

İKİ AŞAMALI ORŞİDOPEKSİDE BİRİNCİ AŞAMADA SEPRAGEL (hylan B) KULLANIMININ FİBROZİSDEN KORUYUCU ETKİSİ VAR MIDIR?

Sezen ÖZKISACIK¹, Mesut YAZICI¹, Mustafa Onur ÖZTAN¹, Barlas ETENSEL¹, Nil ÇULHACI², Mustafa Harun GÜRSOY¹

ÖZET

Amaç: İki aşamalı inmemiş testis operasyonlarında birinci operasyonda skrotuma indirilemeyen testisin indirilebildiği yerde çevre dokulara yapıştığı bilinmektedir. Bu çalışmada bir adhezyon bariyeri olan Sepragel'in, ratlarla oluşturulan iki aşamalı inmemiş testis modelinde fibrotik yapışıklıklar ve spermatogenezis üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada rastgele seçilen 6 adet erişkin erkek rat kullanıldı. Her bir ratın sağ testisi kasık insizyonundan dışarıya alınıp tekrar inguinal kanal içerisine yerleştirildi ve etrafına 0.5 cc Sepragel uygulandı. Ratların sol testisleri de kasık insizyonu ile dışarıya alınarak tekrar inguinal kanal içerisine yerleştirildikten sonra herhangi bir işleme tabi tutulmadı ve kontrol grubu olarak değerlendirildi. Postoperatif 21. gün testisler çıkartılarak histopatolojik olarak testis etraf dokularında fibrozis, enflamasyon skorlarına ve testis dokusunda da Johnsen skorlarına bakıldı. İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U testi ve ki-kare testleri kullanıldı.

Bulgular: Fibrozis, enflamasyon ve Johnsen skorlarının karşılaştırıldığı Sepragel uygulanan testisler ve çevre dokular ile kontrol grubu testisleri ve çevre dokuları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda Sepragel kullanımının ratlarla oluşturulan iki aşamalı inmemiş testis modelinde, ilk operasyondan sonra çevre dokulara olan fibrotik yapışıklıklar ve spermatogenezis üzerine etkisinin olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: adhezyon bariyeri, testis, Sepragel, orşidopeksi

Does sepragel (hylan b) Have any Preventive Effect on Two-Stage Orchidopexy in the First Stage?

SUMMARY

Objective: In two stage orchidopexy, it is a known fact that the testis which could not be fixed in the scrotum during the first operation adheres to circumferential tissue. The aim of this study was to evaluate the effect of Sepragel, an adhesion barrier agent, on fibrosis and spermatogenesis in two-stage undescending testis in a rat model.

Methods: Six adult male rats were operated. Left and right testes of rats were taken out simultaneously via inguinal incision and placed back in the inguinal canal. Afterwards, 0.5 cc Sepragel was applicated in the surrounding tissue of the right testes (Spragel group). Left testes served as controls. All testes were extracted in the postoperative 21st day and they were examined histopathologically and their scores of fibrosis and inflammation and Johnsen scores were assessed. Mann-Whitney U and ki-square tests used for statistical analysis.

Results: There was no significant difference between Sepragel and control groups in terms of fibrosis, inflammation and Johnsen scores.

Conclusion: The use of Sepragel did not have any effect on the degree of fibrotic adhesions and spermatogenesis in a rat model of two-stage orchidopexy.

Key words: adhesion barrier, testis, Sepragel, orchidopexy

İnmemiş testis, erkek çocuklarda sık görülen genital anomalilerden biridir ve testis normal olması gereken yer olan skrotumun dışında bir yerde yerleşmiştir. İnsidansı term yenidoğanlarda yaklaşık %3 olup,¹ ¾'ünün kendiliğinden aşağı inmesi ile insidans 1 yaşına kadar %0.8'e düşer.² Erişkindeki insidansı ise %0.5-1.0'dir.³ Bir yaşına kadar kendiliğinden skrotuma inmeyen testislerin az bir kısmına hormon tedavisi önerilirken, büyük bir çoğunluğunun tedavisi için operasyon gerekli olup testisi indirmek için tek bir operasyon yeterli olmaktadır.³ Ancak yüksekte yerleşmiş olan testislerin her zaman tek bir operasyon ile skrotuma

indirilmesi mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda iki aşamalı cerrahi yaklaşım tercih edilir.⁴ Ancak, ilk yapılan ameliyattan sonra oldukça fazla miktarda fibröz doku gelişmekte ve ikinci ameliyatın daha zor ve daha uzun olmasına neden olabilmektedir. Bu fibröz doku, teknik olarak ikinci ameliyattaki diseksiyonu zorlaştırmakta ve testis ve/veya spermatik kordun hasarlanma riski artmaktadır. Burada sorunun kaynağı testis ve kordon elemanlarının çevre dokulara olan yapışıklığıdır.

Çalışmamızda Sepragel'in operasyon sonrası testis etrafındaki yapışıklıklara ve spermatogenezis üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

¹Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji AD, Aydın, Türkiye

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Deneysel Çalışma laboratuvarında deney hayvanları etik kurul izni alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışmada rastgele seçilen, ağırlıkları 200-300 g arasında değişen 6 adet erişkin erkek rat kullanılmıştır. Tüm hayvanlara cerrahi girişim 50 mg/kg ketamin anestezisi sonrası yapıldı. Ratların sağ testisleri operasyon grubu, sol testisleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Sol testisler diseksiyon edilerek inguinal kanal dışına çıkartıldı ve tekrar kanal içerisine yerleştirildi. Sağ testisler inguinal kanal dışına çıkartıldı ve tekrar kanal içerisine yerleştirilip etrafına 0.5 cc Sepragel konuldu. Hayvanlar ameliyat sonrası ayrı kafeslere alındı. Preoperatif ve postoperatif dönemde standart rat yemi ve şebeke suyu ile beslendi. Postoperatif 21. gün tüm ratlara 50 mg/kg ketamin anestezisi uygulandıktan sonra, testisleri etraf doku ile beraber çıkartılarak %10 formol içerisinde fikse edildi, parafin bloklara gömüldü. Mevcut bloklardan 4 mikronluk kesitler alınıp hematoksilin-eozin ve Mason-trikrom ile boyandı. Histolojik kesitlerde testis çevresindeki dokular enflamasyon ve fibrosiz varlığı açısından 0-3 arası derecelendirildi (0: Yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli). Yine tüm kesitlerde seminifer tübül yapıları ve spermatik aktivite Johnsen skoru kullanılarak değerlendirildi (Tablo 1).⁵ Tüm patolojik incelemeler kesitlerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir patolog tarafından kör olarak yapıldı.

İstatiksel analizler için SPSS (for Windows 11.0) programı kullanıldı. Mann-Whitney U testi ve X² testleri kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için p<0.05 değeri kabul edildi.

Tablo 1 Spermatogenezisin kantitatif değerlendirilmesinde Johnsen skoru⁵

1	Tübüller içerisinde hücre yok
2	Tübüller içerisinde germ hücresi yok, Sertoli hücreleri mevcut
3	Germ hücresi olarak yalnız spermatogonia mevcut
4	Yalnızca birkaç spermatozoid var (<5), spermatozoid/spermatozoa yok
5	Spermatozoa/spermatozoid yok, çok sayıda spermatozoid var
6	Spermatozoa yok, yalnızca birkaç spermatozoid var (<5-10)
7	Spermatozoa yok, birçok spermatozoid var
8	Yalnız birkaç spermatozoa var (<5-10)
9	Birçok spermatozoa var, germinal epitel bozuk ve lümen oblitere
10	Birçok spermatozoa bulunan tam bir spermatogenezis

BULGULAR

Alınan örneklerin histopatolojik incelenmesinde Sepragel uygulanan testis tarafında fibrozis skoru dağılımının benzer olduğu (Tablo 2) ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0.29). Enflamasyon skorları karşılaştırıldığında (Tablo 2) kontrol grubu ile

Sepragel uygulanan grup arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.23). Jonhsen skorları karşılaştırıldığında ise (Tablo 3) Sepragel uygulanan grupta sonuçlar kontrol grubuna göre daha iyi gibi görünmekle beraber istatistiksel analizde anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.11).

Tablo 2. Enflamasyon ve fibrozis skorlarının gruplara göre dağılımı

	Enflamasyon skoru		Fibrozis skoru	
	Kontrol (n=6)	Sepragel (n=6)	Kontrol (n=6)	Sepragel (n=6)
0	1	1	5	6
1	5	2	6	-
2	-	2	-	-
3	-	1	-	-

Tablo 3. Gruplara göre Jonhsen Skorlarının Dağılımı⁵

Johnsen Skoru	Gruplar	
	Kontrol (n=6)	Sepragel (n=6)
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	1	-
5	-	-
6	-	-
7	1	-
8	2	1
9	2	5
10	-	-

P= 0.23, gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Çocuk ürolojisinde en sık cerrahi müdahale gerektiren patoloji olan inmemiş testisin oluşum mekanizması kesin belli değildir. Bu belirsizlik nedeniyle de hormonal ve cerrahi tedavi öncelikleri konusu da tartışmalıdır. Hormonal tedavi iki taraflı veya retraktıl testisi olan hastalarda önerilmektedir.^{6,7} Hormonal tedavi almış olsun yada olmasın, mikroskopik değişikliklerin başlaması nedeniyle 1 yaşına kadar inmemiş testislerin cerrahi olarak indirilmesi gerekmektedir.⁸ Cerrahi tedavi ile testis, bulunduğu yerden olabildiğince serbestleştirildikten sonra skrotum içerisine indirilemiyor, damar yapıları ve duktus deferenste bir gerginlik oluyorsa, ilk ameliyatta inguinal kanal içerisinde mümkün olan en aşağı seviyeye kadar indirilip sabitlendikten en erken 6 ay sonra aynı insizyondan yapılan ikinci bir ameliyatla skrotum içerisine indirilir.^{8,9} İnmemiş testisli hastalarda bu iki aşamalı cerrahi girişim yapıldığında, ilk ameliyat sırasında inguinal kanal içerisine yerleştirilen testisin çevre dokulara yapışması, ikinci operasyonu teknik olarak zorlaştırmakta ve buna bağlı komplikasyon riskleri artmaktadır.¹⁰ Özellikle pelvik ve abdominal olmak

üzere reoperasyon gerektiren cerrahi girişimlerde yapışıklıkların ve ikinci operasyonlardaki cerrahi risklerin azaltılabilmesi için çeşitli adhezyon bariyer yöntemleri denenmiştir.¹¹⁻¹⁵ Shunichiro ve arkadaşları myomektomi uyguladıkları hastalarda Seprafilm (Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose film) ve diğer adhezyon bariyerlerini kullanmışlar ve postoperatif 7. günde tüm hastaları laparoskopik olarak değerlendirmişlerdir. Diğer adhezyon bariyeri materyallerle karşılaştırdıklarında Seprafilm'in yapışıklıkları çok daha fazla önlediği sonucuna ulaşmışlardır.¹¹ Kardiyak cerrahide de adhezyon bariyerleri kullanılmış ve tekrarlayan ameliyatlarda yapışıklıkları engellediği için daha güvenli bir cerrahi imkanı sağlamıştır. Walther ve arkadaşları yapmış oldukları klinik çalışmada kardiyak cerrahi uyguladıkları hastalarında adhezyon bariyeri (seprafilm) kullanmışlar ve reoperasyona giden hastaları fibröz doku gelişimi açısından tekrar değerlendirdiklerinde fibröz doku gelişiminin azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir.¹⁶ Adhezyon bariyeri olarak supramide, silicone kılıf, polyglactin 910 mesh, polypeptide kılıf gibi fiziksel bariyerler yada sodium hyaluronate, mitomycin C ve 5 fluorouracil gibi farmakolojik ajanlar da kullanılmaktadır.¹⁷

Felemovicus ve arkadaşları karın duvarı hernilerinde postoperatif adhezyon bariyeri olarak polypropylene mesh kullanmışlar ve bunun daha sonraki ameliyatları teknik olarak kolaylaştırıp, komplikasyon oranını azaltacak etkisi olan fibröz doku gelişimini engellediğini görmüşlerdir.¹⁸ Kimmelman ve arkadaşları Sepragel sinus (hylan B)'ü endoskopik sinus cerrahisinde kullanmışlar ve postoperatif yapışıklıkların azalmış olduğunu gözlemişler. Bu nedenle Sepragel sinus'un güvenilir bir stent materyali olduğunu savunmuşlardır.¹⁹

Yapılan literatür araştırmasında testis operasyonlarında adhezyon bariyerlerinin kullanıldığı çalışmaya pek rastlanmamıştır. Bu konuda ulaşılabilen tek çalışma Genç ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışma olup, ratlarda iki aşamalı orşidopekside bir adhezyon bariyeri olan Interceed TC7 kullanılmış ve bu maddenin fibrozis skoru açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı ileri sürülmüştür.¹⁰

Tüm bu ve benzeri çalışmalar ışığında ratlarda oluşturduğumuz deneysel modelde Sepragel kullanımı ile testis çevresinde oluşacak olan yapışıklıkların azalması ve seminifer tübüllerle spermatogeneze olumlu etkilerinin olması beklenmekteydi. Ancak çalışmamızda enflamasyon, fibrozis ve Johnsen skorları karşılaştırıldığında, Sepragel ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığının saptanması; iki aşamalı inmemeş testis operasyonlarının birinci aşamasından sonra oluşan yapışıklıkların Sepragel kullanımı ile önlenemediği ve bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmemize neden olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sperling H, Lummen G, Schmidt C, Rubben H. Cryptorchidism: fowler-stephens procedure or autotransplantation-a new experimental model. *Urology* 2000;56:886-90.
2. Pryor JL, Hurt GS, Caloras D, Turner TT, Flickinger CJ, Howards SS. Histologic analysis of orchiopexy in a cryptorchid rabbit model. *Urol*;142(2 Pt 1):413-7.
3. Arq Bras Endocrinol Metabol. Cryptorchidism: diagnosis and treatment. 2005;49:165-71. Epub 2006 Mar 16.
4. Saw KC, Eardley I, Dennis MJ, Whitaker RH. Surgical outcome of orchiopexy. I. Previously unoperated testes. *Br J Urol* 1992;70:90-4.
5. Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Ottinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit. *Hernia* 2006;10:7-12. Epub 2005 Dec 14.
6. Eposito C, De Lucia A, Palmieri A, Centonze A, Damiano R, Savanelli A, Valerio G, Settini A. Comparison of five different hormonal treatment protocols for children with cryptorchidism. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:246-9.
7. Longui CA. Cryptorchidism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49:165-71. Epub 2006 Mar 16.
8. Murat Dayanç. Güncel Çocuk Ürolojisi. Bölüm 15, İnmemiş Testis. Sayfa:323-356
9. Hazebroek FW, Molenaar. The management of the impalpable testis by surgery alone. *J Urol* 1992;148(2 Pt 2):629-31.
10. Genc A, Taneli F, Yilmaz O, Turkdogan P, Arslan OA, Sencan A, Taneli C. Effect of adhesion barrier (Interceed TC7) on two-stage orchidopexy operation. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:401-4.
11. Tsuji S, Takahashi K, Yomo H, Fujiwara M, Kita N, Takebayashi K, Miyazaki K, Noda Y. Effectiveness of antiadhesion barriers in preventing adhesion after myomectomy in patients with uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123:244-8. Epub 2005 Jun 9.
12. Gago LA, Saed GM, Chauhan S, Elhammady EF, Diamond MP. Seprafilm (modified hyaluronic acid and carboxymethylcellulose) acts as a physical barrier. *Fertil Steril* 2003;80:612-6.
13. Inoue M, Uchida K, Miki C, Kusunoki M. Efficacy of Seprafilm for reducing reoperative risk in pediatric surgical patients undergoing abdominal surgery. *J Pediatr Surg* 2005;40:1301-6.
14. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M, Topaloglu S, Vatansev. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:50-4.
15. Besim H, Yalcin Y, Hamamci O, Arslan K, Sonisik M, Korkmaz A, Erdogan S. Prevention of intraabdominal adhesions produced by polypropylene mesh. *Eur Surg Res* 2002;34:239-43.
16. Walther T, Rastan A, Dahnert I, Falk V, Jacobs S, Mohr FW, Kostelka M. A novel adhesion barrier facilitates reoperations in complex congenital cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:359-63.
17. Ozkan SB, Kir E, Culhaci N, Dayanir V. The effect of

- Seprafilm on adhesions in strabismus surgery-an experimental study. JAAPOS 2004;8:46-9.
18. Felemovicius I, Bonsack ME, Hagerman G, Delaney JP. Prevention of adhesions to polypropylene mesh. J Am Coll Surg 2004;198:543-8.
 19. Kimmelman CP, Edelstein DR, Cheng HJ Sepragel sinus (hylan B) as a postsurgical dressing for endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;125:603-8.

YAZIŞMA ADRESİ

Öğr. Gör. Sezen ÖZKISACIK
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi AD, Aydın, Türkiye

Tel : 256 4441256

E-posta : sozkisacik@adu.edu.tr

Geliş Tarihi : 04.05.2006

Kabul Tarihi : 11.07.2006