaş altında %1'den az ve 11 ile 19 yaş arasında %11 civarında bulunmuştur. Varikozelin erişkin yaş grubu erkekler arasında görülme sıklığı %15 ve infertilite kliniklerine başvuran erkekler arasında görülme sıklığı %20-40 olarak tespit edilmiştir <sup>(6,23)</sup>. Irklar arasında varikozel görülme sıklığı açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir <sup>(29)</sup>.

Varikosel, %80-90 oranında sol tarafta, %1-7 oranında sağ tarafta ve %2-20 oranında bilateral görülür <sup>(6,23)</sup>. Sağ varikosel situs inversus veya vena kava inferior ya da sağ internal spermatic venin kompresyonuna veya obstruksiyonuna (Willm's tümörü, nöroblastom gibi retroperitoneal bir tümör, hidronefrotik böbrek) bağlı olarak gelişmektedir. Varikoselin sol tarafta daha sık görülmesinde çeşitli anatomik faktörler rol oynamaktadır.

### **Varikoselin Semptom ve Bulguları:**

Varikosel genellikle asemptomatik seyrederek ve tanısı sıklıkla rutin muayene sırasında tesadüfen konulur <sup>(1,14,41,45)</sup>. Semptomatik olgularda ise en sık şikayet testiküler ağrı veya skrotal kitle olmaktadır <sup>(56)</sup>. Varikosel tanısı için fizik muayenenin ayakta yapılması gerekir. Hasta ayakta iken skrotumda variköz venlerin inspeksiyonu Evre III varikosel tanısını koydurur. Eğer venöz pakeler inspeksiyonda fark edilemiyor ancak palpe ediliyorsa Evre II, hastaya valsalva manevrası yaptırılmasını takiben venöz pakeler palpe ediliyorsa Evre I varikosel tanısı konur. Hastalar takiben supin pozisyonda muayene edildiklerinde ise variköz venlerin kaybolduğu görülür.

Testiküler hacmin değerlendirilmesi varikoselde tedavi protokolünü belirleyecek en önemli parametredir. Preadolesan dönemde göreceli küçük olan testisler 11-16 yaşları arasında hızla büyürler. Bu büyümeden özellikle, seminifer tubül boyutunun ve germ hücre sayısının artışı sorumludur. Özellikle bu dönemde varikosel geliştiğinde iki testis arası hacim farkı belirgin hale gelebilmektedir <sup>(45)</sup>. Sağ ve sol testis arasında ne kadarlık bir hacim farklılığının anlamlı olduğu konusunda fikir birliği mevcut değildir. Kimi yazarlar %10'luk farkın anlamlılığını savunurken kimileri %25'lik hacim farkının sol testiste büyümenin duraklaması lehine olduğunu kabul etmektedirler. Testiküler hacimler klinikte orkidometrik

olarak (Prader, Takihara, Rochester gibi) değerlendirilebilirler. Ancak ultrasonografik incelemeler, testiküler hacim farklılıklarının değerlendirilmesinde en gerçekçi yöntemdir. Ultrasonografik olarak ölçülen testisler arası hacim farkının 2 mL veya üzerinde olması, testiküler büyümede duraklama lehine kabul edilmektedir <sup>(6,14,41)</sup>. Bu durumun istisnası bilateral varikozel ve tek taraflı testis varlığıdır. Ultrasonografik incelemenin sensitivitesi %92 ve spesifitesi %100'dür <sup>(24)</sup>. Venografi erişkin yaş varikozellerinde altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte adolesan yaş grubunda sınırlı bir yere sahiptir. Ancak küçük ve subklinik varikozellerin tanılandırılmasında rol oynayabilir. Ayrıca tetkik esnasında embolizasyonun da uygulanabilmesi cerrahi tedavilere alternatif sağlayabilmektedir. Erişkin yaş grubunda fertilitenin değerlendirilmesi için kullanılan, basit ve ucuz bir yöntem olan semen analizinin geç adolesan yaş grubu dışında pratik kullanımı yoktur ayrıca değerlendirme yapmak için tanımlanmış adolesan dönem normal değerleri de mevcut değildir <sup>(1)</sup>. Tam olgun (Tanner V) adolesanda gonadotropin salgılatan hormona (GnRH) anormal follikül stimulan hormon ve lüteinizan hormon cevabı da testiküler disfonksiyon lehinedir ve anormal semen analizini destekler <sup>(1,45)</sup>. Yine erişkin yaş grubu hastalarda uygulanan testis biyopsisi ve flow sitometri ile ince iğne aspirasyon biyopsisi adolesan yaş grubunda önerilmemektedir.

### **Varikozelin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Yöntemler:**

Varikozelde cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:

- 1) Testiküler hacim kaybı (testis hipotrofisi)
- 2) Evre II ve III varikozel
- 3) Anormal GnRH cevabı
- 4) Semptomatik varikozel

5) Bilateral varikosel

6) Tek testis varlığı

Varikosel tedavisinin azospermik erkeklerde, spermatogenezi normale döndürdüğü ilk kez Tulloch tarafından gösterilmiştir <sup>(6,23)</sup>. Cerrahi tedavi ile testiküler hipotrofinin düzelme oranları, Parrott ve ark. tarafından %53-90, Yamamoto ve ark. tarafından ise %100 olarak bildirilmiştir <sup>(14)</sup>. Ayrıca yüksek evreli varikosellerin tedavisi sonrasında sperm cevabının arttığı tespit edilmiştir <sup>(14)</sup>.

Varikosel değişik avantaj ve dezavantajlara sahip farklı cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir:

**1) Ivanissevich Yöntemi (İnguinal Yaklaşım):** Ivanissevich tarafından tarif edilmiş olan bu yöntem varikosel için tanımlanmış ilk cerrahi tedavi yöntemidir. Bu yaklaşım, internal inguinal halka seviyesinde spermatik kord yapılarından ayrıldığı bölgede internal spermatik venlerin ligasyonunu amaçlar. Yapılan inguinal cilt kesisi ile eksternal inguinal halkaya ulaşılır ve internal inguinal halkaya doğru ilerlenerek damarsal yapılar vas deferensten ayrılır. Bu işlem esnasında loop kullanılması veya lokal papaverin uygulanması damarsal yapıların daha net şekilde görülmesini sağlamaktadır. Eksternal inguinal halka seviyesinde uzanan ve pudental vene açılan kremasterik ven bulunup bağlanır. İnguinal kanal boyunca uzanan diğer venlerde aynı şekilde görülerek bağlanır. Bu işlemi takiben hasta ters Trendelenburg pozisyonuna alınarak herhangi bir venin unutulmadığından emin olunmalıdır <sup>(22)</sup>.

Anatomik kolaylık sağlaması, ayrıca spermatik arterin ve spermatik kordun korunmasındaki rahatlık nedeni ile tercih edilen bir varikosektomi yöntemidir <sup>(14)</sup>. Bu yöntemin başarı oranı %85, komplikasyon oranı %3-8.6 ve nüks sıklığı ise %16'dır <sup>(45)</sup>.

**2) Palomo Yöntemi (Abdominal Yaklaşım):** İlk kez 1949 yılında Palomo tarafından tarif edilmiş bir cerrahi yöntemdir. Yüksek inguinal yaklaşımla pampiniform pleksus üzerinde bir yerden internal spermatic damarlara müdahale edilmesi amaçlanır. İnternal inguinal halkanın üzerine düşülecek şekilde semioblik insizyonla karnın kas tabakaları geçilir. İnguinal ligamanın mediali ve 3-5 cm üzerinden periton açılmadan retroperitona ulaşılır. Loop kullanılması veya lokal papaverin uygulanması damarların daha kolay görülmesi sağlamaktadır. Hastaların ters Trendelenburg pozisyonuna alınması da damarların dolarak görülmesine yardımcı olmaktadır. İnternal spermatic damarlar birlikte bağlanabileceği gibi ligasyon sırasında spermatic arterin korunması da mümkün olabilmektedir. Arter ve venin birlikte bağlanması, kremasterik ve deferensiyal arterlerin açık olması halinde testis kan akımında bir probleme yol açmamaktadır <sup>(22)</sup>.

Spermatic kord ve kord damarlarından uzak çalışılması bu cerrahi tekniğin avantajıdır. Başarı oranı internal spermatic arter korunduğunda %89, korunmadığında %98'dir <sup>(14)</sup>. Postoperatif hidrosel oranı %7.2, nüks sıklığı ise %13.6'dır <sup>(14,45)</sup>.

**3) Subinguinal/İnguinal Mikroskopik Yaklaşım:** Bu yaklaşımla spermatic venin subinguinal veya inguinal seviyede mikroskopik olarak ligasyonu yapılır. Eş zamanlı olarak hem arterin hem de lenfatiklerin korunması tekniğin avantajıdır. Başarı oranı %98'dir. Subinguinal yaklaşımda postoperatif hidrosel oranı %0.8, nüks sıklığı %2.1 iken inguinal yaklaşımda postoperatif hidrosel görülmez ve nüks sıklığı %0.6'dır <sup>(45)</sup>.

**4) Laparoskopik Varikosektomi:** Özellikle son dekadda popüler hale gelen bu yöntemle hem minimal invaziv hem de hızlı bir cerrahi girişim uygulanabilmektedir. Arter ve lenfatikler korunabildiği için başarı oranı %99'a ulaşmaktadır. Postoperatif hidrosel oranı %7, nüks sıklığı ise %15 olarak bildirilmektedir <sup>(45)</sup>.

5) **Embolizan Skleroterapi:** Venografi çekilmesi esnasında venlere skerozan madde enjeksiyonu yapılabilir. Arter ve lenfatiklerin korunması bu tekniğin avantajıdır. Başarısı %90-95 olan bu tekniğin uygulanmasını takiben hastalarda %11 oranında epididimitis, skrotal hematoma, embolizan maddenin sistemik dolaşıma migrasyonu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. İşlem sonrası hidrosel oranı %0-14, nüks sıklığı %5'tir. Damarların tam olarak oklüde edilememesine %27 oranında rastlanır<sup>(45)</sup>.

### **Varikoselin Etyopatogenezi:**

Varikoselin sol tarafta daha sık görülmesinde çeşitli anatomik faktörler rol oynamaktadır:

1) Anatomik olarak sağ internal spermatic ven, vena kava inferiora direk olarak dar bir açı ile açılırken sol internal spermatic ven, sol renal vene dik bir açı ile açılmaktadır. Sol renal ven yüksek bir hidrostatik basınca sahiptir. Hem bu basınç farkı hem de dik açılma, sol internal spermatic vene yansıyan hidrostatik basıncı yükseltmektedir. Ayrıca sağ taraftan farklı olarak sol tarafta hem adrenal venin hem de internal spermatic venin renal vene açılıyor olması, zayıf drenaja bağlı olarak embriyogenezde bu damarlar arasındaki kolateral damarların açık kaldığını desteklemektedir. Sol tarafta gelişim süresince değişken yapılanmaların görülmesi varikoselin ontogenik bir temeli olduğu konusundaki varsayımları desteklemektedir<sup>(8,16)</sup>.

2) Sol internal spermatic ven, sağa göre daha yüksek pozisyonda venöz sisteme açılmaktadır. Sol internal spermatic ven uzunluğu sağ taraf vene göre 8-10 cm fazladır. Bu nedenle sol taraf plexus pampiniformisi daha uzun bir venöz sisteme kan pompalamak zorunda kalmaktadır. Kat edilen bu yol uzunluğunun sol tarafta neden olduğu basınç artışının, sol tarafta daha sık varikosel görülme nedenlerinden biri olduğu kabul edilmektedir<sup>(16)</sup>.

3) Sol internal spermatic vendeki venüler valvlerin kompetansının sağ tarafa göre az olması veya valvlerin olmaması solda daha sık varikozel görülmesinin bir diğer nedenidir <sup>(16,45,56)</sup>.

4) Sol taraf venler “nutcracker” ya da sıkıştırılma fenomenine 2 farklı noktada maruz kalırlar. Bu da sol taraf spermatic venlere artmış basınç yansımalarına ve varikozel gelişimine neden olabilmektedir. Bu noktalardan ilki; renal venin, desendan aorta ile superior mezenterik arter arasında kompresyona maruz kaldığı noktadır. Sol renal vende kompresyona bağlı olarak artan basınç sol internal spermatic vene yansımaktadır. Bu fenomen, proksimal (klasik) “nutcracker” veya sıkıştırılma fenomeni olarak bilinir. Distal “nutcracker” veya sıkıştırılma fenomeninde ise sol iliak arter, sol iliak veni çaprazladığı yerde vene bası yaparak eksternal spermatic ven basıncının artmasına neden olmaktadır <sup>(16)</sup>.

### **Varikozel Kliniğinin Testis Fonksiyonları zerindeki Olumsuz Etkileri:**

Varikozel kliniğinin testiküler fonksiyon üzerindeki olumsuz etkilerini açıklayabilecek mekanizmalara dair birkaç hipotez bildirilmiştir:

**1) Hipertermi:** Varikozele ikincil gelişen testiküler disfonksiyonu açıklayan mekanizmalar içinde en geniş şekilde kabul gören hipotezdir. Termoreglatuar sistem skrotal ısıyı kontrol etmekle görevlidir ve bu sistemin bir parçası olan pampiniform pleksusta, arteriyal ve venöz kan akımı arasında karşılıklı ısı değişimini sağlayarak termoregülasyonu destekler. Varikozel, bu karşılıklı ısı değişim mekanizmasını bozmaktadır. Testiküler ısı artışı germ hücrelerinde direk olarak hasarlanmaya, hücrelerin metabolizmalarında bozulmaya, Sertoli hücrelerinde hasarlanmaya, apoptozise, DNA sentezinde rol oynayan enzimlerin aktivitesinde azalmaya ve testiküler beslenme ile oksijenizasyonda bozulmaya yol açmaktadır. Isı artışının yol açtığı

değişikliklerin hem ipsilateral hem de kontralateral testiste geliştiği ve varikoselin düzeltilmesi ile her iki tarafta da geri dönüşlü olabildikleri bildirilmiştir <sup>(16,38)</sup>.

**2) Renal ve adrenal metabolitler:** Yapılan insan ve hayvan çalışmaları renal ve adrenal metabolitlerin internal spermatik vene reflüsünün varikosele bağlı gelişen infertilite tablosunda etkili olduğunu göstermektedir <sup>(12,16,38)</sup>.

**3) Hipoksi:** Normal şartlar altında testis kapilleri ve postkapiller venüllerindeki kan basıncı sistemik kan basıncına göre oldukça düşüktür. Varikoselde sözü edilen faktörlere bağlı olarak artan postkapiller testiküler venül hidrostatik basıncı ve infiltrasyon hacmi staza ve testiste oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak spermatogenezi olumsuz etkilemektedir <sup>(16,38,41)</sup>.

**4) Oksidatif Stres:** Spermatozoaların fizyolojik düzeylerde serbest oksijen radikali üretmesi sinyal iletim mekanizmalarında ve spermin oositi döllemek için hazırlanması aşamalarında önemlidir. Ancak kontrolsüz ve yoğun serbest radikal üretiminin ve antioksidan savunmada azalmanın varikosele bağlı infertilite gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir <sup>(16,38)</sup>.

**5) Gonadotoksinler:** Nikotin gibi gonadotoksik ajanların artmış varikozel sıklığıyla ayrıca oligospermi ile seyreden varikosele bağlı infertiliteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir <sup>(16)</sup>.

**6) Apoptozis:** Varikoselde hipertermiden bağımsız, gonadotoksinlere maruziyet ve androjen eksikliği gibi nedenlerle testiste apoptozis, artan apoptotik germ hücre oranı gösterilmiştir <sup>(34)</sup>.

**7) Enzimatik Fonksiyonlar:** Varikoselli hastaların testis biyopsilerinde azalmış DNA polimeraz ve topoizomeraz I aktiviteleri gösterilmiştir <sup>(16)</sup>.

### **Varikoselde Testiküler Histoloji:**

Varikoselde ipsilateral taraf testis histolojisi değerlendirildiğinde hem adolesan hem de erişkin erkeklerde benzer değişikliklerin varlığı göze çarpmaktadır. Adolesan yaş grubu

için bu değişikliklerin şiddeti erişkinlere göre daha az olmaktadır <sup>(19,20)</sup>. Kontralateral taraf testis histolojisinde varikosele bağlı değişiklikler erişkinlerde belirgin iken adolesan yaş grubunda yok denecek kadar azdır <sup>(27)</sup>.

Varikoselde testis histolojisi bakıldığında kompartmanların hepsinin ve tüm hücre tiplerinin olaydan etkilenmiş olduğu görülür. Bu etkilenme geç dönemlerde bilateraldir. Dokuda dejenerasyon hakimdir ve spermatogenezin azaldığı, germ hücrelerinin farklı maturasyon evrelerinde durakladığı, pek çoğunun tubüler lümeneye döküldüğü izlenir. Leydig hücre atrofisi veya hiperplazisi mevcuttur. Hiperplazi, atrofiye göre daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve testiküler hasarın geri dönüşümsüz bir hal aldığını destekler <sup>(28)</sup>. Seminifer tubül bazal membranında ve lamina propria ekstraselüler komponentlerin birikimine bağlı olarak kalınlaşma izlenir. Ancak adolesan varikosellerinde erişkin varikosellerinde olduğu gibi tubüler myofibroblastların, fibroblastlara transformasyonu yoktur <sup>(42)</sup>. Venül ve kapillerlerde ise endotel hipertrofinin eşlik ettiği dejeneratif değişiklikler mevcuttur. Sertoli-Sertoli bileşke kompleksi etkilenmediği için kan testis bariyeri sağlamdır. Varikosel için bu bulguların hiçbiri patognomonik değildir ve kişiler arasında değişkenlik gösterebilir <sup>(16)</sup>.

#### **Varikoselde Epididimis Histolojisi:**

Deneyel varikosel modelinde epididimis incelendiğinde, bilateral epididimis tubül çaplarında azalma, lümeneye anormal spermatozoa ve artık hücre birikimi tespit edilmiştir <sup>(62)</sup>.

#### **Varikoselde Vas Deferens Histolojisi:**

Literatürde varikosel tablosunda, vas deferenste oluşan histolojik değişiklikleri insanda ve deneyel hayvan modelinde açıklayan herhangi bir çalışma mevcut değildir.

## HAYVANLARDA DENEYSEL VARİKOSEL MODELİ

Deneysel varikozel modeli pek çok hayvanda tarif edilmiş ve çalışılmıştır. Bu hayvanların arasında maymunlar, tavşanlar, köpekler ve sıçanlar bulunmaktadır<sup>(54)</sup>.

Sıçanlarda deneysel varikozel modeli oluşturmak amaçlı olarak üç model tarif edilmiştir<sup>(10,11,43,57)</sup>. Bu modellerden ilki Saypol ile ark.<sup>(43)</sup> tarafından tanımlanan sıçanlarda sol renal venin parsiyel obstrükte edilmesi esasına dayanan bir modeldir. Bir diğer model Carmignani ve ark.<sup>(10,11)</sup> tarafından iliak venin parsiyel veya komplet daraltılması, iliak arterin ven önüne transpozisyonu ile vende obstruksiyon oluşturulması veya iliak arter ve ven arası fistül oluşturulması şeklinde tarif edilmiştir. Wang ve ark.<sup>(57)</sup> ise deneysel varikozel modeli oluşturulmasında sol spermatik ven ana dalının bağlanması, sol renal ven parsiyel obstruksiyonu kadar başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada kullanılan deneysel varikozel modeli sol internal spermatik venin açıldığı yerin medialinde sol renal venin parsiyel daraltılması esasına dayanır. Bu daraltma, daralmış yerin lateralinde intravenöz basınç artışına ve bu basıncın önce internal spermatik vene oradan da venöz pleksusa yansımaya yol açmaktadır. Deneysel varikozel modelini oluşturmak için kullanılacak cerrahi yöntemi Turner şu şekilde tarif etmiştir<sup>(54)</sup>. Önce orta hat laparotomi insizyonu ile karna girilerek sol üst kadrana ulaşılır. Sol böbrek, sol renal ven, sol adrenal ven ve sol internal spermatik venin görülebilmesi için karın içi organlar sağ tarafa toplanır. Sol internal spermatik venin sol renal vene açıldığı yer görülerek sol renal ven çevresi küt diseksiyonla yağ ve bağ dokudan temizlenir ve venin arkasında bir tünel oluşturulur. Hem sol internal spermatik ven hem de sol adrenal ven lateralde kalacak şekilde hazırlanan tünelden 4/0 ipek dikiş geçirilir. Sıçanlarda deneysel varikozel modelinin

oluşturulabilmesi için renal ven çapının 0.85 mm çapa daraltılması gerekmektedir ve bu daraltma işlemi dış çapı 0.85 mm olan metal kılavuz yardımı ile yapılmaktadır. Künt uçlu 0.85 mm çaplı kılavuz renal venin üzerinde yerleştirilerek daha önce geçilen ipek dikiş bu kılavuz üzerinden bağlanır. Dikişin içinden metal kılavuzun çıkarılmasını takiben sıçan renal ven çapının dikiş distalinde yaklaşık 1 mm çapa ulaştığı izlenir. Çapın 0.85 mm'den daha fazla olacak şekilde daraltılması lateral intrarenal vende basınç artışına yol açmamakta ve internal spermatic vende varikozite oluşturmamaktadır. Buna karşın çapın 0.85 mm'den az olacak şekilde sıkı şekilde daraltılması ise venin oklüzyonuna ve böbrek nekrozuna neden olmaktadır. Venin daraltılmasını takiben sol internal spermatic venin abdominal seyri izlenerek belirgin abdominal kolateral bağlantıları bağlanır veya koterize edilir. Bu damarların bağlanmadan bırakılması renal venin ligasyonunu takiben spermatic venöz kan akışı için yeni bir rota oluşturacak ve deneysel varikozel modeli gelişmesi için gereken basıncı düşürecektir.

Erişkin sıçanlarda deneysel varikozel modelinin oluşturulmasını takip eden 2-4 hafta içerisinde spermatic venlerin çapında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir <sup>(54)</sup>. Spermatic vendeki artış metal mikrometre ile ölçülebilir. Ancak pampiniform pleksus venlerinin ölçümü güç olduğundan inspeksiyonda bu venlerdeki genişlemenin görülmesi ayrıca yine inspeksiyonda internal spermatic venin yanında seyreden üreteral vene göre dilate izlenmesi deneysel varikozel modelinin oluştuğunu göstermektedir <sup>(54)</sup>.

## **VAS DEFERENSTE ELEKTRİKSEL ALAN UYARISI (EAU)**

### **Vas Deferensin Elektriksel Alan Uyarısı Çalışmalarında Kullanımı:**

İzole vas deferens, nöroeffektör fizioloji ve farmakoloji modellerinin kolaylıkla çalışılabildiği bir preparattır. İlk kez 1961 yılında Huković tarafından tarif edilmiştir. Huković vas deferens, innervasyonunu sağlayan hipogastrik sinirle birlikte disseke ederek çalışmıştır. 1960'ların ortalarında araştırmacılar intraselüler mikroelektrodlar kullanarak vas deferensin spontan ve uyarılmış elektrik cevaplarını ölçmeyi başarmışlardır. Zaman içinde hem preparat hem de teknik modifiye edilmiştir <sup>(48,59)</sup>.

### **Vas Deferensin Elektriksel Alan Uyarılarına Verdiği Bifazik Cevap:**

Vas deferens, tek yönlü iletimi sağlamak için kasılma görevi olan ve sempatik sinir sistemi tarafından uyarılan musküler tubüler bir yapıdır. Bu yapının düz kas kasılma cevabı sempatik kotransmitterlerin salınması ile düzenlenir. Bu kotransmitterler, vas deferensde adrenerjik sinir ucunda birlikte depolanan ve birlikte salınan noradrenalin (NA) ve adenosin 5' trifosfattır (ATP).

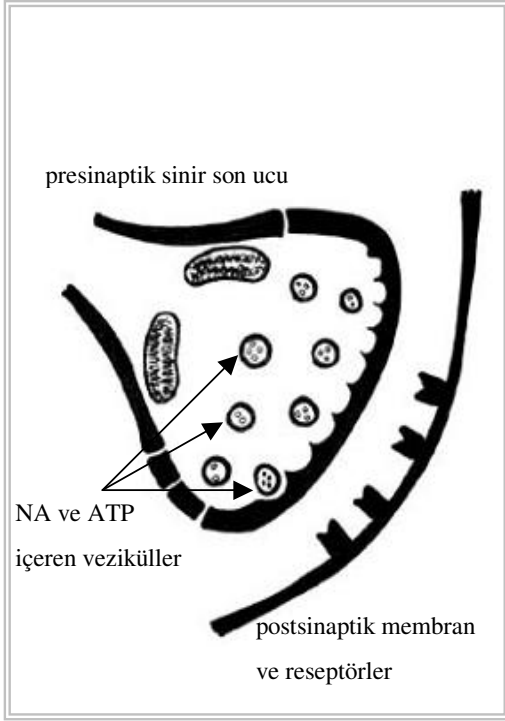
Kemirgen vas deferenslerinde nörotransmisyon, izole preparatları innerve eden sinirlere elektrik uyarımı verilerek çalışılmaktadır. Bu işlem iki şekilde gerçekleştirilmektedir <sup>(59)</sup>:

- 1) Uyarım için tek bir akım uygulanması
- 2) Dokuda tek bir kasılmaya izin verecek büyüklükteki bir frekans uyarımının tetani oluşturmak amacı ile ardışık olarak uygulanması

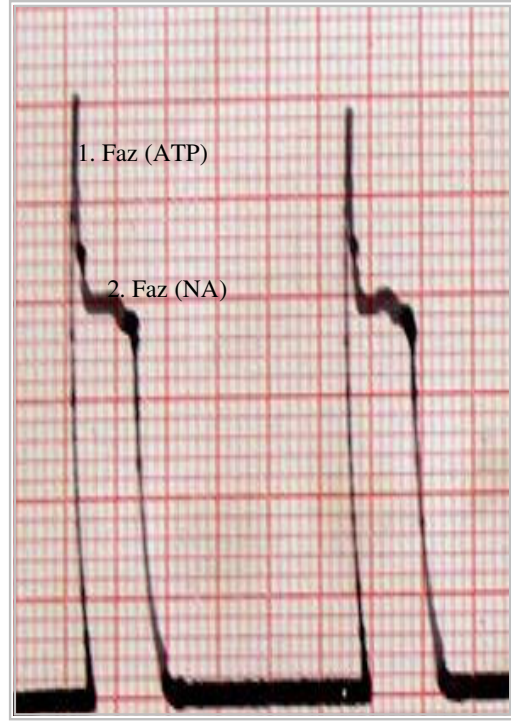
Tek veya ardışık uyarımlar sıçan vas deferensinde bifazik bir cevaba neden olmaktadır. Bu uyarımların yol açtığı bifazik cevabın ilk fazı hızlı sıçrayıcı ve geçici bir

kasılmayı, ikinci faz ise yavaş ve daha devamlı olan bir tonik kasılmayı içermektedir. Tek akım uygulandığında birinci fazda kasılma 280-300 msn'de tepe noktasına ulaşırken ikinci faz yaklaşık 600-650 msn'de tepe noktasına varmaktadır.

Tek akım EAU bifazik cevaplı olmasının nedeni sinaptik aralığa salıverilen farklı sempatik kotransmitterlerdir (Şekil 1). Tek akım EAU ilk olarak presinaptik uçtan ATP daha sonra da NA salıverilmesine neden olur. Bu kotransmitterlerden ATP, postsinaptik uçta iyon kapılı pürinerjik resetörler (P2X<sub>1</sub> reseptörleri) üzerinden etki ederken NA, postsinaptik uçta fosfolipaz C<sup>(46)</sup> veya G proteini<sup>(48,59)</sup> ile eşleşmiş  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörler üzerinden etki edip hücre içi Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunu artırır. Artan hücre içi Ca<sup>+2</sup> düzeyleri myozin fosforilasyonuna yol açarak dokuda kasılma cevabını oluşturur. Bifazik cevabın ilk fazında görülen hızlı sıçrayıcı kasılmadan ATP salıverilmesi sorumlu iken, ikinci fazda görülen yavaş devamlı tonik kasılmadan NA salıverilmesi sorumludur (Şekil 2). Ardışık uyarımlı EAU'nın yarattığı bifazik cevap için kesin bir açıklama olmamakla beraber tek akım EAU benzer olduğu kabul edilmektedir<sup>(4,26,47,50,55)</sup>. Elektriksel alan uyarımının yol açtığı ATP ve NA aracılı bifazik cevaplardaki değişiklikler hem presinaptik hem de postsinaptik düzeyde oluşan bir hasarlanmanın değerlendirilmesi açısından önemlidir. Elektriksel alan uyarımı yapılmaksızın dokulara ekzojen olarak uygulanan NA ve  $\alpha$ - $\beta$  metilen ATP'ye verilen kasılma cevabı değişiklikleri ise postsinaptik düzeyde oluşan bir hasarlanmanın değerlendirilmesi için önemlidir. Nörotransmisyonun presinaptik veya postsinaptik düzeylerinde ortaya çıkan hasarlanmalar vas deferensin kasılmasında ve motilitesinde bozukluklara yol açabilmektedirler.



Şekil 1: Noradrenerjik bileşkenin şematizasyonu



Şekil 2: Bifazik cevap

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde Ocak-Mart/2006 tarihleri arasında yapıldı. Farmakolojik değerlendirme, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmanın etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alındı (Etik Kurul No:G.Ü.ET-05.066).

Ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen 30 adet erişkin erkek Wistar-Albino sıçan bu çalışma için kullanıldı. Hayvanlar sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında kafeslerde beslendiler. Hayvanlara yapılan tüm cerrahi işlemler genel anestezi altında ve steril şartlarda uygulandı. Genel anestezi uygulaması amacıyla 80 mg.kg<sup>-1</sup> ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg.kg<sup>-1</sup> xylazine hidroklorür (Alfazyne %2, Ege Vet, Türkiye) intramusküler olarak uygulandı. 30 adet hayvan her grupta altı hayvan olacak şekilde 5 gruba bölündüler:

*Kontrol Grubu (Grup K):* Sıçanlara hiçbir cerrahi girişim yapılmaksızın bilateral vas deferensleri çıkartıldı.

*Varikosel Grubu (Grup V):* Sıçanlarda sol renal ven daraltılarak deneysel varikosel modeli oluşturuldu. Varikoselin oluşmasını takip eden 8. haftada sıçanların bilateral vas deferensleri çıkartıldı.

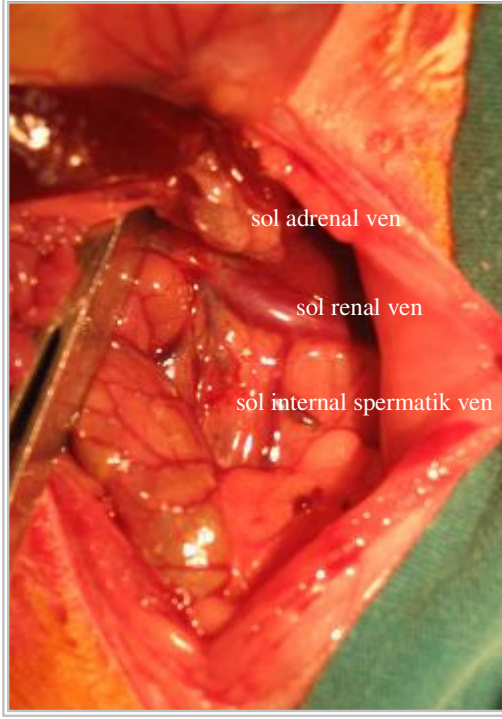
*Palomo Grubu (Grup P):* Sıçanlarda sol renal ven daraltılarak deneysel varikosel modeli oluşturuldu. Varikoselin oluşmasını takip eden 4. haftada sıçanlara Palomo prosedürü uygulandı. Tedaviyi takip eden 4. haftada sıçanların bilateral vas deferensleri çıkartıldı.

*Ivanishevich Grubu (Grup I):* Sıçanlarda sol renal ven daraltılarak deneysel varikozel modeli oluşturuldu. Varikozelin oluşmasını takip eden 4. haftada sıçanlara Ivanishevich prosedürü uygulandı. Tedaviyi takip eden 4. haftada sıçanların bilateral vas deferensleri çıkartıldı.

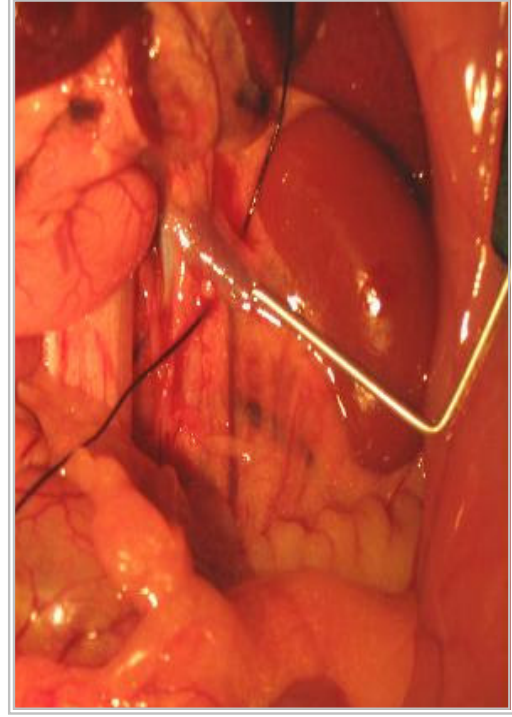
*Sham Grubu (Grup S):* Sıçanlarda sol renal ven daraltılarak deneysel varikozel modeli oluşturuldu. Varikozelin oluşmasını takip eden 4. haftada sıçanlara tüm spermatik ven boyunca künt disseksiyon uygulandı ancak bağlama yapılmaksızın sham operasyon tamamlandı. Ameliyatı takip eden 4. haftada sıçanların bilateral vas deferensleri çıkartıldı.

### **Deneysel Varikozel Modelinin Oluşturulması:**

Kontrol grubu hariç tüm gruplarda deneysel varikozel modeli <sup>(54)</sup> oluşturuldu. Bu amaçla genel anestezi altında uygun antiseptik ortamda hayvanlara laparotomi uygulandı. Karna orta hat insizyonu ile girildi. Sol renal ven ve renal vene açılan internal spermatik ven görüldü (Şekil 3). Sol renal ven künt disseksiyonla çevre yağ ve bağ dokudan serbestlendi. Renal venin çepeçevre dönülmesini takiben internal spermatik venin medialinden olacak şekilde bir kılavuz yardımı ile renal ven daraltıldı. Renal venin daraltılması için 0.85 mm dış çaplı, künt uçlu metal bir kılavuz kullanıldı (Şekil 4). Bu kılavuz renal venin üzerine eksternal yerleştirildikten sonra ven, üzerindeki kılavuzla birlikte 4/0 serbest ipek dikiş ile bağlandı. Daha sonra kılavuz dikişin içinden kibarca çekilmek suretiyle çıkartıldı. Renal venin üzerinde kalan dikişle, daralmış renal ven basıncının lateraldeki damarlara yansması amaçlandı. Bu basıncın azalmaması için internal spermatik venin karındaki seyri sırasında gözle görünen abdominal kolateralleri de bağlandı. Karın orta hattı kapatılarak cerrahi işleme son verildi.



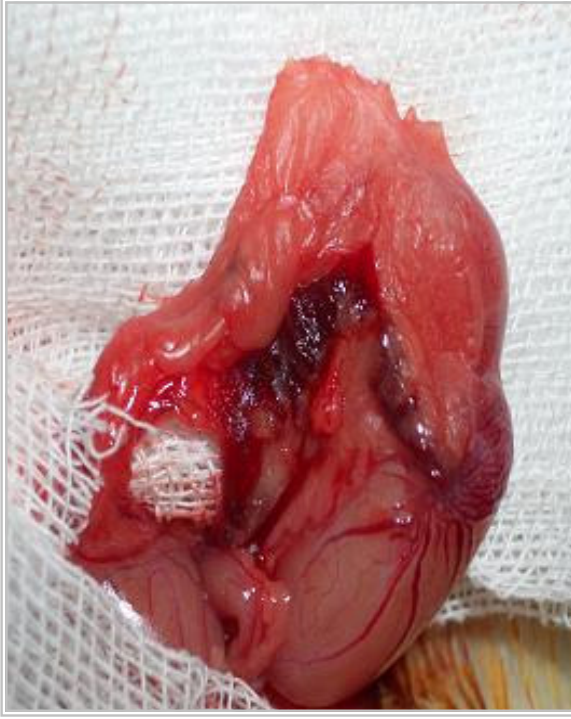
Şekil 3: Sol renal, adrenal ve internal spermatic venler



Şekil 4: Sol renal venin internal spermatic ven medialinde kılavuz yardımıyla ligasyonu

### **Deneysel Varikoselin Değerlendirilmesi:**

Deneysel varikoselin oluşturulmasını takiben 4 hafta boyunca beklendi ve hayvanlar genel anestezi altında uygun antiseptik ortamda yeniden laparotomiye alındı. Sol spermatic ven ve pampiniform pleksus değerlendirildi. İncelemede sol spermatic vende, komşuluğunda seyreden üreteral ven ile karşılaştırıldığında belirgin dilatasyon ayrıca pampiniform pleksusa doğru uzanan artmış dilatasyon ve tortiyozite tespit edilen hayvanlarda deneysel varikosel modelinin oluştuğu kabul edildi (Şekil 5).



Şekil 5: Dördüncü haftanın sonunda pampiniform pleksusa doğru uzanan venlerde artmış dilatasyon ve tortiyozite

#### **Deneysel Varikosel Modelinde Cerrahi Tedavilerin Gerçekleştirilmesi:**

Renal venin daraltılmasını takip eden 4. haftada varikosel geliştiği tespit edilen hayvanlarda tedavileri yapılmak üzere genel anestezi altında işleme devam edildi. Hayvanlar üç gruba ayrıldı. İlk gruba Palomo prosedürü uygulandı <sup>(22)</sup>. Bunun için internal spermatic arter ve ven, sol iliak damarlar hizasında retroperitondan serbestlendi. Çepeçevre dönülen damarlar iki adet 4/0 ipek dikişle yaklaşık 1 cm uzaklıkta bağlanarak rekanalizasyonun önlenmesi amacı ile arası kesildi. İkinci gruba Ivanissevich prosedürü uygulandı <sup>(22)</sup>. Bu işlem mikroskop altında gerçekleştirildi. Testis üzerinde bulunan variköz pampaniform pleksus

damarları künt disseksiyonla dönülerek venöz pakeler eksize edildi. Sham grubunda ise testis çevresinden başlayarak tüm internal spermatik damarlar boyunca çevre adipoz dokuda künt disseksiyon yapıldı. Herhangi bir ligasyon uygulamaksızın işleme son verildi. Tüm hayvanların orta hat insizyonları kapatılarak cerrahi işlemlere son verildi.

### **Deneyin Sonlandırılması:**

Herhangi bir girişim yapılmamış olan kontrol grubu, varikozel oluşturulmuş ve 8 hafta boyunca herhangi bir müdahale yapılmamış olan varikozel grubu, ve oluşturulmuş varikoselleri 4. haftada cerrahi tedaviye tabi tutulup tedavi sonrası 4 hafta bekletilmiş olan Palomo, Ivanissevich ve sham grupları deneyin sonlandırılması amacı ile son kez laparotomiye alındılar. Genel anestezi altında orta hat insizyonla karna girilerek bilateral vas deferensler, epididim başından mesaneye kadar künt şekilde disseke edildi. Hem ipsilateral hem de kontralateral taraf vas deferensler epididim başının proksimalinden ayrılarak çıkartıldı. Sıçanlar intrakardiak anestetik madde enjeksiyonu ile kurban edildi.

### **Vas Deferens Kasılma Sonuçlarının Farmakolojik Olarak Değerlendirilmesi:**

Krebs-Henseleit solüsyonu, 118 nM NaCl, 4.7 nM KCl, 2.5 nM CaCl<sub>2</sub>, 25 nM NaHCO<sub>3</sub>, 1.2 nM MgSO<sub>4</sub>, 1.2 nM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve 11nM glukoz kullanılarak hazırlandı. Bu solüsyonu içeren bir petri kabı içinde, 2 cm'lik vas deferens stripleri çevrelerindeki bağ ve yağ dokudan temizlenerek hazırlandı. Bu stripler 10 ml Krebs solüsyonu içeren organ banyolarına alındı. pH'sı 7.4, ısısı 37°C' olan organ banyoları %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> karışımı ile havalandırıldı.

Deneysel işlemler öncesinde tüm dokuların 1 gr'lık gerilimde dengelenmesi için en az 60 dakika süre ile beklendi ve 15 dakikalık aralıklarla dokular taze Krebs solüsyonu ile yıkandı. Bir çift platin elektrod aracılığı ile oluşturulan EAU ile izometrik kasılmalar ortaya çıkartıldı. Değişken uyarım frekansları (1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64 Hz) ile 10 saniye süren impulslar her 8 dakikada bir kez uygulandı. 60 V'luk 1 msn süreli her bir stimulus, stimülatör (STPT 03, May Research Stimulator; COMMAT İletişim Ltd, Ankara, Türkiye) yardımı ile vas deferens striplerine iletildi. Elektrik alan uyarılarının (EAU) oluşturduğu cevaplar, izometrik "force displacement" transdüserlere (FDT 10-A, May IOBS 99, COMMAT İletişim Ltd, Ankara, Türkiye) bağlı, verileri analiz edebilme kapasitesine sahip bir yazılım kullanan (BSL PROv 3.6.7, BIOPAC Systems Inc, Santa Barbara, CA), dört kanallı transdüser veri toplama sistemli çevrimiçi bir bilgisayar (MP30B-CE, BIOPAC Systems Inc, Santa Barbara, CA) aracılığıyla kaydedildi (Şekil 6).

Noradrenalin hidroklorür (Sigma), tüm gruplardaki bilateral vas deferens striplerine  $10^{-6}$ - $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda uygulandı.

Ekzojen  $\alpha$ - $\beta$  metilen ATP (Sigma), tüm gruplardaki bilateral vas deferens striplerine  $10^{-5}$  konsantrasyonunda uygulandı.

Tüm deneylerin sonunda ayrıca 80 mM KCl uygulanarak kasılmalar değerlendirildi. Elektriksel alan uyarılarının yol açtığı kasılmalar ayrıca noradrenalin (NA) ve  $\alpha$ - $\beta$  metilen ATP tarafından indüklenen kasılmalar, 80 mM KCl ile indüklenen kasılmaların yüzdesine bakılarak ifade edildi. Konsantrasyon cevap eğrileri oluşturuldu.



Şekil 6: Dört kanallı transdüser veri toplama sistemli çevrimiçi bilgisayar

### **İstatistiksel Analiz:**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 13.0 programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Deneysel sonuçlar, ortalama değer±standart hata ile ifade edildi. Kontrol ve varikozel grupları arasındaki farklılıkların test edilmesi amacı ile Mann Whitney-U testi, varikozel ile tedavi grupları arasındaki farklılıkların tespit edilmesi amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve takiben Sheffe F post hoc testi kullanıldı.  $p<0.05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Vas Deferensin Kontraktilite Cevapları:

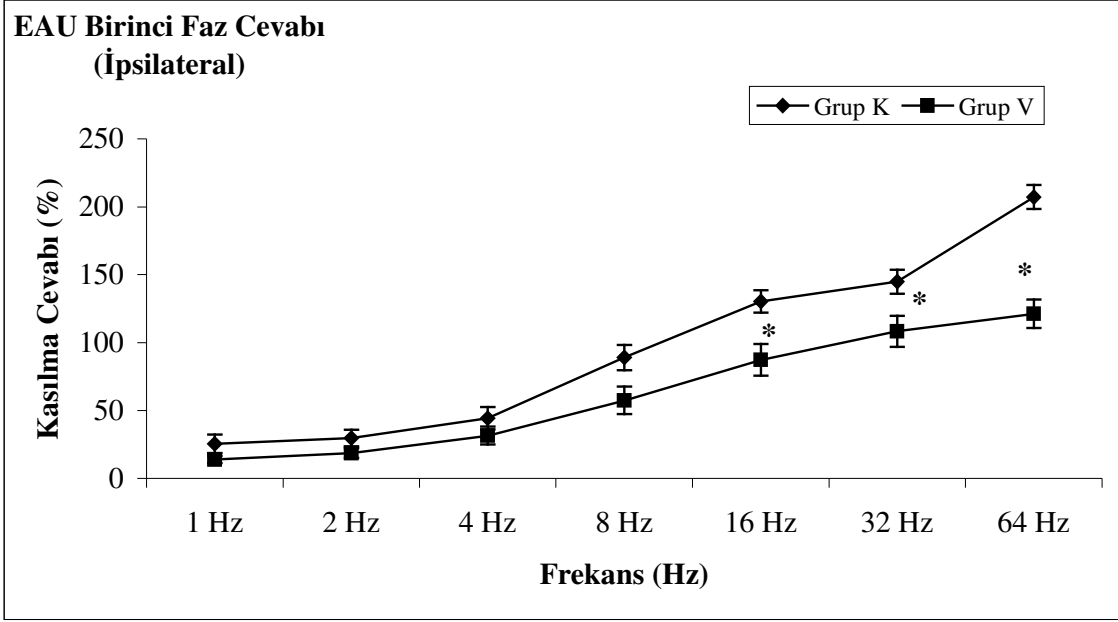
#### 1) Elektriksel Alan Uyarısının Birinci Faz Cevabı:

Tüm grupların EAU birinci faz kasılma cevap değerleri Tablo I' de gösterilmektedir. Kontrol grubu ile varikozel grubu karşılaştırıldığında EAU birinci faz cevabın hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta azaldığı ve ipsilateral tarafta bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 7,8). Uygulanan cerrahi düzeltmelerin her ikisinin de hem varikozel hem de sham grubuna göre ipsilateral EAU birinci faz cevabını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 9). Kontralateral tarafta ise varikozel tedavisi için Ivanissevich tekniği uygulananlarda EAU birinci fazına artan kasılma cevabı sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 10) .

**Tablo I:** EAU birinci faz kasılma cevapları (ortalama±standart hata)

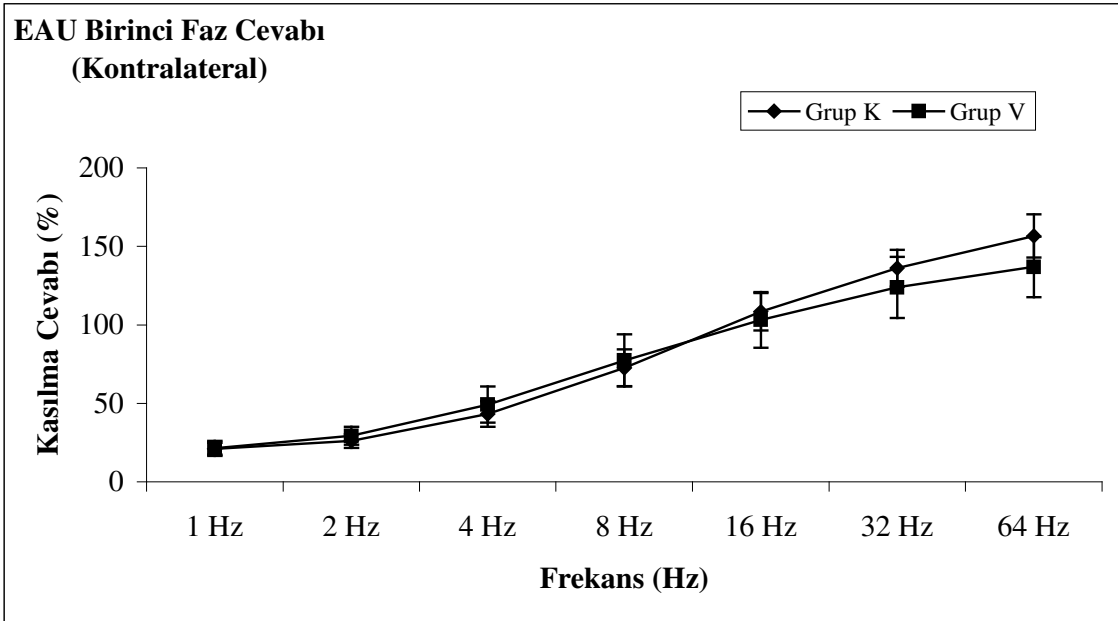
EAU (%)	İpsilateral	Kontralateral
Grup K	207.32±8.72	156.72±13.85
Grup V	121.33±10.44*	136.92±19.20
Grup P	225.16±16.19 <sup>#,¥</sup>	224.18±35.21
Grup I	210.05±22.79 <sup>#,¥</sup>	228.42±31.01 <sup>¥</sup>
Grup S	137.42±10.56	123.73±6.52

\*: Grup K'ya göre  $p<0.05$ , #: Grup V'ye göre  $p<0.05$ , ¥: Grup S'ye göre  $p<0.05$

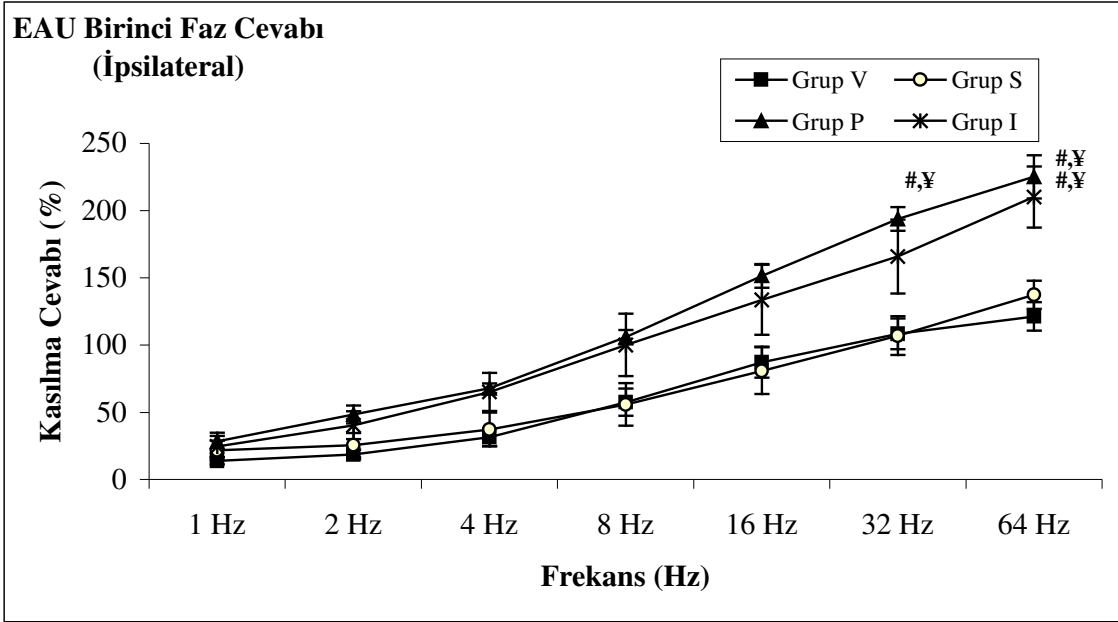


Şekil 7: İpsilateral tarafta artan frekanslarda EAU'na birinci faz kasılma cevapları

\*: kontrol grubuna göre  $p < 0.05$

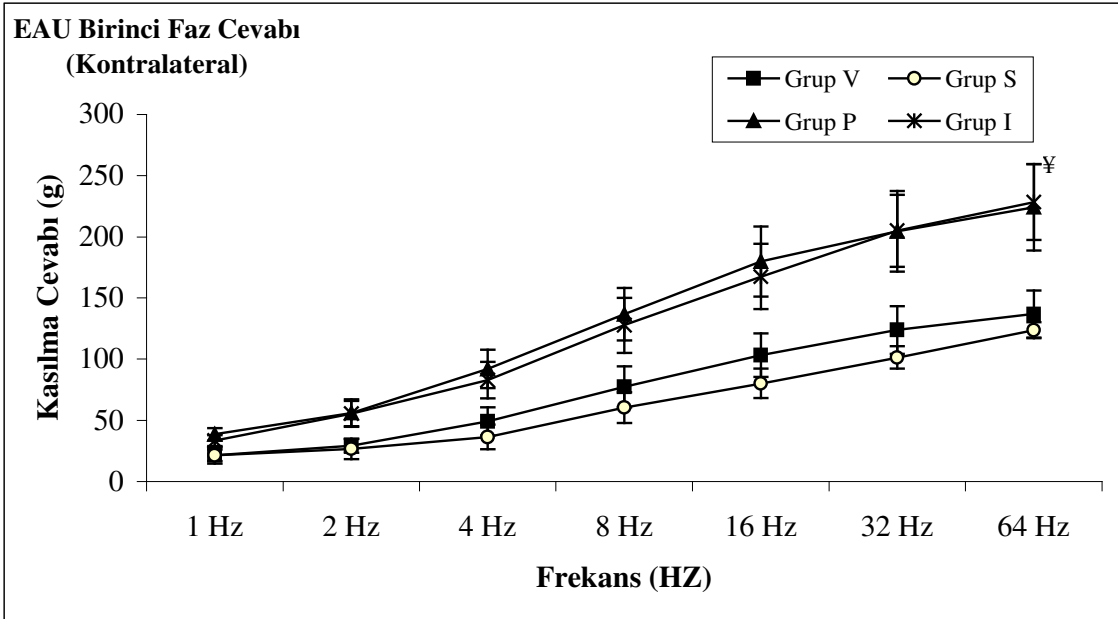


Şekil 8: Kontralateral tarafta artan frekanslarda EAU'na birinci faz kasılma cevapları



Şekil 9: İpsilateral tarafta cerrahi sonrası artan frekanslarda EAU'na birinci faz kasılma cevapları.

#: varikozel grubuna göre  $p < 0.05$ , ¥: sham grubuna göre  $p < 0.05$



Şekil 10: Kontralateral tarafta cerrahi sonrası artan frekanslarda EAU'na birinci faz kasılma cevapları.

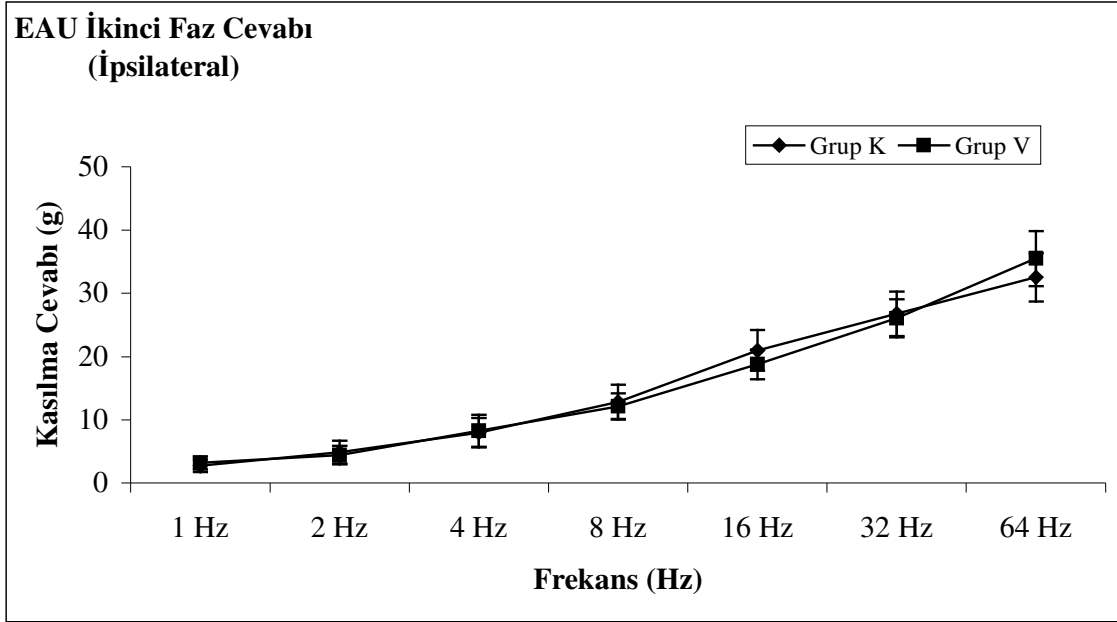
¥: sham grubuna göre  $p < 0.05$

2) Elektriksel Alan Uyarısının İkinci Faz Cevabı:

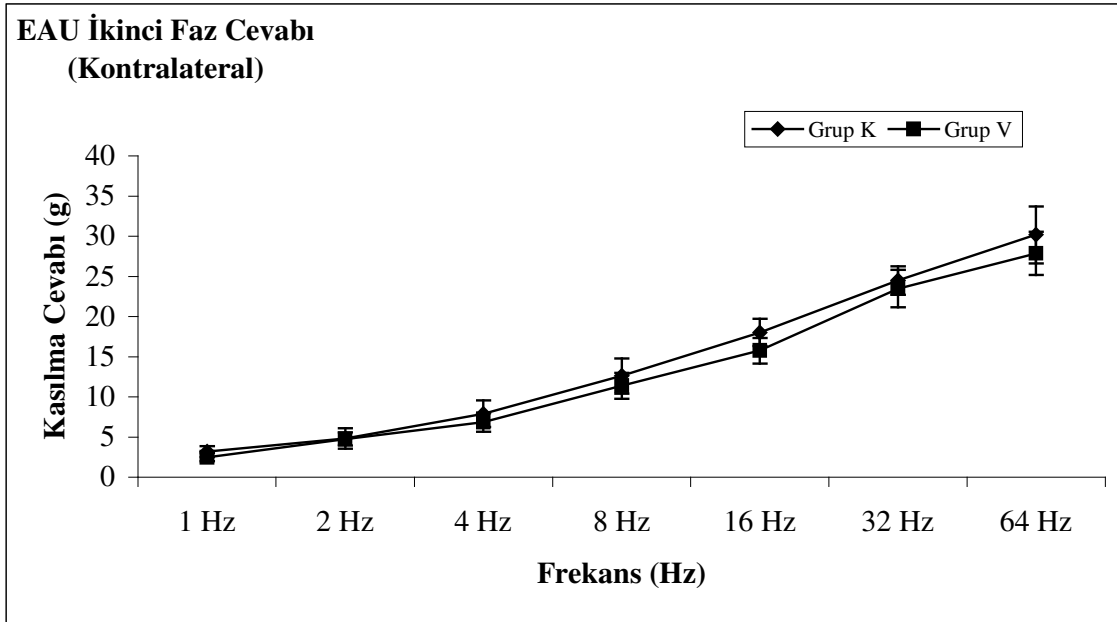
Tüm grupların EAU ikinci faz kasılma cevap değerleri Tablo II' de gösterilmektedir. Varikozel grubunun EAU ikinci fazına cevabı kontrol grubuna göre ipsilateral tarafta artarken kontralateral tarafta azalmış olarak tespit edildi (Şekil 11,12). Buna karşın her iki cerrahi düzeltmenin varikozel grubuna göre hem ipsilateral hem kontralateral tarafta EAU ikinci faz cevabını azalttığı gözlemlendi (Şekil 13,14). Cerrahi düzeltme uygulanan vas deferensler ile karşılaştırıldığında sham grubu vas deferenslerinin EAU ikinci fazına verdiği bilateral kasılma cevabı farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo II:** EAU ikinci faz kasılma cevapları (ortalama±standart hata)

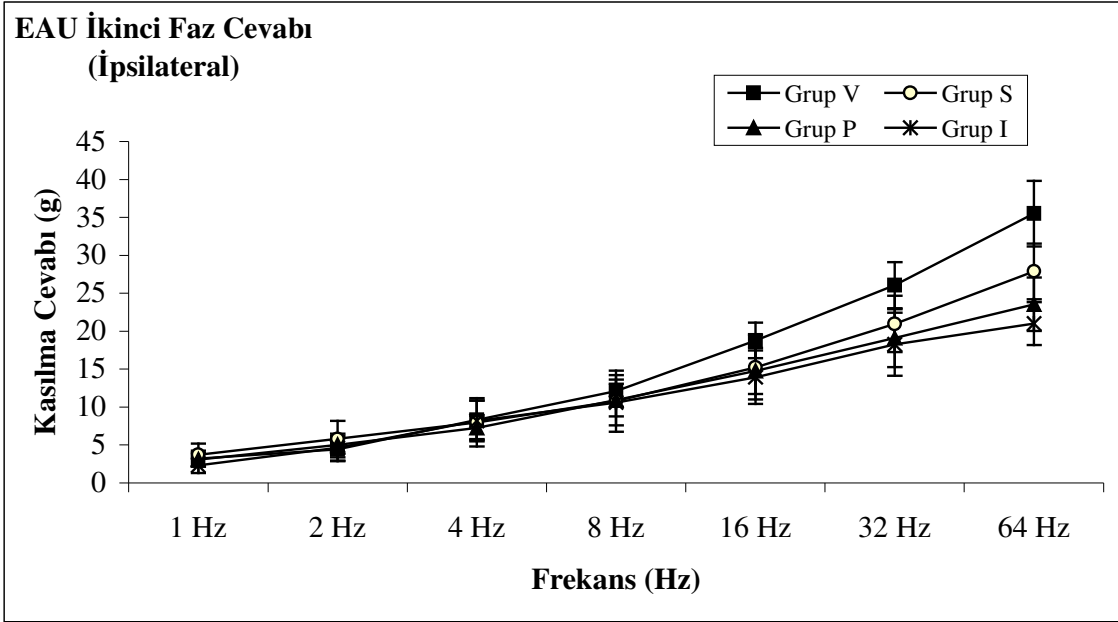
<b>EAU (g)</b>	<b>İpsilateral</b>	<b>Kontralateral</b>
Grup K	32.56±3.81	30.17±3.55
Grup V	35.52±4.34	27.87±2.71
Grup P	23.54±3.51	35.69±2.69
Grup I	21.00±2.82	28.06±2.63
Grup S	27.88±3.67	30.28±4.05



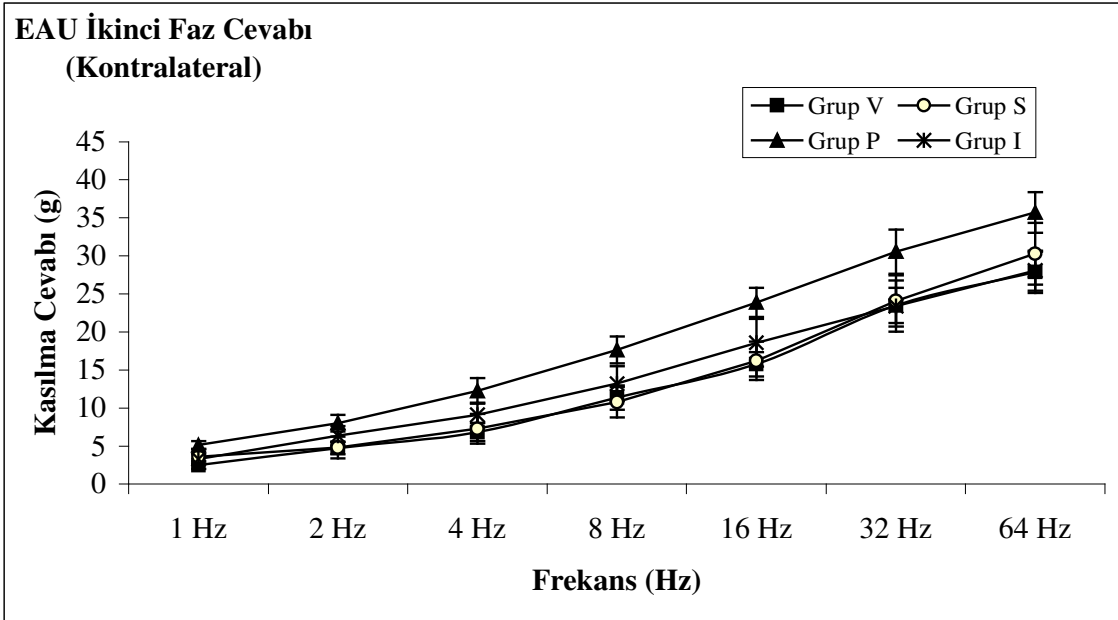
Şekil 11: İpsilateral tarafta artan frekanslarda EAU'na ikinci faz kasılma cevapları



Şekil 12: Kontralateral tarafta artan frekanslarda EAU'na ikinci faz kasılma cevapları



Şekil 13: İpsilateral tarafta cerrahi sonrası artan frekanslarda EAU'na ikinci faz kasılma cevapları.



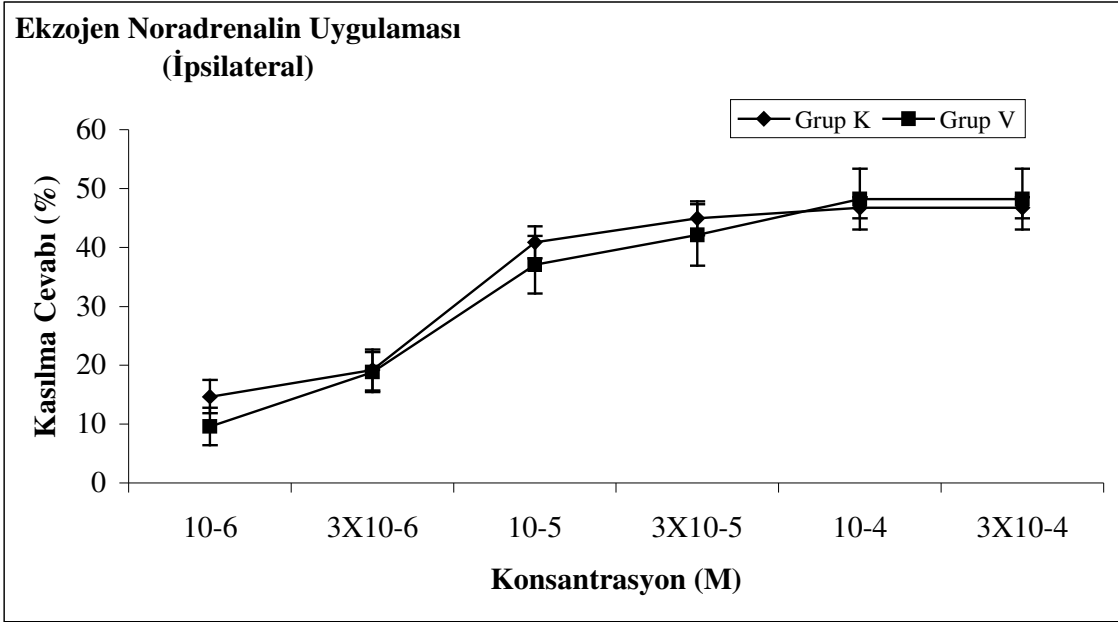
Şekil 14: Kontralateral tarafta cerrahi sonrası artan frekanslarda EAU'na ikinci faz kasılma cevapları.

### 3) Ekzojen Noradrenalin Uygulamasına Vas Deferens Cevabı:

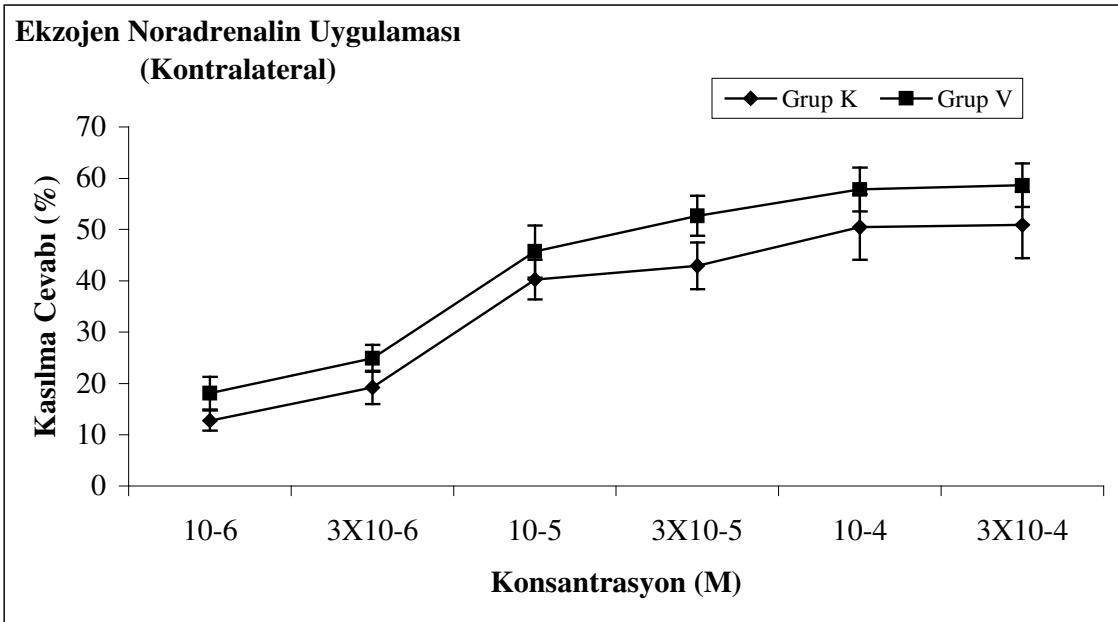
Tüm grupların ekzojen NA uygulamasına verdiği kasılma cevaplarının değerleri Tablo III'de gösterilmektedir. Ekzojen NA uygulamasını takiben varikozel grubunda kontrol grubuna göre hem ipsilateral hem de kontralateral vas deferens kasılma cevabında bir miktar artma tespit edildi (Şekil 15,16). Benzer şekilde cerrahi tedavi uygulananlarda ipsilateral tarafta ekzojen NA uygulaması kasılma yanıtını artırırken (Şekil 17), kontralateral tarafta herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gözlemlendi (Şekil 18). Sham grubu kasılma cevapları ile hem varikozel hem de tedavi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo III:** Ekzojen NA Uygulanmasında Kasılma Cevapları (ortalama±standart hata)

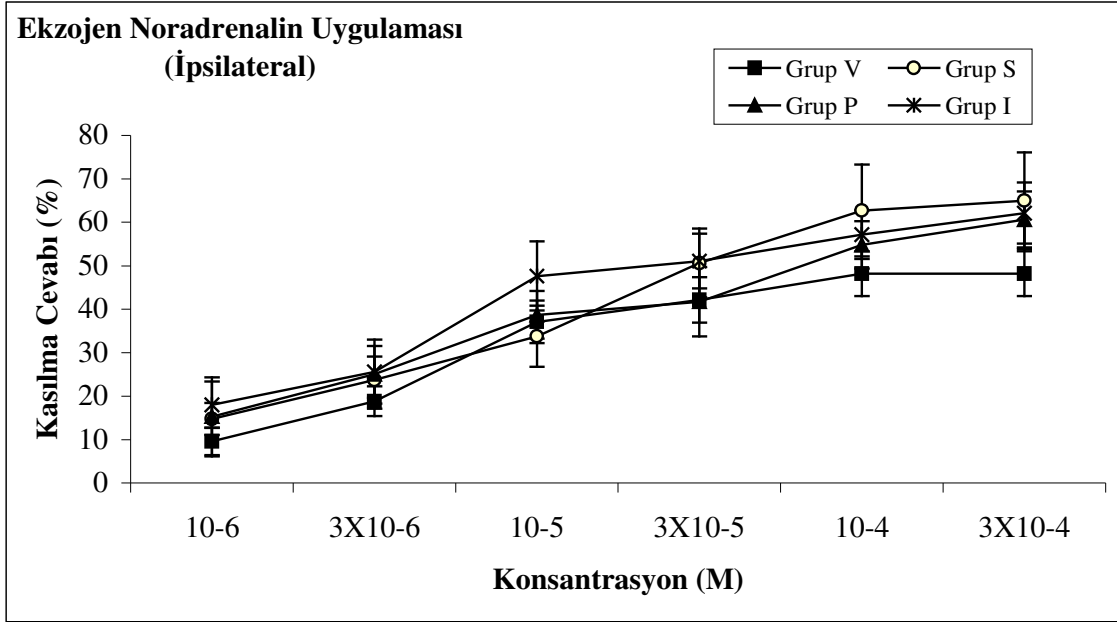
NA (%)	İpsilateral	Kontralateral
Grup K	46.72±1.77	50.89±6.45
Grup V	48.20±5.14	58.65±4.27
Grup P	60.62±6.46	58.29±7.32
Grup I	62.11±7.03	58.58±7.33
Grup S	64.95±11.09	66.99±8.12



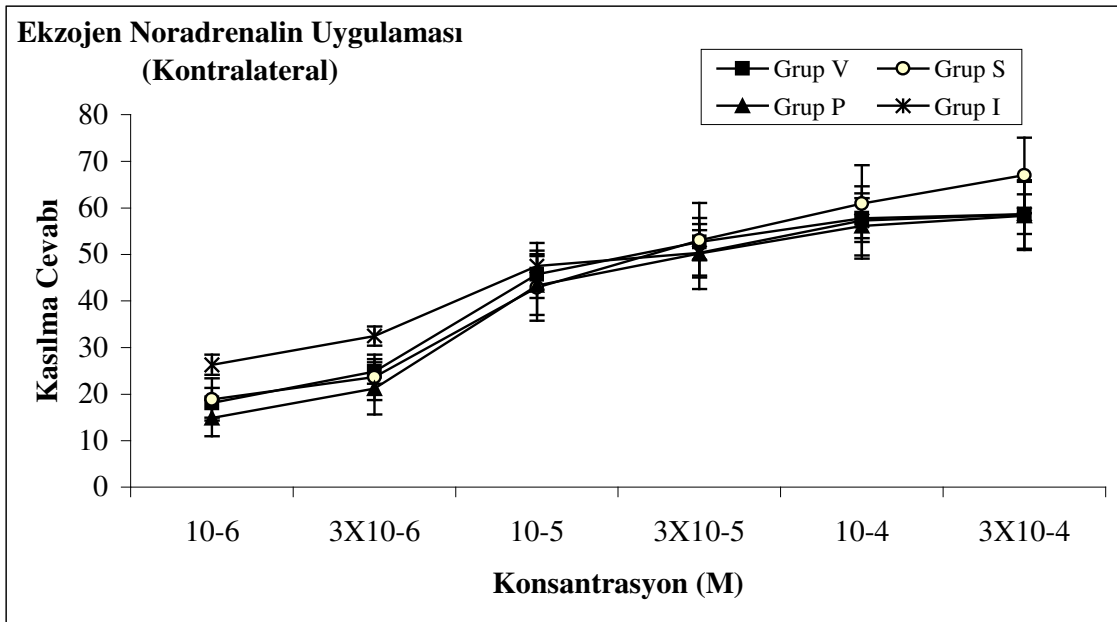
Şekil 15: İpsilateral tarafta artan konsantrasyonlarda ekzojen NA uygulanmasına verilen kasılma cevapları.



Şekil 16: Kontralateral tarafta artan konsantrasyonlarda ekzojen NA uygulanmasına verilen kasılma cevapları.



Şekil 17: İpsilateral tarafta cerrahi sonrası artan konsantrasyonlarda ekzojen NA uygulanmasına verilen kasılma cevapları.



Şekil 18: Kontralateral tarafta cerrahi sonrası artan konsantrasyonlarda ekzojen NA uygulanmasına verilen kasılma cevapları

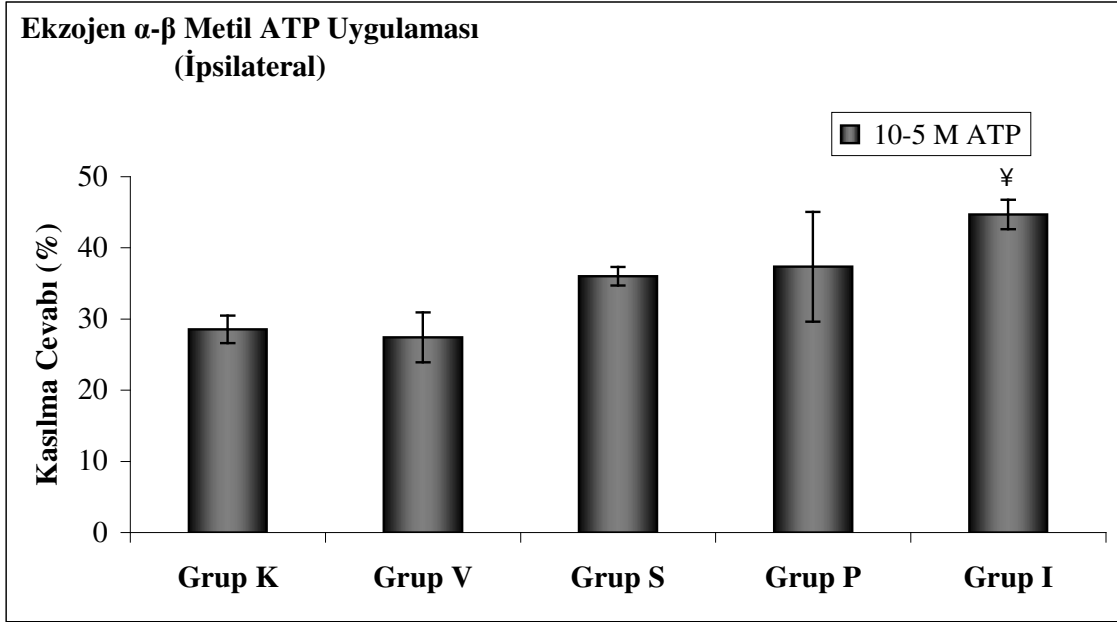
#### 4) Ekzojen $\alpha$ - $\beta$ Metilen ATP Uygulamasına Vas Deferens Cevabı:

Tüm grupların ekzojen  $\alpha$ - $\beta$  metilen ATP uygulamasına verdiği kasılma cevaplarının değerleri Tablo IV’de gösterilmektedir. Ekzojen  $\alpha$ - $\beta$  metilen ATP uygulanmasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında varikosel grubunda ipsilateral tarafta kasılma cevabını değiştirmedeği ancak kontralateral tarafta arttırdığı tespit edildi (Şekil 19). Hem Palomo hem de Ivanissevich tekniğinin varikosele göre ipsilateral ve kontralateral tarafta kasılma cevabını artırmasına karşın sadece Ivanissevich tekniği sonrası kontralateral tarafta tespit edilen cevabın sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 20). Sham grubunun ipsilateral tarafta tespit edilen cevap artışı ve kontralateral tarafta tespit edilen cevap azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo IV:** Ekzojen  $\alpha$ - $\beta$  Metilen ATP Uygulanmasında Kasılma Cevapları (ortalama $\pm$  standart hata)

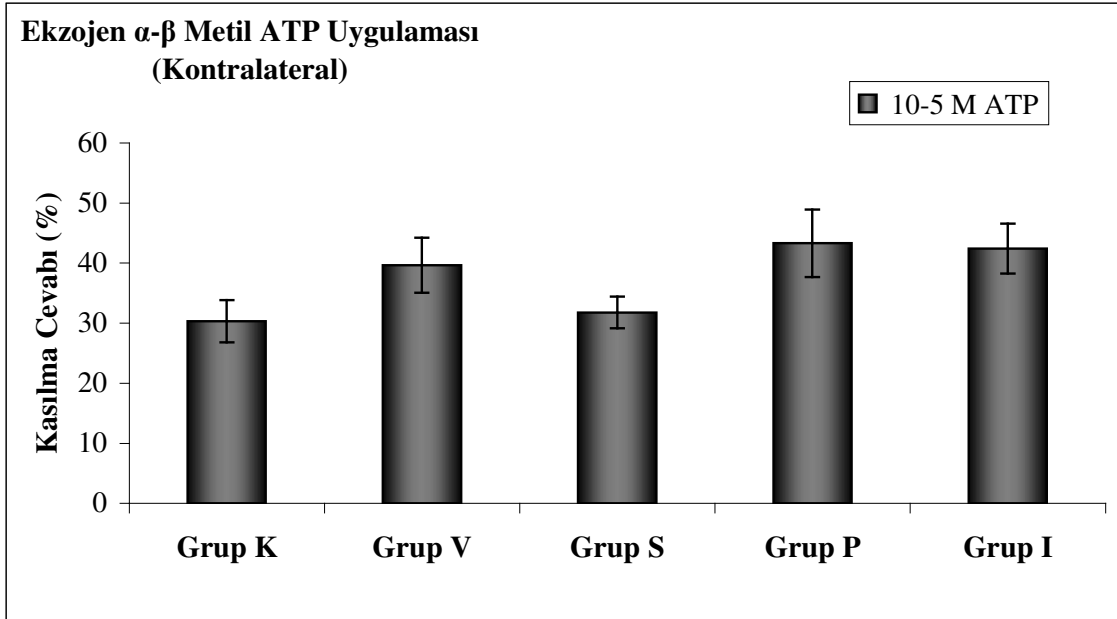
<b><math>\alpha</math>-<math>\beta</math> m-ATP (%)</b>	<b>İpsilateral</b>	<b>Kontralateral</b>
Grup K	28.56 $\pm$ 1.94	30.32 $\pm$ 3.51
Grup V	27.43 $\pm$ 3.50	39.66 $\pm$ 4.55
Grup P	37.34 $\pm$ 7.70	43.32 $\pm$ 5.62
Grup I	44.71 $\pm$ 2.09	42.43 $\pm$ 4.16 <sup>¥</sup>
Grup S	36.02 $\pm$ 1.31	31.80 $\pm$ 2.66

¥: Grup S’ya göre  $p<0.05$



Şekil 19: İpsilateral tarafta ekzojen  $\alpha$ - $\beta$  Metilen ATP uygulanmasına verilen kasılma cevapları.

¥: Grup S'ya göre  $p < 0.05$



Şekil 20: Kontralateral tarafta ekzojen  $\alpha$ - $\beta$  Metilen ATP uygulanmasına verilen kasılma cevapları.

## TARTIŞMA

Varikosel genellikle adolesan yaşlarda ortaya çıkan, bu yaşlarda ortaya çıkmadığı takdirde ileriki yaşlarda gelişmeyen ve bir kez oluştuktan sonra da kendi kendine gerilemeyen bir hastalıktır <sup>(28,29)</sup>. Varikoselin adolesan popülasyondaki sıklığı hemen hemen erişkin popülasyondaki sıklığına eşittir. Erkek infertilitesinin düzeltilebilir nedenlerinden biri olan varikoselin, yol açtığı testiküler ve epididimal hasar nedeni ile infertiliteye yol açtığı bilinmektedir <sup>(16,38)</sup>. Bunun dışında erkek infertilitesinin sebepleri arasında vas deferens motilite bozuklukları da önemli bir yer tutmaktadır <sup>(36)</sup>.

Elektrik alan uyarıları ile indüklenmiş izole doku çalışmaları, çalışılan dokunun nörojenik kasılma cevapları hakkında bilgi verici özellikte çalışmalardır. Bu tip bir çalışma ile dokunun verdiği kasılma cevaplarına bakılarak presinaptik ve/veya postsinaptik düzeyde oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Literatürde EAU ile indüklenmiş izole vas deferensin kullanıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmı postsinaptik membranlardaki reseptör subtiplesini hedeflemekte <sup>(3)</sup>, bir kısmı ilaç etkileşimlerini araştırmakta <sup>(7)</sup>, büyük çoğunluğu da noradrenerjik bileşkedeki ilaç etkilerini değerlendirmektedir <sup>(30,39,60)</sup>. Vas deferensin etkilenmesine yol açabilecek klinik durumlardan birisi olan spermatik kord torsiyonunda kısa ve uzun süreli detorsiyonu takiben vas deferens motilitesini değerlendiren bir yayın da literatürde mevcuttur <sup>(5)</sup>. Ayrıca varikoselin, vas deferens motilitesi üzerindeki etkisini inceleyen tek çalışma mevcuttur <sup>(40)</sup>.

Hem insanda hem de deneysel olarak oluşturulmuş varikosel kliniğinde testis ve epididimiste oluşan değişikliklerle ilgili literatürde detaylı bilgi bulunmaktadır. Ancak varikoselde ortaya çıkabilecek olan vas deferens histopatolojik değişiklikleri ve bu

değişikliklerin yol açabileceği motilite bozuklukları konusunda herhangi bir literatür bilgisi mevcut değildir.

Bu çalışma, varikoselin ve varikozel cerrahi tedavisinde kullanılan iki farklı tekniğin EAU ile indüklenmiş vas deferens kasılma cevabı üzerinde oluşturduğu değişikliklerin değerlendirilmesini amaçlayan deneysel bir çalışmadır. Bu amaçla öncelikle deneysel varikozel modeli oluşturulmuş daha sonra farklı tedavi yöntemleri ile varikoselin düzeltilmesi yoluna gidilmiştir. Varikozelde oluşan vas deferens motilite değişiklikleri kontrol grubu ile karşılaştırılırken, varikozel düzeltici tedavisi sonrası izlenen vas deferens motilite değişiklikleri hem varikozel hem de sham grubu ile karşılaştırılarak bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Deneysel varikozel modeli pek çok hayvanda tarif edilip çalışılmıştır<sup>(54)</sup>. Wistar-Albino sıçanlar bu çalışmada deneyin uygulanabildiği en basit filogenetik sınıf olması ayrıca temini kolay ve ucuz olup dayanıklı hayvanlar olması nedeni ile tercih edilmiştir. Literatürde deneysel varikozel modeli olarak en sık kullanılan model olması ayrıca oluşturulan varikozel modelinin yol açtığı testiküler hasarın insan varikoselinde oluşan değişikliklere benzemesi nedeniyle Saypol tarafından tarif edilmiş olan parsiyel renal ven obstruksiyonu ile varikozel oluşturulan model çalışmada kullanılmıştır<sup>(9,33,40)</sup>.

Deneysel varikozel modeli oluşturulan sıçanlarda, kontrol grubuna göre EAU'nın birinci fazında kasılma cevabının anlamlı şekilde ipsilateral tarafta azaldığı, EAU'nın ikinci fazında ise etkilenme olmadığı gözlenmiştir. İpsilateral tarafta tespit edilen EAU'nın birinci fazı kasılma cevaplarının azalması özellikle yüksek frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 7). Kontralateral tarafta EAU ile oluşturulan her iki faz kasılma cevaplarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ekzojen olarak NA ve

$\alpha$ - $\beta$  metilen ATP uygulanması ise hem ipsilateral hem de kontralateral vas deferens kasılmalarında anlamlı değişikliğe neden olmamıştır.

Varikoselde ipsilateral vas deferenste tespit edilen kasılma cevabındaki azalma, EAU ile gelişen bifazik cevabın birinci faz kasılma cevabından sorumlu olan ATP salıverilmesinin etkilendiğini düşündürmektedir. Yine aynı tarafta ekzojen  $\alpha$ - $\beta$  metilen ATP uygulanmasının kasılma cevabı üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmaması postsinaptik düzeyde herhangi bir etkilenme olmadığını ve presinaptik düzeyde bir etkilenmeye bağlı olarak vas deferens kasılma cevabının azaldığını göstermektedir.

Vas deferensteki sempatik nörotransmisyonun adrenerjik ve pürinerjik komponentlerindeki değişikliklerden sorumlu olan mekanizmalar presinaptik bölgede gerçekleşir ve nörotransmitterin farklı şekilde sentezlenmesi ve salınması, nöronal uptake mekanizmalarının modifikasyonu ve dokunun nöronal desteğindeki değişmelerden kaynaklanır <sup>(53)</sup>. Çalışmamızda kullanılan farmakolojik yöntem EAU'nın ortaya koyduğu değişiklikleri tam olarak açıklayamamaktadır. Moleküler düzeydeki değişimleri göstermek için radyoligand çalışmalar gibi daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada varikoselin sadece ipsilateral taraf vas deferens kasılmasında ATP salıverilmesinin sorumlu olduğu EAU'na birinci faz cevabında bozulmaya yol açtığı bulunmuş ve bunun presinaptik düzeyde bir etkilenmeye bağlı olduğu düşünölmüştür. Bu bulgu, Özen ve ark. <sup>(40)</sup> tarafından yayınlanan bulguları da kısmen desteklemektedir. Sözü geçen çalışmada da deneysel varikosel modeli oluşturulmuş sıçan vas deferenslerinde EAU ile kasılma cevabı incelenip ipsilateral vas deferenste EAU'na bifazik cevabın her iki fazında azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç varikoselde ipsilateral vas deferenste presinaptik düzeyde bir hasarlanma olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda, Özen ve ark. <sup>(40)</sup>

kullandığı yöntemden farklı olarak EAU'nın ikinci fazında kasılma cevabının hesaplanmasında, kasılmanın şiddeti (% kontraksiyon) değil ikinci fazın alan genişliği (g) kullanılmıştır. Çalışmamızda ikinci faz cevabın değerlendirilmesi için kullanılan alan hesaplaması, diğer çalışmada kullanılan kasılma cevabının şiddetine göre daha gerçekçi bir sonuç yansıtmaktadır. Sonuçlar arasındaki farkın metodolojik farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sempatik sinirlerden NA ile birlikte salınan ATP, düz kas P2X<sub>1</sub> pürinerjik reseptörleri üzerinden etki ederek membran depolarizasyonunu ve kasılmayı sağlar. Mulryan ve ark.,<sup>(36)</sup> P2X<sub>1</sub> pürinerjik reseptör eksikliği olan farelerde sempatik sinir uyarımına vas deferens kasılma cevabının %60'lara varan oranlarda kaybolduğunu ve P2X<sub>1</sub> reseptör geninde delesyon gerçekleştirilmiş erkek farelerde fertilitenin %90 oranında azaldığını bildirmişlerdir. P2X<sub>1</sub> reseptör eksikliği olan farelerde reziduel  $\alpha_1$  adrenoseptör tarafından düzenlenen nörojenik vas deferens kasılmasının normal ejakülasyon fonksiyonu için yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışma vas deferensin kasılma fonksiyonunda ATP ve etki ettiği postsinaptik pürinerjik reseptörlerin önemini göstermektedir. Yapılan çalışmada da deneysel varikosel modelinde ortaya çıkan EAU birinci faz cevabındaki ipsilateral taraf vas deferens kasılmasındaki azalma, infertilite etyopatogenezinde varikoselin rol oynamasının nedenlerinden biri olabilir.

Deneysel varikosel modeli sadece ipsilateral taraf vas deferenste EAU'na birinci faz kasılma cevabında azalmaya yol açmıştır. Tek taraflı varikosel sonrası bilateral testiküler disfonksiyonun gelişmesi testis sıcaklığının artması, testiküler lamina propria kalınlığının artması, myofibroblastların fibroblastlara transformasyonunda bozukluk ve spermatik venöz dönüşte nitrik oksit düzeylerinin artmasına bağlanmaktadır<sup>(1)</sup>. Buna ek olarak sol varikoselli

hastalarda yapılan venografik incelemeler bu hastaların büyük bir kısmında sağ taraf testiküler vende de reflü olduğunu göstermiştir <sup>(16,37)</sup>. Ancak bu çalışmada varikosele bağlı olarak kontralateral taraf nörotransmisyonunda bir hasarlanma gösterilememiştir.

Oluşturulan deneysel varikozel modelinin cerrahi tedavisi, ipsilateral taraf vas deferenslerin EAU'na birinci faz kasılma cevabında sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur. Bulgular her iki yönteminde, varikozelin yol açtığını düşündüğümüz ATP'nin presinaptik alandaki etkilenmesini geri çevirdiğini desteklemektedir. Her iki yöntem birbiri ile karşılaştırıldığında vas deferens motilite üzerindeki düzeltici etkileri açısından birbirlerine üstünlükleri bu çalışmada tespit edilmemiştir (Şekil 9).

Vas deferensin nörojenik kasılmalarından sorumlu olan ATP ve NA, presinaptik alanda kotransmitterler şeklinde aynı veziküllerde bulunup, elektriksel alan uyarısı ile sinaptik aralığa salınırlar. Her ne kadar sinaptik aralığı birlikte salındıkları kabul edilse de bunun tersini iddia eden çalışmalar da mevcuttur <sup>(51,52,58)</sup>. Bu çalışmalarda uyarım sonrasında sinaptik aralıkta farklı konsantrasyonlarda buldukları ve farklı presinaptik salıverilme paternleri gösterdikleri bulunmuş ve bu nedenlere bağlı olarak her iki nörotransmitterin ayrı veziküllerde depolandığı ve ayrı ayrı salındığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada da hem varikozelde hem de varikozel cerrahi tedavisi sonrasında bifazik kasılma cevabından sorumlu bu iki nörotransmitterin birbirlerinden bağımsız olarak etkilendiği gösterilmiştir. Özellikle varikozel, ipsilateralde tarafta belirgin presinaptik ATP salıverilmesine bağlı kasılma cevabını bozmuş ve varikozelin cerrahi olarak tedavi edilmesi bu kasılma cevabında düzelmeye neden olmuştur. Bu sonuç her iki nörotransmitterin belki de birbirinden ayrı depolandığı ve salındığını destekleyici bir veri olabilir.

Varikosel kliniğinin histolojik değişikliklere bağlı olarak testiste yol açtığı hacim kaybı tedavi edilmezse yaşla birlikte progresyon göstermektedir. Bu nedenle çocuklukta veya adolesan grupta cerrahi endikasyon konularak tedavi edilen varikoselli hastalarda testikler hacim artmakta ve “catch-up growth” denilen durumla karşılaşmaktadır. Erişkin hastalarda uygulanan varikosel onarımı cerrahisi hem sperm kalitesini ve yoğunluğunu hem de fertilitate oranlarını arttırmaktadır <sup>(13)</sup>. Erişkin erkeklerde varikoselin cerrahi olarak düzeltilmesinin semen parametrelerini %60-80 oranında, fertilitateyi ise %20-40 oranında arttırdığı tespit edilmiştir <sup>(16)</sup>. Varikosel tedavisinin özellikle ısı artışının yol açtığı hasarı geri çevirdiği bilinmektedir. Bu da sonuç olarak sperm motilitesinde ve morfolojisinde iyileşmeye bağlı olarak varikoselin cerrahi olarak düzeltilmesinin fertilitate oranlarını arttırdığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmada deneysel varikosel modeli oluşturulmuş sıçanlarda ipsilateral taraf vas deferenste ATP bağımlı kasılma cevabının bozulduğu tespit edilmiştir. Bu azalmış cevabın ayrıca varikoselin cerrahi olarak tedavi edilmesi ile düzeldiği ve tedavide kullanılan cerrahinin bu düzelmeye cevabında herhangi bir farklılık yaratmadığı görülmüştür. Vas deferensteki bu kasılma cevabının cerrahi sonrası daha da düzelmesi, cerrahi düzeltme sonrası görülen fertilitate oranlarındaki artışın sebeplerinden biri olabilir.

Varikosel kliniğinde testis ve epididimisin histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerine dair bilgiler literatürde mevcuttur <sup>(28,33,42)</sup> ancak vas deferensteki görülen histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile ilgili bilgi yoktur. Benzer şekilde varikoselin cerrahi olarak düzeltilmesini takiben görülen vas deferens değişiklikleri de literatürde detaylı şekilde tanımlanmamıştır. Bu çalışma için vas deferenslerin boylu boyunca EAU çalışmaları için kullanılması ve bu doku ağırlığının biyokimyasal parametrelerin çalışılabilmesi için düşük olması, bu dokuda başka bir patolojik veya biyokimyasal çalışmanın yapılmasına izin

vermemiştir. Bu dokuda çalışılabilecek oksidatif hasarlanma veya apoptozis belirteçleri presinaptik seviyede oluşan ve kasılma cevabını etkileyen olaylar hakkında daha fazla fikir sahibi olmamızı sağlayabilecektir.

Bu çalışma varikoselin düzeltilmediği takdirde vas deferens motilitesi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmayla varikoselin cerrahi olarak düzeltilmesinin cerrahi teknikten bağımsız olarak varikoselin vas deferens motilitesi üzerindeki olumsuz etkisini geri çevirmekte olduğu da gösterilmiştir. Muhtemeldir ki varikozel sadece testis ve epididim histolojisinde yol açtığı değişiklikler nedeniyle değil aynı zamanda neden olduğu vas deferens motilite bozukluğu ile de infertiliteye neden olmaktadır. Bu nedenle cerrahi endikasyon konulduğunda, geç dönem testiküler fonksiyon kaybını engellemek için olduğu kadar vas deferens motilite bozukluklarına da yol açmamak için cerrahi düzeltme yoluna gidilmelidir.

## ÖZET

Varikosel, pampiniform pleksus ve internal spermatik venlerin variköz dilatasyonudur. Adolesan yaş grubunda görülme sıklığı hemen hemen erişkin yaş grubuna eşit olan varikosel erkek infertilitesinin en sık nedenlerinden biridir. Varikoselin düzeltilmediği takdirde testiküler ve epididimal hasarlanmaya neden olarak infertiliteye yol açtığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte infertilitenin başka bir nedeni de vas deferens motilite kusurlarıdır. Literatürde varikosele ortaya çıkan vas deferens motilite kusurlarını irdeleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma, hem varikoselin hem de varikosel cerrahi tedavisinde kullanılan iki farklı tekniğin vas deferens motilitesi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Bu amaçla 30 adet erkek sıçan altışarlı 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda hiçbir cerrahi girişim yapılmaksızın vas deferensler çıkarılırken diğer grupların hepsinde deneysel varikosel modeli oluşturuldu. Dört hafta sonra deneysel varikosel modeli oluşan sıçanlarda bir gruba ilave girişim yapılmazken diğer üç gruba Palomo, Ivanissevich ve sham operasyonları uygulandı. Çıkarılan vas deferenslerin EAU ile indüklenmiş kasılma cevapları değerlendirildi.

Çalışmanın sonucunda varikoselin ipsilateral taraf vas deferens kasılma cevabında bir azalmaya yol açtığı ve bunu EAU'na birinci faz kasılma cevabında etkin ATP salınması ile ilgili bir kusura yol açarak gerçekleştirdiği bulundu. Bunun yanında yapılan düzeltici cerrahinin, cerrahi teknikten bağımsız olarak bozulan birinci faz kasılma cevabını iyileştirdiği tespit edildi.

Sonuç olarak bulgularımız varikoselin sadece testis ve epididimiste yol açtığı değişiklikler nedeni ile değil, sebep olduğu vas deferens motilite bozukluğu ile de infertiliteye

neden olduğunu desteklemektedir. Bunun yanında cerrahi olarak varikoselin düzeltilmesi de cerrahi teknikten bağımsız olarak varikoselin vas deferens üzerindeki olumsuz etkisinin geri çevrilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle cerrahi endikasyon konulduğunda geç dönem testiküler fonksiyon kaybını engellemek için olduğu kadar vas deferens motilite bozukluklarına yol açmamak için de varikosele cerrahi düzeltme yoluna gidilmelidir.

## SUMMARY

Varicocele is the varicose dilation of plexus pampiniformis and internal spermatic vein. The prevalence in the adolescent age is almost equal to the prevalence in the adult age. The disease is one of the most common causes of male infertility. Varicocele is accepted to be the reason of infertility in terms of the testicular and epididymal damage it causes. Besides, vas deferens motility defect is another reason for infertility. There is limited data in the literature examining vas deferens motility defects during varicocele. The aim of the study is to investigate not only the motility defects of vas deferens during varicocele but also the effects of surgical varicocele correction on vas deferens motility.

Thirty male Wistar-Albino rats were allocated into five groups. In control group bilateral vas deferens strips were harvested without any surgical intervention. Experimental varicocele model was performed in the other four groups. After 4 weeks, three varicocele groups underwent Palomo, Ivanissevich and sham operations while one group remained untouched as varicocele group. The electrical field stimulation was applied to all harvested vas deferens strips.

The results of this study showed that varicocele significantly inhibited the first phase of EFS induced biphasic contractions in the ipsilateral side. However the correction of varicocele free from surgical technique ameliorated the affected first phase of EFS induced biphasic contractions in the ipsilateral side.

Varicocele can cause infertility by not only causing testicular or epididymal damages but also by triggering vas deferens motility defects. The correction of varicocele free from

surgical technique may reverse the vas deferens defects. Therefore, when indicated surgical correction of varicocele is essential. It does not only prevent the late term testicular damage but also avoids vas deferens motility defects.

**KAYNAKLAR**

1. Adelman WP, Joffe A: Controversies in male adolescent health: varicocele, circumcision, and testicular self-examination. *Curr Opin Pediatr* 16: 363-367, 2004
2. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M: The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* 86: 490-493, 2000
3. Amobi NI, Sugden D, Smith IC: Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating noradrenaline-induced contraction of rat epididymal vas deferens in calcium-free medium. *Life Sci* 65: 187-196, 1999
4. Banks FC, Knight GE, Calvert RC, Thompson CS, Morgan RJ, Burnstock G: The purinergic component of human vas deferens contraction. *Fertil Steril* 85: 932-939, 2006
5. Barun S, Ekingen G, Mert Vural I, Turkyilmaz Z, Basaklar C, Kale N, Sevim Ercan Z, Sarioglu Y: The effects of melatonin on electrical field stimulation-evoked biphasic twitch responses in the ipsilateral and contralateral rat vasa deferentia after unilateral testicular torsion/detorsion. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 371: 351-358, 2005
6. Başaklar AC: Skrotal Kitleler: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. 1. Baskı. Başaklar AC (ed) Palme Yayıncılık, Ankara 2006, S:1765-1786

7. Boselli C, Grana E: Differential effects of drugs interacting with autonomic transmitters on responses of rat vas deferens to field stimulation. *J Auton Pharmacol* 20: 87-97, 2000
8. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS, Platt ML: A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol* 151: 62-66, 1994
9. Camoglio FS, Zampieri N, Corroppo M, Chironi C, Dipaola G, Giacomello L, Ottolenghi A: Varicocele and retrograde adrenal metabolites flow. An experimental study on rats. *Urol Int* 73: 337-342, 2004
10. Carmignani G, De Stefani S, Maffezzini M, Corbu C, Pirozzi-Farina F: Experimental varicocele in the rat - a new experimental model. II. Effect on impregnating ability. *Urol Res* 11: 241-243, 1983
11. Carmignani G, Tedde G, De Stefani S, Montella A, Pirozzi-Farina F, Maffezzini M: Experimental varicocele in the rat-a new experimental model. I. Effect on testicular structure. *Urol Res* 11: 195-198, 1983
12. Comhaire F, Zalata A, Mahmoud A, Depuyt C: Pathophysiological effect of varicocele treatment. *Urologe A* 37: 251-253, 1998
13. Cozzolino DJ, Lipshultz LI: Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod Update* 7: 55-58, 2001
14. Diamond DA: Adolescent varicocele: emerging understanding. *BJU Int* 92 Suppl 1: 48-51, 2003
15. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM: Pelvis and Perineum: Gray's Anatomy for Students. 1. Baski. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM (ed) Elsevier Inc, Philadelphia 2005, S:363-465

16. Fretz PC, Sandlow JI: Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 29: 921-937, 2002
17. Ganong WF: Gonadlar: Üreme Sisteminin Gelişmesi ve Fonksiyonu: Tıbbi Fizyoloji. 1. Baskı. Ganong WF (ed) Barış Kitabevi, İstanbul 1995, S:449-495
18. Guyton AC: Erkeklerde Üreme ve Hormonal Fonksiyonlar: Tıbbi Fizyoloji. 3. Baskı. Guyton AC (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1989, S:1381-1400
19. Hadziselimovic F, Leibundgut B, Da Rugna D, Buser MW: The value of testicular biopsy in patients with varicocele. *J Urol* 135: 707-710, 1986
20. Hienz HA, Voggenthaler J, Weissbach L: Histological findings in testes with varicocele during childhood and their therapeutic consequences. *Eur J Pediatr* 133: 139-146, 1980
21. Hinman FJ: Testis: Atlas of Urosurgical Anatomy. 1. Baskı. Hinman FJ (ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993, S:471-503
22. Hinman FJ: Varicocele Ligation: Atlas of Urological Surgery. 2. Baskı. Hinman FJ (ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994, S:531-535
23. Hutson JM: Undescended Testis, Torsion and Varicocele: Pediatric Surgery. 5. Baskı. O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (ed) Mosby-Year Book, Missouri 1998 S:1087-1109
24. Ikeguchi EF, Hensle TW: The Pediatric Varicocele: Urologic Surgery in Infants and Children. 1. Baskı. King LR (ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, S:246-253

25. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Erkek Üreme Sistemi: Temel Histoloji. 1. Baskı. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO (ed) Barış Kitabevi, İstanbul 1993, S: 496-519
26. Kaleczyc J: Origin and neurochemical characteristics of nerve fibres supplying the mammalian vas deferens. *Microsc Res Tech* 42: 409-422, 1998
27. Kass EJ, Chandra RS, Belman AB: Testicular histology in the adolescent with a varicocele. *Pediatrics* 79: 996-998, 1987
28. Kass EJ: Adolescent varicocele. *Pediatr Clin North Am* 48: 1559-1569, 2001
29. Kass EJ: Pediatric Varicocele: *Pediatric Urology*. 3. Baskı. O'Donnell B, Koff SA (ed) Reed Educational and Professional Publishing Ltd, Cambridge 1997, S: 608-617
30. Kesim M, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu NI, Ozyavuz R, Ulku C: Paroxetine alters KCl- or ATP-induced contractile responses of isolated vas deferens in rats chronically treated with ethanol. *Pharmacol Res* 49: 51-57, 2004
31. Kihara K, Sato K, Oshima H: Sympathetic efferent pathways projecting to the vas deferens. *Microsc Res Tech* 42: 398-408, 1998
32. Kihara K: Introduction to innervation of the vas deferens. *Microsc Res Tech* 42: 387-389, 1998
33. Koksall T, Erdogru T, Toptas B, Gulkesen KH, Usta M, Baykal A, Baykara M: Effect of experimental varicocele in rats on testicular oxidative stress status. *Andrologia* 34: 242-247, 2002
34. Marmar JL: The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update* 7: 461-472, 2001

35. Moore KL, Dalley AF: Abdomen: Clinically Oriented Anatomy. 4. Baskı. Moore KL, Dalley AF (ed) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999, S:174-330
36. Mulryan K, Gitterman DP, Lewis CJ, Vial C, Leckie BJ, Cobb AL, Brown JE, Conley EC, Buell G, Pritchard CA, Evans RJ: Reduced vas deferens contraction and male infertility in mice lacking P2X1 receptors. *Nature* 403: 86-89, 2000
37. Narayan P, Amplatz K, Gonzalez R: Varicocele and male subfertility. *Fertil Steril* 36: 92-97, 1981
38. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A: Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 7: 473-481, 2001
39. Ozyavuz R, Kalyoncu NI, Karaoglu S: Long-term use of sertraline leads to alterations in contractility of rat isolated vas deferens. *Urol Res* 32: 20-24, 2004
40. Özen İO, Moralioğlu S, Vural İM, Alışır BM, Özkan MH, Barun S, Ercan ZS, Sarioğlu Y: Sıçan vas defrensinde varikoselin EAU (Elektriksel Alan Uyarısı) ile uyarılan kontraktıl cevaplar üzerine etkisi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi Kongre Özel Sayısı* 19: 111, 2005 (Bildiri Özeti)
41. Perez-Brayfield MR, Baseman A, Kirsch AJ: Adolescent urology. *Adolesc Med Clin* 16: 215-227, 2005
42. Santoro G, Romeo C: Normal and varicocele testis in adolescents. *Asian J Androl* 3: 259-262, 2001
43. Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED Jr: Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *J Clin Invest* 68: 39-45, 1981

44. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Badalament RA, Scaljon WM, Parrott TS, Galloway NTM, Mirilas P: Male Genital System: Skandalakis Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. 1. Baskı. Skandalakis JE, Colborn GL, Foster RSJ, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS (ed) PMP, Athens 2004, S:1379-1473
45. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, Pryor JL: The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 100: 112-121, 1997
46. Smith NC, Burnstock G: Mechanisms underlying postjunctional synergism between responses of the vas deferens to noradrenaline and ATP. *Eur J Pharmacol* 498: 241-248, 2004
47. Sneddon P, Westfall DP, Colby J, Fedan JS: A pharmacological investigation of the biphasic nature of the contractile response of rabbit and rat vas deferens to field stimulation. *Life Sci* 35:1903-1912, 1984
48. Sneddon P: Electrophysiology of autonomic neuromuscular transmission involving ATP. *J Auton Nerv Syst* 81: 218-224, 2000
49. Snell RS: The Abdomen: Part I, The Abdominal Wall: Clinical Anatomy for Medical Students. 4. Baskı. Snell RS (ed) Little, Brown and Company, Boston 1992, S:149-205
50. Steers WD: Physiology of the vas deferens. *World J Urol* 12: 281-285, 1994
51. Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST, Bjur RA, Westfall DP: Differential cotransmission in sympathetic nerves: role of frequency of stimulation and prejunctional autoreceptors. *J Pharmacol Exp Ther* 290: 241-246, 1999

52. Todorov LD, Mihaylova-Todorova S, Craviso GL, Bjur RA, Westfall DP: Evidence for the differential release of the cotransmitters ATP and noradrenaline from sympathetic nerves of the guinea-pig vas deferens. *J Physiol* 496: 731-748, 1996
53. Turken A, Yenisehirli A, Onur R, Tanyel FC: The evaluation of sympathetic system-related contractile activity of the rat vas deferens after ligation and intra-abdominal placement of the testis. *BJU Int* 84: 357-361, 1999
54. Turner TT: The study of varicocele through the use of animal models. *Hum Reprod Update* 7: 78-84, 2001
55. Ventura S: Autoinhibition, sympathetic cotransmission and biphasic contractile responses to trains of nerve stimulation in the rodent vas deferens. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25: 965-973, 1998
56. Wan J, Bloom DA: Genitourinary problems in adolescent males. *Adolesc Med* 14: 717-731, 2003
57. Wang R, Chang JS, Zhou XM, Chen DY: Varicocele in the rat: a new experimental model. Effect on histology, ultrastructure and temperature of the testis and the epididymis. *Urol Res* 19: 319-322, 1991
58. Westfall DP, Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST, Bjur RA: Differences between the regulation of noradrenaline and ATP release. *J Auton Pharmacol* 16: 393-395, 1996
59. Westfall TD, Westfall DP: Pharmacological techniques for the in vitro study of the vas deferens. *J Pharmacol Toxicol Methods* 45: 109-122, 2001

60. Yaris E, Kesim M, Kadioglu M, Kalyoncu NI, Ulku C, Ozyavuz R: The effects of paroxetine on rat isolated vas deferens. *Pharmacol Res* 48: 335-345, 2003
61. Zhang QY, Qiu SD, Ma XN, Yu HM, Wu YW: Effect of experimental varicocele on structure and function of epididymis in adolescent rats. *Asian J Androl* 5: 108-112, 2003