

VARİKOSELLİ İNFERTİL HASTALARDA SPERMATİK VEN VE PERİFERİK VEN SEROTONİN DÜZEYLERİ

PERIPHERIC VEIN AND SPERMATIC VEIN SEROTONIN LEVELS IN INFERTILE PATIENTS WITH VARICOCELE

ODABAŞ, Ö., EROL, D., GERMİYANOĞLU, C., KURT, Ü.

Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Varikosel, erkek infertilite nedenlerinin en sık karşılaşılanlarından birisidir. Bu hastalığın spermatogenez üzerine olumsuz etkilerini açıklamaya çalışan teorilerden birisi de, spermatik vende artmış toksik aminlerdir. Spermatogenez için toksik bir amin kabul edilen serotoninin spermatik ve periferik ven düzeyleri, 20 infertil ve 10 fertil hastada ölçülmüştür. Ölçüm için, halen araştırma amacıyla üretilen "125 Iodine Serotonin RIA" kiti kullanılmıştır. İnfertil hastaların spermatik ven serotonin düzeyi, fertil hastalarinkine oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Periferik ven serotonin düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, infertil hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, varikoselde spermatogenez olumsuz etkileyen toksik aminlerden birisinin serotonin olabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

Varicocele is one of the most common reasons of male infertility. One of the theories trying to explain the negative effect of this disease on spermatogenesis is the increased toxic amines in the spermatik vein. Spermatik and peripheric vein levels of serotonin, which is accepted as a toxic amin for spermatogenesis is measured in 20 infertile an 10 fertile patients. For this measurement, 125 Iodine Serotonin RIA kit is used which is still produced for research purpose.

Serotonin level, in the spermatik vein of the infertile patients were found to be significantly high when compared to those from the fertile patients. Serotonin level in the peripheric vein was found to be higher in the infertile patients, but this was not statistically significant.

The results obtained suggest that serotonin may be one of the toxic amines inhibiting the spermatogenesis in varicocele.

GİRİŞ

Geçmişte olduğu gibi günümüzde de, çocuk sahibi olamama ailelerin mutluluğunu etkileyen önemli bir nedendir. Tarihsel süreç içerisinde bu durumdan kadınlar daha fazla sorumlu tutulmuşsa da, artık azımsanmayacak boyutları ile erkek infertilitesi de gündeme gelmiştir.

Erkeklerde infertilite nedeni olabilecek birçok etken bulunmasına karşın, çözümlenebileceklerin sayısı sınırlıdır. Bu nedenle çalışmalar daha çok belirli nedenler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Varikosel de bunlardan birisidir.

Varikoselin spermatogenez üzerine olumsuz etkisi ve sol internal spermatik vendeki artmış toksik aminlerle ilişkisi özellikle 1980 yılından bu yana güncel hale gelmiştir. Serotonin de spermatogenez için toksik bir amin olarak kabul edilir⁽¹⁾.

D-Serotonin ilk kez 1937 yılında Erpamer tarafından, barsaktan izole edilmiş ve düz kası stimüle ettiği gösterilmiştir⁽²⁾. İncebarsak ve vücuttaki diğer kromaffin dokularda, beyinde ve testislerde yüksek oranda bulunan serotonin, triptofanın dekarboksilasyonu ve hidrosilasyonu ile oluşur. % 90'ı idrardan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) olarak ekskrete edilir^(3,4).

Serotonin vasküler yatağı etkileyerek testis üzerine iskemik etkiler yapar. Bunun dışında sperm motilitesini azalttığı da bilinmektedir. Deneysel bir çalışmada serotoninin, spermatik ven testosteron düzeyine etki etmeksizin periferik ven testosteron düzeylerinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir⁽⁵⁾.

Bu çalışmada, varikoselli infertil hastalarla, fertil kontrol grubunun periferik ve sol spermatik ven serotonin, testosteron ve FSH düzeyleri karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 1990 yılı Haziran ve Aralık ayları arasında, 20 varikoselli infertil ve 10 fertil hasta olmak üzere, toplam 30 hasta değerlendirilerek yapılmıştır. İnfertil grubu, yaş ortalaması 25.75 olan ve en azı 24 ay, ortalama 45 ay süreli evliliğe rağmen çocuğu olmayan varikoselli 20 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu ise yaş ortalaması 26.1 olan ve 5'i ağırlı klinik varikosel, diğer 5'i sol üriner taş hastalığı nedeni ile opere edilen hastaları kapsamaktadır. Varikoselli olgularda tanı fizik inceleme ile konulmuş ve tanı Doppler stetoskop kullanılarak doğrulanmıştır. Kontrol grubu için tek spermogram yeterli görülürken, infertil grupta olanlardan birden fazla spermogram istenmiş ve bunların ortalaması değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar fertilitelerini kanıtlamış ve spermogramları normal dışı değerler vermeyen hastalardan seçilmiştir.

Tüm hastalardan operasyon sırasında spermatik venden ve eşzamanlı olarak periferik venden kan alınmış ve serumda testosteron, FSH ve serotonin düzeyleri saptanmıştır. Tüm ölçümler RIA yöntemi ile yapılmış olup, serotonin için halen sadece araştırma amacıyla üretilen 125-Iodine Serotonin kiti kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, Student t testi, Paired t testi ve korelasyon analizi yöntemleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm: hastalardan eşzamanlı olarak alınan periferik ve spermatik ven kan örneklerinde serum testosteron, FSH ve serotonin düzeyleri ölçülmüştür.

İnfertil gruba ait periferik ve spermatik ven testosteron, FSH ve serotonin düzeylerinin ortala-

maları tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun değerleri ise tablo 2'de özetlenmiştir. Serotoninin spermatik ven düzeyi infertil hastalarda 246.75 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu değer çalışmamızda bulunan en yüksek serotonin ortalamasıdır. En düşük serotonin ortalaması ise 194.0 ile kontrol grubunun spermatik ven değerlerinden elde edilmiştir.

FSH değerleri genellikle birbirine yakın seyretmiş ve en yüksek değerler infertil hastaların periferik ven örneklerinden saptanmıştır (Grafik 1).

Testosteron ortalamaları değerlendirildiğinde; en düşük değer 6.06 ng/ml ile infertil hastaların periferik venine ait iken, yine infertil hastalarda spermatik vende 19.57 ng/ml ile en yüksek testosteron miktarı saptanmıştır.

Grupların serotonin değerleri spermatik ve periferik ven arasında karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Aynı şekilde her iki grubun spermatik ve periferik ven FSH değerleri arasında da anlamlı farklılık bulunamamıştır $p>0.05$. Ancak iki grubunda spermatik ven testosteron değerleri periferik ven değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Grupların spermatik ve periferik ven FSH, testosteron ve serotonin değerleri arasında korelasyon araştırılmış, ancak böyle bir korelasyonun olmadığı belirlenmiştir ($p<0.05$).

Spermatik ven serotonin ortalamaları karşılaştırıldığında; serotonin miktarının infertil hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 3). Periferik ven ortalaması da infertil hastalarda yüksek bulunmuştur, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir ($p>0.05$) (Tablo 4). Grafik 2'de ortalama serotonin düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

İnfertil hastalarla kontrol grubunun FSH ve testosteron değerleri, hem spermatik, hem de periferik ven için karşılaştırılmış, ancak hiçbir karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 1. İnfertil grubuna ait FSH, testosteron ve serotonin ortalama değerleri

Tablo 2. Kontrol grubuna ait FSH, testosteron ve serotonin ortalama değerleri

	FSH		
	FSH		
	3.37		
	3.93		
Periferik ven	3.80		
Periferik ven	3.84		

Spermatik ven Testosteron
Spermatik ven Testosteron

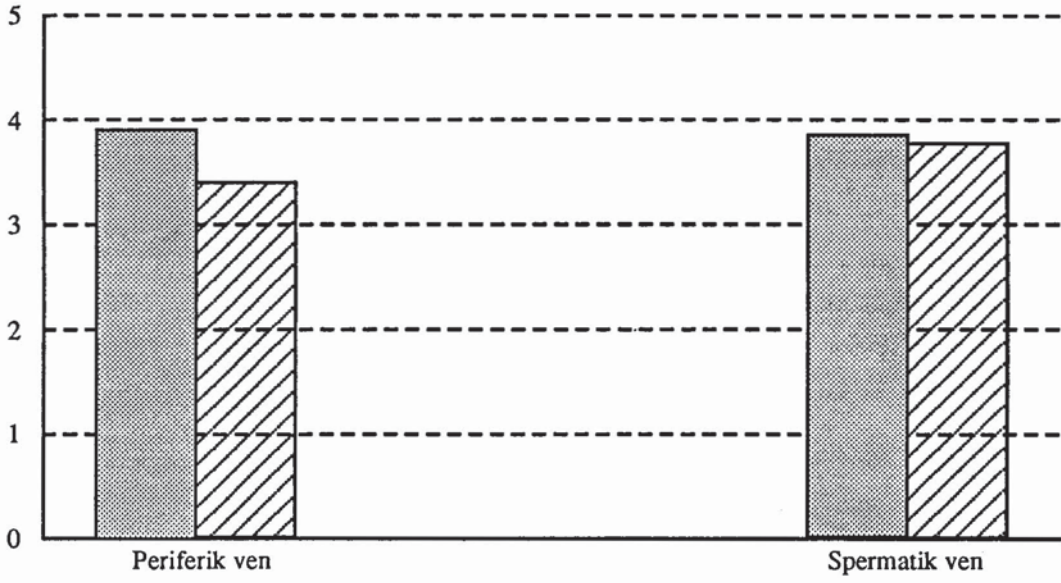
Tablo 3. İnfertil ve kontrol grubu spermatik ven serotonin değerlerinin karşılaştırılması

t: 2.04	13.81	213.5
p < 0.05	Spermatik ven serotonin düzeyleri	Kontrol grubu
	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Çalışılan serum sayısı	20	10
Minimum değer	150	140
Maksimum değer	450	230
Ortalama değer	246.75	194
Standart sapma	77.464	35.962

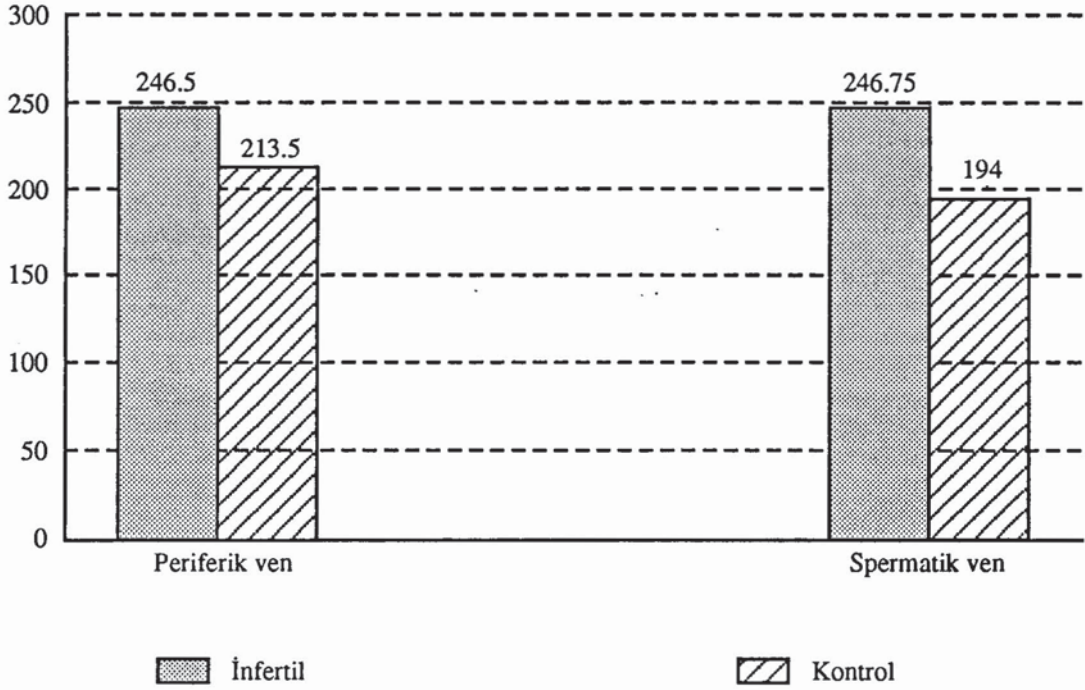
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubu periferik ven serotonin değerlerinin karşılaştırılması

t: 1.99	Periferik ven serotonin düzeyleri	
p > 0.05	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Çalışılan serum sayısı	20	10
Minimum değer	155	135
Maksimum değer	350	250
Ortalama değer	246.50	213.50
Standart sapma	47.353	33.669

Grafik I. Olguların FSH düzeyleri



Grafik II. Olguların serotonin düzeyleri



TARTIŞMA

İnfertilite nedeni olarak varikoselin, düzeltilmesi gereken bir sorun olduğunun Tullock tarafından ilk kez rapor edilmesinden bu yana⁽⁶⁾, infertilite ve varikosel arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. aralarındaki önemli klinik korelasyona karşın, varikoselle infertilite arasındaki etyolojik bağlantı açık değildir. Ancak spermatogenez bozan maddelerin spermatik vendeki retrograd akımı ve testise etki etmesi hipotezi giderek artan bir destek bulmaktadır⁽⁷⁾. Bu maddelerden biri de serotonindir.

Serotoninin testisler üzerindeki bozucu etkisi ve köpeklerde sol renal veni bağlayıp varikosel oluşturulduktan sonra, sol internal spermatik vende serotonin artmış bulunması, araştırmacıları insan çalışmalarına yöneltmiştir. Dolaşımdaki serotonin miktarının göstergesi olan idrar serotonini ve 5-hidroksi indol asetik asit artışıyla infertilite arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır^(3, 8, 9, 10). Periferik ven serotonin düzeyi artmış hastalarda sperm sayısı ve motilitesinde azalma saptanmıştır⁽¹⁾. Serotonin düzeyi ile immatür sperm yüzdesi arasında doğru orantı gösterilmiştir. İmmatür spermlerin prematür atılımları, serotoninin vazoaaktif etkisiyle açıklanmaya çalışılmaktadır⁽⁸⁾.

Çalışmamızda infertil grubun spermatik ven serotonin düzeyleri ortalaması, fertil grubun ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer olarak, Anthony ve arkadaşları varikosel oluşturulmuş köpekler ve infertil varikoselli hastalarda yaptıkları çalışmalarda, spermatik ven serotonin düzeyi artışının, spermogramda stress paterni ile birlikte bulunduğunu rapor etmişlerdir⁽⁹⁾.

Gonzales ve arkadaşları infertil hastaların periferik ven serotonin düzeyi yükseldikçe, sperm sayısı ve motilitesinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir⁽¹⁾. Bizim çalışmamızda infertil hastaların periferik ven serotonin seviyeleri, fertil gruba göre anlamlı farklılık göstermedi, ancak yine de daha yüksek bulundu. Bizim olgularımızın spermogramları çok kötü değildi ve hiç azospermik hasta yoktu. Belki bu özellikten dolayı fark önemsiz boyutlarda oluşmuştur. Çalışmamızda spermatik venle periferik ven serotonin düzeyleri arasında fark bulunamaması Ergen'in sonuçları ile uyum göstermemektedir. Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada, 42 varikoselli hasta değerlendirilmiş ve serotonin seviyesi periferik vende yüksek olanların spermogramları daha iyi olarak değerlendirilmiştir^(6, 11). Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan hastaların serotonin seviyeleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında, her iki ven bazında, varikoselliler ile diğerleri arasında farklılık saptanamamıştır.

Literatür bulguları ve bizim bulgularımıza göre, her varikoselli hastada spermatik ven serotonin düzeyinin yükselmediği, ancak spermogramlarında stress paterni bulunan varikoselli olguların, spermatik ven serotonin seviyelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu da bize göre serotoninin spermatogenez üzerine olumsuz etkisini göstermektedir.

Serotoninin spermatogenez üzerine olan etkilerinin mekanizmasını ve endokrin fonksiyonlarla olan ilişkisinin tam olarak belirlenebilmesi için hiç kuşkusuz ileri çalışmalar gerekmektedir. Ancak şimdiden, özellikle stress paterni gösteren varikoselli olgularda olmak üzere, serotonin antagonistlerinin tedavinin medikal yönüne yeni bir boyut kazandıracığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- **Gonzales, G.F., Garcia-Hjarles, M.A., Napuri, R., Co-yatupa, J., Guerra-Garcia, R.:** Blood serotonin levels and male infertility. *Arch. Androl.*, 22: 85, 1989.
- 2- **Kandemir, İ.:** *Farmakoloji. Ayyıldız yayınları, Ankara, 282, 1975.*
- 3- **Segal, S., Sadovsky, P., Palti, Z., Pfeifer, Y., Polishuk, W.Z.:** Serotonin and 5-hydroxyindol acetic acid in fertile and subfertile man. *Fertil. Steri.* 26: 314, 1975.
- 4) **Martin, D.W., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Granner, D.K.:** *Harper's Review of Biochemistry, 2th Ed. Middle East Edition, 1985.*
- 5) **Liu, C.C., Kinson, G.A.:** Testicular gamotogenic and endocrine responses to melatonin and serotonin peripherally administered to mature rats. *Contraception* 7: 153, 1973.
- 6) **Tulloch, W.S.:** Consideration of zterility. *Edinburg Med. J.*, 59: 29, 1952.
- 7) **Charny, C.W.:** Effect of varicocele on fertility. *Fertil. Steril.*, 13: 47,, 1962.
- 8) **Caldamone, A.A., Al-Juburi and Cocett, A.T.K.:** Varicocele: Elevated serotonin and infertility. *J. Urol.*, 123: 683, 1980.
- 9) **Urry, R.L. and Cockett, A.T.K.:** Elevated urinary levels of 5-hydroxyindole acetic acid and its relationship among levels of plasma FSH, testosterone and testicular pathology in patients with severe oligospermia and/or azoospermia. *J. Urol.* 118: 591, 1977.
- 10) **Urry, R.L., Dougherty, K.A. and Cockett, A.T.K.:** Correlation between FSH, LH, testosterone, 5-hydroxyindole acetic acid with sperm cell concentration. *J. Urol.*, 116: 322, 1976.
- 11) **Ergen, A.:** Varikoselli infertil hastalarda sol internal spermatic ven ve periferik ven serotonin düzeyleri. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniv. Tıp. Fak. Üroloji A.B.D., Ankara, 1983.