

VARİKOSELLİ OLGULARDA PITUİTER VE GONADAL HORMON DÜZEYLERİ

PITUITARY AND GONADAL HORMONS LEVELS IN PATIENTS WITH VARICOCELES

EROL, D.(*), KUYUMCUOĞLU, U.(*), MATAY, E.(**), SAVCI, R.(*)

(*) Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği

(**) Mavi Hastane.. Üroloji Kliniği, Eskişehir

ÖZET

Son zamanlarda bir çok araştırma varikoselli olgularda Leydig hücrelerinin önemli bir rol aldığını ve anormal hormon düzeylerinin olduğunu göstermiştir.

Kliniğimize varikoselleri nedeniyle başvuran hastaların gonadal ve pituitier hormon düzeyleri çalışılmıştır. Bu hormonal değişiklikler ve spermatogenezis üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

SUMMARY

Many clinical trials performed recently have shown that Leydig cells has an important role in cases of varicocele and that there is an abnormal hormonal production.

Gonadal and pituitary hormonal levels are studied in patients referring to our clinic because of their varicoceles. The changes in these levels and their effects on spermatogenesis are evaluated.

GİRİŞ

Varikosel; infertilite ile birlikte en sık görülen antitedir. DUBIN ve AMELAR infertil erkeklerin % 39'unda varikosel varlığını rapor etmişlerdir (1). Varikoselli olgularda sperm sayısında ve motilitesinde değişen oranlarda azalma ve anormal formlarda artma meydana gelir.

Spermatogenezis pituitier gonadotropinler; Luteinizan hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH), testiküler androjenler ve hipotalamik pituitier gonadal akstaki hormonal değişmelerin kontrolü altındadır. Varikosel sonuçta Leydig hücrelerini, Leydig hücreleri tarafından yapılan steroid hormonlarının sekresyonunu ve spermatogenezisi etkiler. Steroid hormonların sekresyonunda oluşan değişiklikler, varikoselle birlikte bulunan subfertilitede rol oynayabilir (2).

Biz bu makalemizde kliniğimize takip edilen 30 varikosel olgusu ile 10 kontrol olgusunda araştırdığımız spermatik ve kubital ven FSH, LH, östradiol ve testosteron değerlerini sperm parametreleri ile karşılaştırmalı olarak sunmak istiyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

10 Haziran 1986 ile 20 Mart 1988 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 17-39 yaşları arasındaki infertil, varikosel tanısı almış ve daha önce tedavi görmemiş 30 olgu ile, 18-46 yaşları arasında infertilite sorunu bulunmayan, klinik muayene ve Doppler ultrasonik steteskopu ile varikoseli olmadığı kanıtlanan, dokuzunun üriner sistem taş, birinin atrofik böbrek hastalığı dışında sistemik ve endokrinolojik bozukluğu olmayan 10 olgu kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışma grubu; ortalama 42 ay süreli evliliğe rağmen çocuğu olmayan ve varikoseli saptanan bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubu çalışma grubuna giren olgulara benzer yaş grubunda, hepsi fertil kişiler arasından seçilmiştir. Her iki gruba giren olgularda önce klinik muayene ile her iki spermatik kord varikosel yönünden değerlendirilmiştir.

Doppler ultrasonik steteskopu kullanılarak olguların muayenesi yapılmış, kontrol grubunda yer alan olgularda varikosel olmadığı kanıtlanmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tümüne en son ejakülasyondan 4-5 gün sonra olmak üzere spermioqram yaptırılmış, birden fazla spermioqramı olanların ortalaması esas olarak alınmıştır.

Çalışma ve kontrol grubuna giren olgulardan kan örnekleri ameliyat öncesi kubital venden alındı. İnfertil gruptaki tüm olgulara genel anestezi altında IVANISSEVICH metodu uygulanarak yüksek ven ligasyonu yapıldı. Ameliyat sırasında kan örnekleri bir polietilen kateter ile spina iliaca anterior superior hizasından sperma-

tik vene girilerek ve kateter yukarıya doğru 10 cm. sokularak 4-6 cc olarak alındı. Kontrol grubundaki olgulardan 6'sı böbrek taşı, 3'ü ureter taşı, 1'i atrofik böbrek nedeniyle gene anestezi altında opere edildi. Ameliyat sırasında kan örneklerinin spermatik venden infertil gruptakilerle aynı hizadan alınmasına özen gösterildi. Alınan örneklerin serumlarında FSH, LH, testosteron ve östradiol düzeyleri radioimmunassay yöntemiy-le saptandı. Tüm verilerin istatistiki analizleri "Student T" testiyle yapıldı.

BULGULAR

17-39 yaşları arasındaki infertil ve varikoseli mevcut 30 erkek olgunun ortalama yaşı 27.1 idi. Klinik muayene ve Doppler steteskopu ile yapılan muayenede çalışma grubundaki 30 olgudan 24'ünde bilateral, 6 olguda unilateral sol varikosel saptamıştır. Bilateral varikosel oranının yüksek saptanması subklinik varikoselin tanısında Doppler ultrasonik steteskopunun kullanılması ve bu yöntemin subklinik varikoselin tanısında hassas bir yöntem olmasından kaynaklanmaktadır. 18-46 yaşları arasındaki 10 olguluk kontrol grubunun ortalama yaşı 34.1 idi. Bu gruptaki 10 olguda her iki muayene ile de varikoselin olmadığı belirlenmiştir.

İnfertil grubun % 73.3'ünün, kontrol grubunun % 100'ünün evli olduğu saptanmıştır.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların 1 ml. semendeki sperm sayılarının karşılaştırılmasında kontrol grubundaki sperm sayısı çalışma grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (P < 0.0001)

Olgu gruplarının sperm motilitesi yönünden karşılaştırılmasında kontrol grubunda sperm motilitesi, çalışma grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışma grubu olgularının periferik ven FSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (P < 0.002) (Tablo 1)

Çalışma grubu olgularının spermatik ven FSH düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (P < 0.01). (Tablo 2).

Periferik ven LH düzeyi çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bu-

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----|---------------|---------------|
| n | 30 | 10 |
| x | 6.2 | 2.43 |
| SdS | 5.16 | 1.63 |
| t | 2.2557574 | |
| P | 0.02 (S) | |

Tablo 1: Çalışma ve kontrol gruplarının periferik ven FSH düzeyleri arasındaki farkın anlamlılığı.

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----|---------------|---------------|
| n | 30 | 10 |
| x | 9.347 | 2.535 |
| SdS | 5.166 | 1.33 |
| t | 4.09187371 | |
| P | 0.01 (S) | |

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların spermatik ven FSH düzeyleri arasındaki farkın anlamlılığı.

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----|---------------|---------------|
| n | 30 | 10 |
| x | 8 | 2.97 |
| SdS | 5.05 | 1.04 |
| t | 3.102134 | |
| P | 0.005 (S) | |

Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarının periferik ven LH düzeyleri arasındaki farkın anlamlılığı.

lunmuştur. (P < 0,005) (Tablo 3). Spermatik ven LH düzeyi çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (P < 0,001) (Tablo 4).

Her iki grubun periferik ven östradiol düzeylerinin karşılaştırılmasında çalışma grubundaki olguların östradiol düzeyleri kontrol grubundaki olguların düzeylerine göre yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark sınırdan anlamlılık göstermiştir. (P ≤ 0.05)

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----|---------------|---------------|
| n | 30 | 10 |
| x | 9.803 | 3.18 |
| SdS | 2.568 | 1.66 |
| t | 7.6068622775 | |
| P | 0.001 (S) | |

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarının spermatik ven LH düzeyleri arasındaki farkın anlamlılığı.

Çalışma ve kontrol gruplarının spermatik ven östradiol düzeylerinin karşılaştırılmasında çalışma grubundaki olguların spermatik ven östradiol düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($P < 0.05$) (Tablo 5).

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----|---------------|---------------|
| n | 30 | 10 |
| x | 51.1 | 25.45 |
| SdS | 34.78 | 18.66 |
| t | 2.2151395 | |
| P | 0.05 (S) | |

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının spermatik ven östradiol düzeyleri arasındaki farkın anlamlılığı.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların periferik ven testosteron düzeylerinin karşılaştırılmasında çalışma grubundaki olguların testosteron düzeyinin düşüklüğü sınırdan anlamlılık göstermiştir. ($P \leq 0.05$) (Tablo 6)

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----|---------------|---------------|
| n | 30 | 10 |
| x | 6.63 | 7.3 |
| SdS | 1.74 | 1.33 |
| t | 1.101267497 | |
| P | 0.05 (S) | |

Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarının periferik ven testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Olguların spermatik ven testosteron düzeylerinin karşılaştırılmasında kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda spermatik ven testosteron düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($P < 0.01$) (Tablo 7).

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----|---------------|---------------|
| n | 27 | 10 |
| x | 7.13 | 9.4 |
| SdS | 2.23 | 2.01 |
| t | 2.8186229 | |
| P | 0.01 (S) | |

Tablo 7: Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların spermatik ven testosteron düzeyleri arasındaki farkın anlamlılığı.

Çalışma grubundaki olguların periferik ve spermatik ven FSH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.05$) LH düzeyleri arasındaki istatistiksel farklılık anlamlı olarak saptanmamıştır. ($P > 0.2$) Östradiol düzeylerinin karşılaştırılmasında; periferik ven östradiol düzeylerine karşılık spermatik ven östradiol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($P < 0.005$) Testosteron düzeylerinin karşılaştırılmasında ise; spermatik ven testosteron düzeyleri yüksek bulunmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.2$)

1 ml. semedeki sperm sayısı 10 milyon altında ve üzerinde bulunan olguların sperm motilitesi yönünden karşılaştırılmasında sperm sayısı 10 milyonun altındaki olgu grubunda sperm motilitesinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P < 0.005$) Olguların normal sperm yüzdesi bakımından karşılaştırılmasında ise aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.5$).

1 ml. semedeki sperm sayısı 10 milyon/ml.'nin altında ve üzerinde bulunan olguların periferik ven FSH ve LH düzeyleri yönünden karşılaştırılmasında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.05$), ($P > 0.5$) Östradiol ve testosteron düzeylerinin

karşılaştırılmasında da, aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.2$), ($P > 0.5$).

1 ml. semendeki sperm sayısı 10 milyonun altında ve üzerinde bulunan olguların spermatik ven FSH düzeylerinin karşılaştırılmasında spermatik ven FSH düzeyleri yüksek bulunmuştur. İstatistiksel farklılık anlamlıdır. ($P < 0.001$) Spermatik ven LH düzeylerinin karşılaştırılmasında spermatik ven LH düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($P < 0.005$)

1 ml. semendeki sperm sayısı 10 milyonun altında ve üzerinde bulunan olguların spermatik ve östradiol düzeylerinin karşılaştırılmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.2$) Olguların spermatik ven testosteron düzeylerinin karşılaştırılmasında ise, spermatik ven testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($P < 0.005$)

TARTIŞMA

Varikoselin infertilitede etken olabileceği 1880'lerde BARFIELD tarafından düşünülmüş olmasına rağmen patafizyolojik mekanizması henüz belirgin olarak açıklığa kavuşmuş değildir.

Varikosel - infertilite ilişkisi üzerine bir çok teori ileri sürülmüştür. Son araştırmalar, spermatogenezin pituitar gonadotropinler, testiküler androjenler ve hipotalamik - pituitar gonadal aksdaki hormonal değişimlerin kontrolü altında olduğunu vurgulayarak, varikoselin Leydig hücrelerini, Leydig hücreleri tarafından yapılan steroid hormonlarının sekresyonunu etkileyerek spermatogenezde oluşturduğu değişiklik sonucunda infertilitede rol oynadığı belirtilmiştir. (3)

Olgu gruplarında yaptığımız çalışmalarda kontrol grubuna karşılık çalışma grubunda sperm sayısı anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($P < 0.001$) Sperm motilitesi ve normal sperm yüzdesini gözleyen çalışmalarda da benzer sonuç elde edilmiştir. 1965 yılında NAC LEOD'un "STRESS PATTERNI"ni tanımlamasından sonra birçok araştırmacı tarafından varikoseli olan olgularda azalmış sperm sayısı ve motilitesi azlığı % 25 ile % 50'ye varan oranlarda belirlenmiştir. (2-4)

Çalışma ve kontrol gruplarının periferik ven testosteron düzeylerinin karşılaştırılmasında kontrol grubuna karşılık varikoselli olgu grubunda testosteron düzeyinin azlığı istatistiksel anlamlılık sınırında saptanmıştır. ($P \leq 0.05$) Spermatik ven testosteron değerlerinin karşılaştırılmasında kontrol grubuna göre varikoselli olgu grubunda düzey anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($P < 0.01$) 1978 yılında VERTOPPEN ve STEENO varikoselli olgular üzerinde yaptıkları çalışmalarda periferik ve spermatik ven kanında düşük testosteron seviyeleri saptayarak, bunun bu olgularda bozulmuş Leydig hücre fonksiyonu sonucu olduğunu vurgulamışlardır (5). 51981 yılında OLIVIER ve arkadaşları 1982 yılında PUJOL ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda aynı sonucu elde etmişlerdir. (6-7) Diğer taraftan 1975 yılında SWERDLOFF ve WALSH ve başka bazı yazarlar varikoselli olgularda periferik ve spermatik ven kanında serum testosteron düzeylerinde azalma saptayamamışlardır (6).

1978 yılında RODRIGUEZ - RIGAU ve arkadaşları varikoselli olgular üzerinde yaptıkları çalışmalarda artmış serum FSH, LH ve azalmış testosteron düzeyleri tespit etmişlerdir. Bu sonucu oligozoospermideki hormonal paterne benzeterek, bunu bozulmuş Leydig hücre fonksiyonu ve semendeki azalmış spermatozoa sayısına karşılık kompensatuar bir mekanizma olarak nitelendirmişlerdir (6).

1985 yılında ANDO ve arkadaşları tarafından varikoselli olgularda spermatik ven kanında testosteron ve prekürsörlerin analizi yapılarak normal olgularla karşılaştırıldığında bunlarda testosteron düzeyi düşük bulunmuştur. Bu çalışmada varikoselli olgularda testosteron düşüklüğünün yaşla beraber negatif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Olguların 15 - 30 ve 30-45 yaş olarak gruplandırdıklarında, bütün olgularda testosteron seviyelerinde belirgin bir azalma tespit edilmekle beraber en düşük testosteron seviyeleri yaşlı varikoselli olgularda belirlenmiştir. Varikoselli olgulardaki düşük testosteron seviyelerinin 1. derecede, testosteron biosentezinde rol oynayan 17-20 lyase enzimi yetersizliğine ve 2. derecede hasta yaşlandıkça artan 17 alfa-hidroksilaz enzimi aktivitesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. (8) Bu araştırmacılar varikoselli olgularda spermatik vende spontan olarak oluşan

hemodinamik değişiklikler sonucu venöz kan akımındaki azalmaya bağlı olarak oksijen sağlanmasında yetersizlik oluştuğunu belirtmişlerdir. Bu durumda meydana gelen oksijen basıncı düşüklüğünün bu iki enzimatik aktivitenin bozulmasına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Oksijen sağlanmasındaki bu azalmanın lokal vaskülarizasyonda yaptığı bu değişimin yaşı kişilerin testislerinde bozukluğu açıklayabileceği öne sürülmüştür. 1975 yılında COMHAIRE ve VERMEULEN 33 varikoselli olgu üzerinde yaptıkları çalışmada 10 olguda azalmış testosteron seviyeleri ile beraber seksüel bozukluk rapor etmişlerdir. 1982 yılında varikoselli olgular üzerinde yapılan bir çalışmada Leydig hücre sayısı ile testosteron ve östradiol seviyeleri arasında majör bir ilişki bulunmuş; artmış Leydig hücre sayısı gösteren 11 olgudan 9'unda azalmış testosteron ve artmış östradiol seviyesi rapor edilmiştir (7). Çalışmamızda kontrol grubuna göre varikoselli olgu grubunda periferik ve spermatik ven FSH ve LH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Her iki grubun spermatik ven östradiol düzeylerinin karşılaştırılmasında çalışma grubundaki olguların östradiol düzeyleri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($P < 0.05$)

1986 yılında yapılan bir çalışmada ortalama testosteron düzeyi HCG stimülasyonu sonrası in-sanda % 50 oranında yükselirken, Rhesus maymunu gibi deney hayvanlarında 3 - 10 katlık artışlar gözlenmiştir. İnsan testisinde daha az LH reseptörü oluşu ve varikoselli olgularda belirgin LH artışına rağmen mikrozomal steroidogenetik enzimlerin pregnenolon ile daha az desteklenişinin testosteron azlığında rol oynayabileceği öne sürülmüştür. (9)

1 ml. semendeki sperm sayısı 10 milyonun altında ve üzerinde bulunan olguların spermatik ven FSH düzeylerinin değerlendirilmesinde; sperm sayısı 10 milyonun altında bulunan olguların spermatik ven FSH düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($P < 0.001$) Olguların spermatik ven LH düzeylerinin karşılaştırılmasında; 1ml. semendeki sperm sayısı 10 milyonun altında bulunan olguların spermatik ven LH düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

($P < 0.005$) Sperm sayısının ileri derecede azalmasıyla serum FSH ve LH düzeyleri arasında ilişki bir çok yazar tarafından çalışmalarında kurulamamıştır. Bu konuda bulduğumuz sonuçta benzer bir ilişkiyi 1981 yılın FREIRE ve NAHOUM 1 ml. semendeki sperm sayısı ile FSH, LH düzeyleri arasında tespit etmiştir. (10)

1 ml. semendeki sperm sayısı 10 milyonun altında ve üzerinde bulunan olguların periferik ve spermatik ven östradiol ve periferik ven testosteron düzeylerinin karşılaştırılmasında aradaki farklar anlamlı bulunmamıştır. Bu durum klasik literatürle uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda 1 ml. semendeki sperm sayısı 10 milyonun altında bulunan olguların spermatik ven testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($P > 0.005$). Bu konuda yapılan çalışmalarda benzer ilişki gösterilememiştir. Bu durum ileri derecede oligospermik olgularda Leydig hücrelerindeki patolijinin daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda 1 ml. semendeki sperm sayısı 10 milyonun altında bulunan olguların spermatik ven FSH ve LH düzeyleri sperm sayısı 10 milyon/ml.'nin üzerinde bulunan olgulardaki değerlerden daha yüksek saptanırken, spermatik ven testosteron düzeyleri ise bu olgularda daha düşük belirlenmiştir. Bu durum; varikoselli olgularda hormonal değişikliklerin olduğunu açık bir şekilde vurgulanmasının yanında, sperm sayısının sperm sayısının azalmasıyla kompensatuar mekanizmanın daha etkin oluştuğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kay, R., Alexander, N.J., Baugham, W.L.: Induced Varicoceles in Rhesus Monkeys. *Fertility and Sterility.*, 31(2): 195-199, 1979.
2. Swerdloff, R.S., Walsh, P.C.: Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertility and Sterility.*, 26(10): 1006-1012, 1975.
3. Scholler, R., Nahoul, K., Castanier, M., Rotman, J., Salabaroux, J.: Testicular secretion of conjugated and unconjugated steroids in normal adults and in patients with varicocele. *J. Steroid Biochem.*, 20:203, 1984.
4. Comhaire, F., Vermeulen, A.: Varicocele Sterility: Cortisol and Catecholamines. *Fertility and Sterility.*, 25:88, 1974.

5. **Verstoppen, G.R., Steeno, O.P.:** Varicocele and the pathogenesis of the associated subfertility. *Andor*: 10:85-102, 1978.
6. **Bablok, L., Janczewski, Z., Czaplicki, M.:** Testosterone, FSH and LH in Human Spermatic and Cubital Venous plasma in Varicocele Patients *Andrologia.*, 17(4): 346-351, 1985.
7. **Pujol, A., Tolra, J.R., Navarro, M.A., Bonnin, R., Sirvent, J.J., Pladellorens M., Bernat, R.:** The Hormonal Pattern in Varicocele and it's relationship with the findings of testicular biopsy. Preliminary Results. *Br. J. of Urol.*, 54:300-304, 1982.
8. **Ando, S., Giacchetto, C., Golpi, G.M., Beraldi, E., Panno, M.L., Sposato, G.:** Testosterone precursore in spermatic venous blood of normal men and varicocele patients. *Acta Endocrinologica.*, 108:277-283, 1985.
9. **Winters, S.J., Troen, P.:** Testosterone and Estradiol are Cosecreted episodically by the human testis. *J.Clin. Invest.*, 78(4): 870-873, 1986.
10. **Freire, F.R., Nanoum, C.R.D.:** Endocrine evaluation in infertilemen with varicocele. *Andrologia.*, 13:395-404, 1981.