

TAVŞANLARDA TESTİS TORSİYONUNUN KARŞI TESTİS ÜZERİNE ETKİSİ VE İMMUNGLOBULİN DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Azam DEMİREL (x)
Dr. Özkan POLAT (xx)
Dr. Yılmaz BAYRAKTAR (xxx)
Dr. Osman GÜL (xxxx)
Dr. İbrahim SARI (xxxxx)

ÖZET :

Tek taraflı testis torsiyonunun karşı testiste harabiyete yol açtığı sıklıkla rapor edilmektedir. Bununla birlikte bu konuda karşıt görüşü destekleyen bir çok klinik ve eksperimental çalışma mevcuttur.

Bu çalışma tavşanlarda tek taraflı kord ligasyonunun ve testis torsiyonunun karşı testis histolojik yapısına etkisini ve immunglobulin düzeylerinde meydana getirdiği değişikliği araştırmak amacıyla düzenlendi.

Tek taraflı spermatik kord ligasyonundan 48 saat sonra ve testis torsiyonundan 72 saat sonra incelenen karşı testislerde hiç bir histolojik değişiklik bulunmadı. Kord ligasyonu ve testis torsiyonundan sonra tavşan serumlarında Ig G ve Ig A düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış meydana geldi ($p < 0.001$, $p < 0.01$). Ancak oluşan bu hızlı immun cevap, karşı testisin harabiyetine yol açmadı ve spermatogenez üzerinde önemli bir rol oynamadı.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar daha önceki bilgiler ışığında tartışıldı.

GİRİŞ:

Klinik ve eksperimental çalışmalar tek taraflı testis torsiyonunun karşı taraf testisin harabiyetine ve azalan fertiliteye sebep olduğunu göstermektedir (1,2). Karşı testisin harabiyetine yol açan mekanizma henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Olayın otoimmün olduğu (3,6) ve karşı taraf testiste histopatolojik değişikliklerden ileri geldiği (7,8) yolundaki tartışmalar devam etmektedir. Yapı-

(x) Atatürk Üni Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

(xx) Atatürk Üni Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı

(xxx) Atatürk Üni Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Profesörü

(xxxx) Atatürk Üni Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

(xxxxx) Atatürk Üni Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Uzmanı

lan diğ er bir ç alışmada da testis torsiyonunun karşı taraf testiste bozukluğa yol açmadığı ileri sürölmüştür (9).

Yine tek taraflı testis torsiyonunun karşı testisin kan akımında azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (10,11).

Biz bu ç alışmada spermatik kord ligasyonu veya testis torsiyonundan sonra karşı testisteki histolojik durumu araştırdık. Ayrıca oluşan immün cevabın bir göstergesi olacağını düşünerek, torsiyon ve ligasyon öncesi ve sonrasında serum immüoglobulin (Ig) ve kompleman (C) düzeyleri, bu arada Laktik asit dehidrogenaz (LDH) düzeylerini tesbit ettik.

MATERYAL VE METOD:

Bu ç alışma ortalama ağılığı 2 Kg. olan 15 beyaz tavşanda yapıldı. Tavşanların hepsi erkekti. Hayvanlar herbirinde 5 tavşan olan üç deney grubuna ayrıldı. Anestezisi için İM olarak 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar) kullanıldı. Alan temizliği Povidin Iodine solüsyonu ile yapıldı. Cerrahi girişim steril şartlarda uygulandı. Cerrahi işlem için skrotal kesi kullanıldı.

Deney Grupları:

I. Grup (Kontrol grubu): Önce tavşanların kulak venlerinden 3 ml kan alınarak serum LDH, İmmüoglobulin (Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E) ve kompleman (C3, C4) seviyeleri tesbit edildi. Böylece Tavşanlarda bu parametrelerin normal değerleri elde edildi. Sonra aynı hayvanların her iki testisinden biopsi alınarak, tavşan testislerinin normal histolojik yapısı elde edildi.

II. Grup (Ligasyon grubu): Bu grupta da öncelikle kulak venlerinden kan alınarak immüoglobulinler, LDH ve kompleman düzeylerini tesbit etmek üzere serumları ayrıldı. Daha sonra sol spermatik kord iki noktadan ligatüre edildi. 48 saat sonra ligatüre edilen taraftan ve karşı testisten biyopsi alındı. Ligasyon sonrası immüoglobulin, LDH ve kompleman düzeylerini tesbit etmek üzere yine her hayvandan 3 cc kan alındı.

III. Grup (Torsiyon grubu): Kulak venlerinden immüoglobulin, LDH ve kompleman seviyelerini tesbit etmek amacıyla kan alındıktan sonra, skrotal insizyonla girilerek sol testis 720 derece torsiyone edildi. 72 saat sonra yine uygun miktarda kan alındı. Torsiyone testisten ve karşı testisten biopsi alındı.

Patolojik İnceleme:

Boin solüsyonunda 24 saat tesbit edilen tavşan testis biopsi materyalleri Etanol ve Ksilolün değişik yoğunluktaki çözeltisinden geçirilerek parafin bloklama işlemine hazır hale getirildi. Parafin bloklama işlemini takiben mikrotom ile 5-10

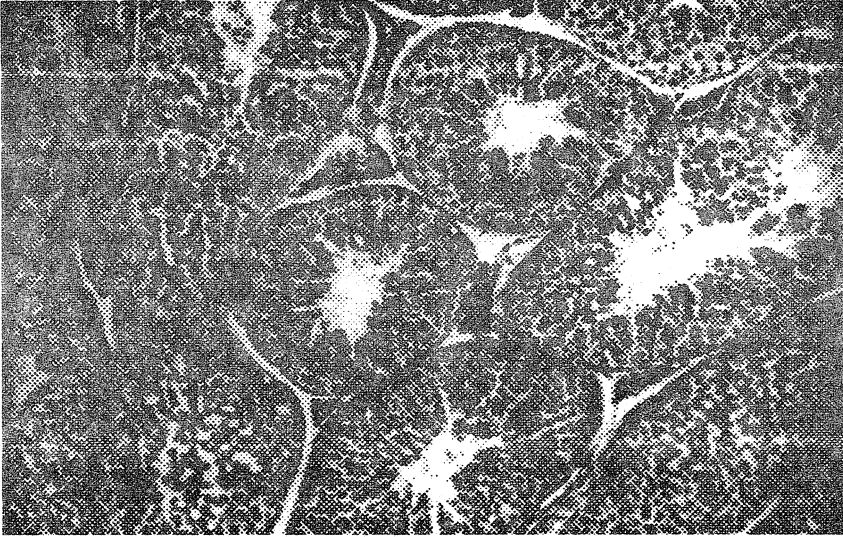
mikron kalınlığında alınan kesitlerde morfolojik yapıyı gözleyebilmek amacıyla Hematoksilen-Eozin boyası ile boyama işlemi yapıldı.

Elde edilen biyokimyasal değerlerin istatistiki analizinde Student-T testi kullanıldı.

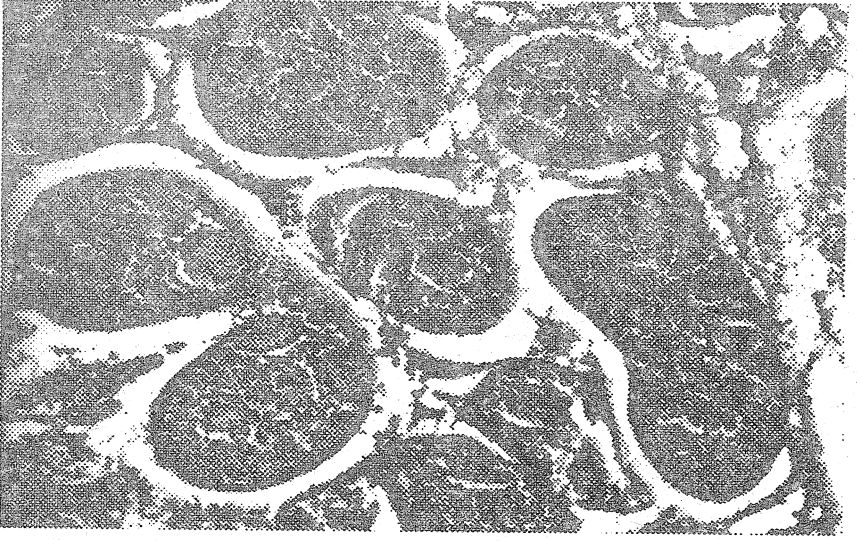
SONUÇLAR:

Her üç deney grubundaki bilateral testis biopsisi materyallerinde, seminifer tubulus anatomik şekil bozuklukları yanı sıra tubuluslar içinde sperm varlığı veya yokluğu incelendi.

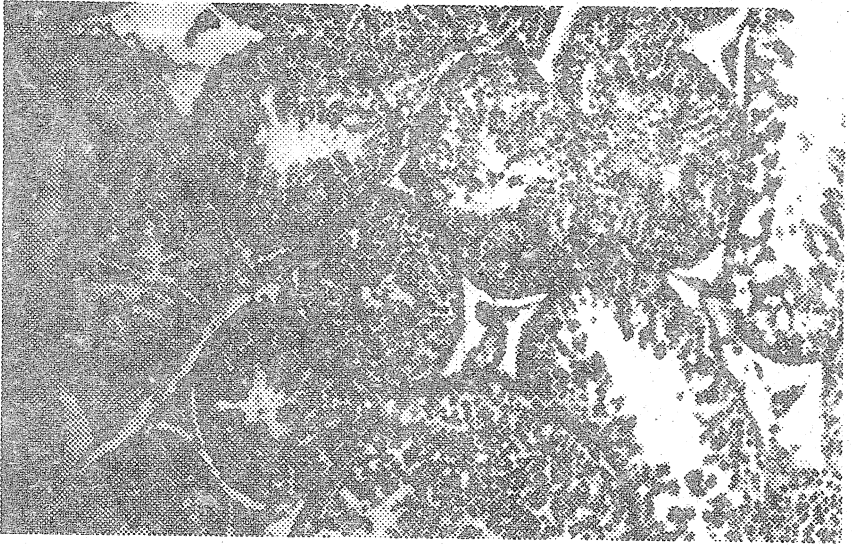
I. grupta tavşanların normal testis dokusu Resim-1'de görüldüğü gibidir. II. ve III. grubun (kord ligasyonu ve testis torsiyonu sonrası) sol testis biyopsilerinde bütün sahalarda seminifer tubulus içinde sertoli hücrelerinin ve spermatogoniumların şiddetli iskemik nekroz gösterdiği izlendi (Resim-2). Buna karşın, II. ve III. grubun sağ testis biyopsilerinde hiç bir patolojik bozukluğun meydana gelmediği ve kontrol grubuyla aynı histolojik özelliğe sahip olduğu gözlemlendi (Resim-3).



Resim-1: Tavşanlarda testislerin normal histolojik yapısı görülmektedir.



Resim-2: II. ve III. grupta sol testis biyopsilerinde şiddetli iskemik nekroz görülmektedir.



Resim-3: II. ve III. grupta sağ testisin histolojik yapısı görülmektedir. (Testis torsiyonu ve kord ligasyonuna rağmen normal yapı izlenmektedir.)

Tabloda, bütün deney gruplarında elde edilen LDH, İmmünglobulinler ve Kompleman düzeylerinin ortalama değerleri görülmektedir.

Tablo: Deney gruplarında elde edilen ortalama LDH, İmmünglobulin ve kompleman düzeyleri.

	Kontrol X ± SD	Ligasyon öncesi X ± SD	Ligasyon sonrası X ± SD	Torsiyon öncesi X ± SD	Torsiyon sonrası X ± SD
LDH (u/l)	282.2±44.5	286.4±62.1	897±135	299.6±6.4	1018±114
IgG (mg/dl)	403±120	347.8±67.5	403±120	327.4±47.7	824±120
IgA (mg/dl)	56.2±38.4	51±42.4	202.6±68.0	36.4±15.2	139.8±46.9
IgM (mg/dl)	84.2±45.7	82.4±45.6	113.2±27.1	78.0±62.3	101.4±58.9
IgD (mg/dl)	59±19.6	55.8±18.7	59.8±20.5	52.4±25.5	49.8±20.6
IgE (mg/dl)	47.4±39.7	47.6±39.6	143±58.3	44.6±34.9	69.6±48.2
C3 (mg/dl)	84±30.8	97.2±22.2	37.8±27.7	82.6±43.3	20.4±8.44
C4 (mg/dl)	50.6±40.1	75±44.9	15.8±5.02	72.6±33.1	19.6±11.1

Tabloda görüldüğü gibi LDH düzeyleri, kord ligasyonu ve testis torsiyonu sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artış gösterdi ($p<0.001$). Bu durum belirgin doku iskemisinin göstergesi olarak kabul edildi.

Kord ligasyonu ve testis torsiyonu sonrasında bütün serum immünglobulin seviyelerinde artış oldu. Ancak en önemli artış Ig G ($p<0.001$) ve Ig A'da ($P<0.01$) tesbit edildi. C3 ve C4 düzeyleri de kord ligasyonu ve testis torsiyonu sonrasında anlamlı derecede azaldı ($p<0.05$).

TARTIŞMA:

Testis torsiyonundan sonra, hastaların testiküler ekzokrin fonksiyonunun bozulduğu ve fertilizasyonda azalma olduğu ilk defa 1978 yılında Krarup tarafından ileriye sürülmüştür (12). Nağler ve De Vere White (2), ratlarda yaptıkları çalışmada testis torsiyonundan 10 gün sonra karşı testiste seminifer tüp çaplarının büyük oranda azaldığını, % 60 olguda spermatogenezin olmadığını tesbit etmişlerdir.

Yine bu çalışmada; torsiyondan 24 saat sonra yapılan detorsiyonun karşı testis üzerinde koruyucu etkiye sahip olmadığı, buna karşın torsiyondan 24 saat sonra orşiektomi yapılan olgularda karşı testisin harabiyetten korunduğu belirtilmiştir.

Cerasaro ve arkadaşları da (13) tavşanlarda yaptıkları çalışmada, tek taraflı testis torsiyonundan 4 ve 8 hafta sonra karşı taraf testiste spermatogenezin

olmadığını ve tubuler yapının bozulduğunu tesbit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda; II. ve III. gruplarda toplam 10 tavşanda, karşı taraf testiste histolojik yapının ve spermatogenezin kontrol grubuyla aynı olduğu ve hiç bir deney hayvanında kord ligasyonu ve testis torsiyonunun karşı testiste anormal histolojik yapı değişikliği meydana getirmedeği gözlemlendi. Elde ettiğimiz bu bulgular yukarıda belirtilen kaynaklarla (2,12,13) uyumsuzdur. Bu durum kord ligasyonu ve testis torsiyonu yapılan olgularda, karşı testisin 48 ve 72 saat gibi erken bir dönemde incelenmiş olmasıyla izah edilebilir. Nitekim Özgür ve arkadaşları (14), köpeklerde yaptıkları çalışmada torsiyondan 6 saat sonra, karşı taraf testisin histolojik değişime uğramadığını rapor etmişlerdir.

Bu bulgular, karşı testiste histolojik değişikliklerin torsiyon süresiyle korelasyon gösterdiğini belirten Nagler ve De Vere White'in görüşünü desteklemektedir.

Laor ve arkadaşları (15), 20 hastayı kapsayan çalışmalarında tek taraflı testis torsiyonlu olgularda, karşı testiste tesbit edilen histolojik bozuklukların torsiyonla ilgili olmadığını ve bu durumun her iki testisin veya suspansuar sistemin konjenital olarak defektli oluşundan kaynaklandığını rapor etmişlerdir.

Turner'de (9) ratlarda yaptığı çok yönlü çalışmada tek taraflı testis ve epididim torsiyonunun, kısa ve uzun dönemde karşı testiste fonksiyonel bozukluğa yol açmadığını tesbit etmiştir.

Turner ve Laor'un (9,15) bulguları bu konuda fikir birliği olmadığını ve tartışmaların devam edeceğini göstermektedir.

Kan-testis bariyerini bozan veya obstrüksiyona bağlı olarak erkek genital traktından spermelerin dolaşıma katılmasına yol açan durumlarda, spermelere karşı spesifik antikörlerin oluştuğu bilinmektedir (16). Testiküler travma (17), vaz ligasyonu (18), akkiz obstrüksiyon (19), konjenital vaz deferens yokluğu (20,21), ve genital enfeksiyonlarda (22) serumda antisperm antikörler tesbit edilmiştir.

Testis torsiyonu da kan-testis bariyerini bozarak, bazı antijen türlerinin serbestleşmesine ve immun cevabın stimüle edilmesine yol açmaktadır. Testis damarlarının komplet ligasyonu ve orşiektomi yapılmasının, karşı taraf testisin harabiyetini önlemesi bu hipotezi doğrulamaktadır (13). Bu bilgiler, testis torsiyonunda karşı testiste hasarın immünolojiyle dolaylı ilgisini göstermektedir.

Tek taraflı testiküler iskemiye izleyen immünolojik bağlantılı karşı testis hasarını, ilk olarak 1981'de Harrison ve arkadaşları ileri sürmüş ve bu olaya "sempatik orşiepati" adını vermişlerdir (23). 1982'de Wallace ve arkadaşları da bu fikri desteklemişlerdir (24). 1984'de Merimsky ve arkadaşları testis torsiyonundan sonra, fare serumunda antisperm antikörleri indirekt immün floresan teknik kullanılarak tesbit etmişlerdir (25). Nagler ve De Vere White (2), torsiyondan sonra immünosupresif olarak splenektomi ve ALG (anti-rat lymphocyte globulin) uy-

guladıkları ratlarda karşı testiste azoospermi görülmediğini ve seminifer tüplerin normal sınırlarda kaldığını gözlemişlerdir. Yine bu gözlem de, karşı taraf testis harabiyetinde immün mekanizmanın önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Biz çalışmamızda, testis torsiyonundan sonra antisperm antikorların varlığını teknik imkansızlık nedeniyle ortaya koymadık. Ancak immunglobulin düzeylerini belirleyerek, immün cevapla ilgili durumu dolaylı olarak araştırmaya çalıştık. Çalışmamızda Ig G ve Ig A düzeyleri, kord ligasyonu ve testis torsiyonu sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmıştır. Ig G düzeyindeki artış, torsiyon sonrasında ligasyon sonrasına göre biraz daha anlamlıdır (Torsiyon sonrası için $P < 0.001$, ligasyon sonrası için $P < 0.01$). Bu durum, kan örneklerinin ligasyondan 48, torsiyondan 72 saat sonra alınışı ile açıklanabilir. Ig A düzeyleri de, kontrol grubuna göre ligasyon ve torsiyon sonrasında anlamlı olarak $p < 0.01$ yükselmiştir. Yine hızlı immün cevabın bir göstergesi olarak, C3 ve C4 düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir ($p < 0.05$).

D'Cruz ve arkadaşları (16), kistik fibrozisli hastalarda kordon obstrüksiyonuna bağlı olarak meydana gelen antisperm antikorların daha çok Ig G ve Ig A tipinde, daha az olarak da Ig M izotipinde olduğunu tesbit etmişlerdir. Yine bu çalışmada antijen antikor reaksiyonunun bir sonucu olarak, C3 seviyesinde düşme olduğu belirtilmiştir. Bizim sonuçlarımız, Ig G ve Ig A'daki belirgin artış ve C3, C4 düzeylerindeki düşüş nedeniyle D'Cruz ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur.

Cerasaro ve arkadaşları ise (13) testis torsiyonu ve kord ligasyonu yapılan tavşanların serumlarında ELISA (enzym linked immunoabsorbant) yöntemiyle yapıkları çalışmada hiç bir deney hayvanında antisperm immunglobulin G tesbit etmemişlerdir. Buna karşın altı tavşanda subkütan sperm enjeksiyonundan 4-8 hafta sonra, Ig G antisperm antikorlar tesbit etmişlerdir. Dolayısıyla bizim çalışmamızdaki bulgular, Cerasaro ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumsuz gözükmektedir.

Yine çalışmamızda; doku iskemisinin belirtisi olarak LDH düzeyleri, ligasyon ve torsiyon sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$). Literatürde bununla ilgili çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak; bizim bulgularımız ve literatürdeki farklı bulgular, bu konuda fikir birliği olmadığını, daha kapsamlı klinik ve eksperimental çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

SUMMARY:

THE EFFECTS OF TESTICULAR TORSION ON CONTRALATERAL TESTIS AND THE ALTERATIONS OF IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN RABBITS

It is often stated that unilateral testicular torsion results in damage to the

contralateral testis. However, there are a growing number of experimental and clinical papers which suggest this is not so.

This study was instituted to evaluate the effect of unilateral spermatic cord ligation or testicular torsion on contralateral testicular histology in rabbits and analyze their serum for the alterations of immunoglobulin levels.

Ipsilaterel spermatic cord ligation of 48 hr duration and ipsilateral testicular torsion of 72 hr duration had no effect on contralateral testicles.

The immunoglobulin G and A levels increased significantly after cord ligation ($p < 0.001$) and testicular torsion ($p < 0.001$). However, this immun response did not cause contralateral testicular damage and played no significant role on spermatogenesis.

These results were discussed in the view of previous reports.

KAYNAKLAR :

1. Barcsch, G., Frank, St., Morberger, H and Mikey, G.: Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. *J. Urol.*, 114: 375, 1980.
2. Nagler, H.M and White, R.: The effect of testicular torsion on the contralateral testis. *J. Urol.*, 128: 1343, 1982.
3. Mastrogiacomo I., Zanchetta, R., Graziotti, P. et al.: Immunological and clinical study of patients after spermatic cord torsion. *Anrologia*, 140 25-30, 1982.
4. Kogan, S., Owens, G., Tarter, T. et al.: Mechanism of injfury in unilateral testis torsion. *Eur. Urol.*, 12: 184-186, 1986.
5. Mazurkiewicz, I.: Effects of testicular torsion on the contralateral testis following experimental testicular torsion in rats. *Z. Kinderchir*, 41: 350-354, 1986.
6. Ryan, P.C., Whelan, C.A., Gaffney, E.F. et al.: The effects of unilateral experimental testicular torsion on spermatogenesis and fertility. *Br. J. Urol.*, 62: 359-366, 1988.
7. Chakraborty, J., Sinha Hikim, A.P and Jhunjhunwala, J.: Torsion of spermatic cord: a long term study of the contralateral testis. *Urol. Res.*, 14: 257-260, 1986.
8. Jhunjhunwala, J.S., Sinha Hikim, A.P., Budd, C.A. et al.: Germ cell degeneration in the contralateral testis of the guinea pig with unilaterl torsion

- of the spermatic cord. Quantitative and ultrastructural studies. *J. Androl.*, 7: 16-22, 1986.
9. Turner, T.T.: On unilateral testicular and epididymal torsion: no effects on the contralateral testis. *J. Urol.*, 138: 1285-1290, 1987.
 10. Tanyel, F.C., Büyükpamukçu, N. and Hiçyılmaz a.: Contralateral testicular blood flow during unilateral torsion. *Br. J. Urol.*, 63: 522-524, 1989.
 11. Melikoğlu, M., Güntekin, E., Erkılıç, M. and Karaveli, S.: Contralateral testicular blood flow in unilateral testicular torsion measured by the ¹³³Xe Clearance Technique. *Br. J. Urol.*, 69: 633-635, 1992.
 12. Krarup, T.: The testes after torsion. *Br. J. Urol.*, 50: 43-46, 1978.
 13. Cerasaro, T.S., Nachtsheim, D.A., otero, F. and Parsons, C.L.: The effect of testicular torsion on contralateral testis and production of antisperm antibodies in rabbits. *J. Urol.*, 132: 577-579, 1984.
 14. Özgür, G.K., Pişkin, B., Kivrikaya, A., Gacar, N., Erkul, S.: Effect of testicular torsion on the contralateral testis. *Int. Urol. Nephrol.*, 22 (5): 461-466, 1990.
 15. Laor, E., Fisch, H., Tennenbaum, S., Sesterhenn, I., Mostofi, K. and Reid, R.E.: Unilateral testicular torsion: Abnormal histological findings in the contralateral testis-cause or effect? *Br. J. Urol.*, 65: 520-523, 1990.
 16. D'Cruz, O.J., Haas G.G., de la Rocha, R., Lambert, H.: Occurence of serum antisperm antibodies in patients with cystic fibrosis. *Fertil. Steril.* 56: 519-527, 1991.
 17. Haensch, R.: Spermatozoen-autoimmunphänomene bei genitaltraumen und verschlubbazoospermie. *Andrologie*, 5: 147, 1973.
 18. Linnet, L.: Clinical immunology of vasectomy and vasovasostomy. *Urology*, 22: 101, 1983.
 19. Phadke, A.M., Padukone, K.: Presence and significance of autoantibodies against spermatozoa in the blood of men with obstructed vas deferens. *J. Reprod. Fertil.*, 7: 163, 1964.
 20. Girgis, S.M., ekladios, E.M., Isknder, R., El-dakhly, R., Girgi, F.N.: Sperm antibodies in serum and semen in men with bilateral congenital absence of the vas deferens. *Arch. Androl.*, 8: 301, 1982.
 21. Patrizio, P., Moretti-Rojas, I., Ord, T., Balmaceda, J., Silber, S., Asch, R.H.: Low incidence of sperm antibodies in men with congenital absence of the vas deferens. *Fertil. Steril.*, 52: 1018, 1989.

22. Quesada, E.M., Dukes, C.D., Deen, G.H., Franklin, R.R.: Genital infection ad sperm agglutinating antibodies in infertile men. J. Urol., 99: 106, 1968.
23. Harrison, R.G., Lewis, D.I., Morano De Marval, M.J.: Mechanisms of damage to the contralateral testis in rats with an ichaemic testis. Lancet, 2: 723-725, 1981.
24. Wallace, D.M.A., Gunter, P.A., Landon, G.V.: Sympathetic orchipatia-an experimental and clinical study. Br. J. Urol., 54: 765-758, 1982.
25. Merimsky, E., Omi. Wasseriauf, R., Yust, I.: Assesment of immunological mechanism in infertility of the rat after experimental testicular torsion. Urol. Res., 12: 179-182, 1984.