

VARİKOSELLİ İNFERTİL HASTALARDA SERUM HORMON DÜZEYLERİ

SERUM HORMON LEVELS IN INFERTILE PATIENTS WITH VARICOCELE

YAVAŞÇAOĞLU, İ., OKTAY, B., ŞİMŞEK, Ü., ÖZYURT, M.

Uludağ, Üniv. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Günümüzde, varikosel ve infertilite arasındaki bağıntı net olarak ortaya konabilmiş değildir. Öne sürülen görüşlerden birisi de testiküler hormon yapımında ve buna bağlı olarak spermatogenezde bozulmadır.

Bu nedenle Ocak 1989 ve Ekim 1991 tarihleri arasında infertilite nedeniyle kliniğimize başvuran ve varikosel dışında infertilite nedeni saptayamadığımız 43 olgunun serum total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve prolaktin (PRL) düzeyleri incelenmiştir.

Tüm olguların söz konusu serum hormon düzeyleri normal sınırlar arasında bulunmuştur. Ancak olgular varikosel grade'lerine ve semen mililitresindeki sperm sayılarına göre irdelendiğinde, ileri derecede oligospermik hastaların PRL değerleri oligospermisi olmayan diğer olgulara nazaran anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca, yine bu iki grubun ST değerleri açısından birinci grupta düşük olmak üzere anlamlı bir farklılık saptanmıştır. FSH, LH ve TT ölçüm sonuçlarına göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç olarak testiküler androjen üretimi ile spermatogenez arasındaki ilişki ve germinal epitelin yüksek yoğunlukta testosterona mutlak bağımlılığını göz önüne aldığımızda varikoselli infertil hastaların en azından bir kısmında hormonal değişikliklerin etken olduğunu söyleyebiliriz.

SUMMARY

Up to date, the relationship between

infertility and varicocele has not been clearly defined. One of the proposed ideas is disturbance in testicular hormone production and subsequent inadequate spermiogenesis.

For this purpose, serum levels of total testosterone (TT), free testosterone (ST), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and prolactin (PRL) were investigated in 43 infertile patients with varicocele whom any other cause of infertility other than varicocele could not be defined.

The results of the hormone assays were in normal limits. When the patients were grouped according to their sperm counts and varicocele grades, severe oligospermic patients had lower ST levels and higher PRL levels than patients with normal sperm counts ($p<0.05$). However, no significant differences were found between the groups regarding serum levels of TT, FSH and LH.

As a conclusion., the alternations in hormonal milieu can be accounted as a causative factor at least in some of infertile varicocele patients.

GİRİŞ

Günümüze değin çok sayıda araştırmacı varikosel ve infertilite arasındaki bağıntı üzerinde çalışmış ancak kesin bir neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır. İleri sürülen hipotezlerden bazıları, skrotal ısı artışı, internal spermatic ven yoluyla adrenal ve renal venden retrograd gonadotoksik madde akımı, testiste kanın stazına bağlı olarak gelişen hipoksemi ve doku dejenerasyonu ve de testiküler hormon yapımında ve buna bağlı olarak da spermatogenezde bozulmadır.

Sözü edilen son hipotezden yola çıkarak, varikosel dışında infertilite nedeni saptanamayan olgularda serum total testosteron, serbest testosteron, folikül stimulan hormon, lüteinizan hormon ve prolaktin değerleri belirlenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Evlendikten sonra 1 yıl içinde baba olamama nedeniyle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji kliniğine başvuran, fizik inceleme sonucunda klinik olarak varikosel saptanan, yapılan ejakulat incelemelerinde ml'deki sperm sayısı, hareketlilik ve yapı gibi değişkenlerin en az birinde bozulma saptanan ve varikosel dışında infertilite nedeni saptanamayan 43 olgu çalışma kapsamına alındı.

Hastalarda saptanan varikoseller Dubin ve Amelar tarafından tanımlanan ve bugün en çok kullanılan sisteme göre sınıflandırıldılar (1). Tüm hastalardan sabah saat 9-10 arasında kubital venden kan örnekleri alınarak, serum TT, ST, FSH, LH ve PRL değerleri saptandı. Radyoimmünassay yöntemine dayanan bu ölçümlerde, A.B.D. patentli D.P.C. firmasının üretimi olan kitler kullanıldı. Söz konusu hormonlar için üretici firma tarafından belirlenen normal değerler şöyledir. TT=3-12 ng/ml ST=9-47 pg/ml, FSH=1-80 mIU/ml, LH=2-10 mIU/ml, PRL=0-20 ng/ml. Hastaların tümüne en az üç kez semen incelemesi uygulandı ve bu incelemeler yapılırken Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan el kitabındaki kurallara uyuldu (2).

Hastalar varikosel grade'lerine ve ml'deki sperm sayılarına göre gruplara ayrıldılar. İstatistik çalışma yapılırken "Student T testi" kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubu olarak ele alınan 43 hastanın en genci 21 ve en yaşlısı 38 yaşında olup yaş ortalaması 29.42±4.42 yıl olarak bulundu.

Varikosel derecelendirilmesine göre 25 grade 1, 12 grade 2 ve 6 grade 3 olguda elde edilen hormon değerlerinin varikosel grade'ine

göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Her grade için elde edilen hormon değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Mililitredeki sperm sayısına göre hormon değerleri incelendiğinde (Tablo II), ileri derecede oligospermik olan hastaların FSH ve LH değerleri diğer olgulara göre yüksek bulunmuş olup bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir.

Prolaktin değerleri incelendiğinde ise, sperm sayısı ml'de 10 milyonun altındaki olgularda, sperm sayısı ml'de 20 milyonun üzerindeki olgulara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Ml'deki sperm sayısı 10 milyonun altındaki olgularda TT değerleri diğer olgulara oranla hafif düşük bulunmakla birlikte bu fark anlamlı değildir.

Serbest testosteron değerleri, sperm sayısı ml'de 10 milyonun altındaki olgularda, 20 milyonun üzerindeki olgulara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p<0.05).

TARTIŞMA

Varikoselli hastalarında normalden düşük serum testosteron düzeyleri saptayan Freire ve Nahoum, varikoselin testiküler hormon üretiminde bozulmaya yol açtığını ileri sürmüşlerdir (3). Daha sonra yürütülen çok sayıda araştırmada, varikoseli olan erkeklerin periferik venöz ve internal spermatik ven kan örneklerindeki testosteron düzeylerinin normal kişilerden farklı olmadığı gösterilmiştir (4,5,6). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar da bu bulgularla uyum içindedir. Burada konu edilen değerler total testosteron değerleri olup serbest testosteron değerleri belirtilmemiştir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların TT düzeyleri ile varikosel derecesi veya sperm yoğunluğu ile herhangi bir bağıntı saptayamamıza karşın ST düzeylerini incelediğimizde varikosel derecesi arttıkça veya sperm yoğunluğu düştükçe ST düzeylerinde bir azalma görülmektedir. Varikosel derecesi ile ST düzeyleri arasında gözlenen ters orantı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak ml'deki sperm sayısı 10 milyonun altındaki olguların ST düzeylerinin, 20 milyonun üzerindeki olgulara

Tablo 1: Varikosel Grade'ine göre hormon değerlerinin dağılımı

Grade	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/mL)	PRL (ng/ml)	TT (ng/ml)	ST (pg/ml)
1 n=25	6.89±4.52	6.56±5.99	14.17±6.48	5.17±2.07	19.69±7.30
2 n=12	7.83±4.41	5.55±4.22	12.29±7.68	5.66±4.13	18.83±6.75
3 n=6	4.71±1.95	9.23±7.56	15.66±12.60	5.46±3.28	14.16±8.66

(ortalama ± standart sapma)

Tablo 2: Sperm sayısına göre hormon değerlerinin dağılımı *

Sayı ** (x)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/mL)	PRL (ng/ml)	TT (ng/ml)	ST (pg/ml)
x<10 n=11	9.45±5.42	9.50±6.22	19.18±10.75	4.90±3.12	14.72±7.52
10<x<20 n=10	5.67±3.68	6.37±5.92	12.70±6.22	5.65±4.55	18.90±9.94
x>20 n=22	6.04±3.27	5.35±5.20	11.72±5.22	5.43±1.67	20.55±5.33

* (ortalama ± standart sapma)

** Ml'de milyon olarak

oranla istatistiki olarak düşük olduğunu saptadık ($p<0.05$). Fakat tüm olguların değerlerinin yine de normal sınırlar arasında bulunduğu görülmektedir. Varikoselli hastalarda oligospermi şiddeti arttıkça testiküler hasarın daha belirgin olmasından yola çıkarak testislerin hormon üretiminde bir hata olduğu ileri sürülebilir. Ancak yapılan diğer çalışmalarda ST düzeyleri ölçülmediğinden bu konuda bir karşılaştırma yapmak olası değildir.

Bizim serimizde grade artışına ve sperm yoğunluğunun azalmasına eşgüdüm olarak LH değerlerinde bir artış gözlenmiş fakat bu artış anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde oligospermi şiddeti arttıkça FSH değer

leri yükselmiş fakat bu artma da istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bazı çalışmalarda, serum FSH değerleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamış (4,6,7) bazı araştırmacılara göre ise kontrol grubuna oranla normalden yüksek bulunmuştur (5,8). FSH değerlerindeki bu yükselme seminifer tubüler hasarın derecesini gösteriyor olabilir. Bununla birlikte ileri derece oligospermik olgularda da normal FSH değerleri bildirilmiştir (6). Bazal FSH düzeylerindeki bu değişikliklerin nedeni halen bilinmemektedir (4).

PRL değerlerini incelediğimizde, varikosel derecesi ile PRL değerleri arasında bir bağlantı saptayamadık, ancak ml'deki sperm

sayılarına göre değerlendirdiğimizde ml'deki sperm sayısı 10 milyonun altındaki olguların PRL değerleri , 20 milyonun üzerindeki hastalara göre istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde ($p<0.05$) anlamlı bulunmuştur. Fakat değerlerin tümü yine de normal değerler arasında seyretmektedir. Çalışmamızda gözlediğimiz bir başka nokta da, PRL değerlerinin yüksek saptandığı hasta grubunda yukarıda sözünü ettiğimiz gibi aynı zamanda ST değerlerinin düşük bulunmasıdır. PRL düzeyleri ve testis fonksiyonu arasında belirgin bir bağlantı ortaya konamamış olmasına karşın, yüksek PRL düzeylerinin varlığı ile testiküler fonksiyon bozukluğunun birarada görüldüğü gösterilmiştir (4). Bulgularımız bu açıdan da literatür ile uyum içindedir.

Testiküler steroidlerin PRL dinamiğini etkilediği, primer testiküler hastalıklarda TRH testine karşı normalden yüksek oranda PRL değerleri elde edildiği rapor edilmiş, bu aşırı yanıtın normalden yüksek östrojen/testosteron oranından kaynaklandığı öne sürülmüştür (9). Normalden yüksek PRL düzeylerinin, testiküler işlev bozuklukları ile birarada görülebildiği, bu anormal işlevin PRL'nin gonadotropin sekresyonu üzerine olası etkilerinden mi yoksa testisler üzerine direk etkisinden mi kaynaklandığı sorularına henüz kesin bir yanıt verilemediği ayrıca PRL'nin testiküler steroidler üzerine ne tür bir etkide bulunduğu ve LH ile etkileşiminin ne yönde olduğu konusunun açıklık kazanmadığı bildirilmiştir (4).

Sonuç olarak , testiküler androjen üreti-

mi ile spermatogenez arasındaki ilişki ve germinal epitelin yüksek yoğunlukta testosterona mutlak bağımlılığını göz önüne aldığımızda varikoselli infertil hastaların en azından bir kısmında hormonal değişikliklerin etken olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- El-Gohary, M.A.: Boyhood varicocele: an overlooked disorder. Ann. Coll. Surg. Engl. 66: 36-38, 1984.
- 2- World Health Organisation: WHO Laboratory Manual for examination of semen and semen-cervical mucus interaction. 2nd Ed., Reprint., The Bath Press, Avon, 1990.
- 3- Freire, F.R., Nahoum, C.R.D.: Endocrine evaluation in infertile men with varicocele. Andrologia, 13: 395-397, 1989
- 4- Hudson, R.V.: The endocrinology of varicoceles. Fertil Steril; 49: 199-208, 1988.
- 5- Nagao, R.R., Plymate, S.R., Berger, R.E., Perin, E.B., Paulsen, C.A.: Comparision of gonadal function between fertile and infertile men with varicoceles. Fertil Steril; 46: 930-933, 1986.
- 6- Hudson, R.W., McKay, D.E.: The gonadotrophin response of men with varicoceles to GnRH. Fertil Steril; 33: 427-32, 1980.
- 7- Belker, A.M.: The varicocele and male infertility. Urol. Clin. North Am., 12:3-12, 1985.
- 8- Papadimas, J., Mantelenakis, S.: Hormonal profile in infertile men. Arch. Androl; 11:73-75, 1983.
- 9- Spitz, I.M.: Impaired prolactin response to TRH in isolated gonadotrophin deficiency and exaggerated response in primary testicular failure. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 48: 941-945, 1979.