

Varikoselde Adrenal ve Renal Metabolitlerin Testis Isısı ve Morfolojisi Üzerine Etkileri

Dr. Zafer AYBEK¹, Dr. Neşe ÇALLI², Dr. Ender DÜZCAN²,

Dr. Hatice BAYRAMOĞLU², Dr. Tarık YONGUÇ²

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji¹ ve Patoloji² Anabilim Dalı, DENİZLİ

✓ Varikoselde testiküler disfonksiyonun sebebi olarak çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı renal ve adrenal metabolitlerin internal spermatik ven yolu ile testiste morfolojik değişikliklere yol açtığı hipotezini araştırmaktır.

Bu çalışma, kontrol (Sham) (Grup I, n: 5), deneysel olarak oluşturulmuş sol varikosel (Grup II, n: 7) ve deneysel sol varikosel + adenalektomi + nefrektomi (Grup III, n: 9) uygulanan toplam 21 on haftalık ratları içeren 3 grupta planlandı. Operasyondan 10 hafta sonra her bir ratın vezikula seminalis, epididim, testis ağırlıkları ve intratestiküler, intraperitoneal ısıları ölçüldü. Ayrıca epididimal sperm aspirasyonu yapıldı ve histolojik inceleme için testis biyopsileri alındı.

Intraabdominal ve intratestiküler ısılar arasındaki farklar (delta T) grup II ve III ile I arasında anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0.05$). Histolojik incelemede germ hücre deskuamasyonu grup II'de 5 (%71.4), grup III'de 1 (%11.1) ratta tespit edildi. Ayrıca Leydig hücre değişiklikleri grup II ve III de daha belirgindi.

Çalışmamızın sonuçları, varikoselde testis dokusundaki morfolojik değişimde artmış intratestiküler ısı artışı sorumlu olsa bile bu prosese adrenal ve renal faktörlerin de katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Varikosel, ısı, testis histolojisi, ve renal metabolitler

✓ Effects of Adrenal and Renal Metabolites on Testicular Temperature and Morphology in Varicocele

The aim of this study was to research for the validity of the hypothesis, which claims that the reflux of renal and adrenal metabolites by internal spermatic vein through testis causes morphological changes.

The study was planned for three groups as sham (Group I, n: 5), experimentally induced left varicocele (Group II, n: 7), experimentally induced left varicocele + left adrenalectomy + left nephrectomy (Group III, n:9), containing 21 adolescent rats, totally. Ten weeks after the operation the weights of vesicula seminalis, epididym, testis and intratesticular-intraperitoneal temperatures of each rat were measured. Additionally epididimal sperm aspiration was performed and testicular biopsy specimens were obtained for histological examination.

The differences between intraabdominal and intratesticular temperatures (delta T) were statistically significant between the groups II-III and I ($p < 0.05$). Histological examination showed that the germ cell desquamation was present in 5 (71.4%) and 1 (11.1%) of the rats in-groups II and III, respectively. Also, Leydig cell changes were more prominent in groups II and III than group I.

The results of our study have shown that although elevated intratesticular temperature was responsible for the morphological alteration of testicular tissue in varicocele, some adrenal and/or renal factors also contribute to this process.

Key words: Varicocele, temperature, testicular histology, and adrenal metabolites

GİRİŞ

Varikozel spermatik kord içerisinde pampiniform pleksusun anormal dilatasyonudur^(1,2). Total erkek popülasyonunun %15 ve anormal sperm parametreleri olan erkeklerin %19-41'inin varikozeli olduğu tahmin edilir⁽²⁾. Testiküler disfonksiyonun sebebi olarak uzun zamandır bilinmesine karşın patogenezi tam bilinmemektedir. Kanın göllenmesi sonucu oluşan hipoksinin spermatogenezi etkilemesi, hipotalamo-hipofizer-gonodal aksdaki değişiklikler, immunolojik reaksiyonlar, testiküler arteriyel kan akımı artışının neden olduğu intratestiküler ısı artışı, renal arter ve spermatik ven yolu ile adrenal renal metabolitlerin reflüsü gibi çeşitli etiyolojik faktörler varikozelde testiküler disfonksiyonu açıklamak için öne sürülmüştür⁽¹⁻⁶⁾. Varikozelin neden olduğu infertilitenin patogenezi hala bilinmemesine karşın ABD de yılda 20000 erkek hastaya varikozektomi uygulanmaktadır^(7,8).

Bu çalışmada kontrol (Sham), deneysel sol varikozel (DSV), DSV + sol adrenelektomi (SA) + sol nefrektomi (SN) deneysel modellerinin oluşturulduğu rat gruplarında adrenal ve renal metabolitlerin testis morfolojisi üzerine etkilerini araştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ağırlıkları 200 ile 300 gram arasında değişen 10 haftalık sağlıklı erkek Sprague-Dawley ratlar üzerinde yapıldı. Her bir kafese 3 veya 5 rat konuldu, standart yiyecek ve musluk suyu verildi. 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık siklusunun sağlandığı sabit ısı ortamında tutuldular. Deney hayvanları 3 gruba ayrıldılar.

Grup 1 (Sham): Beş rat eter anestezisi ile uyutuldu ve künt disseksiyon ile renal ven izole edildi. Sol böbrek ve adrenal palpe edildikten sonra operasyon sonlandırıldı.

Grup 2 (DSV): Bu grupta 10 rat kul-

lanıldı. Eter anestezisi altında sol renal venin disseksiyonundan sonra 0,85 mm kalınlığında metal tel renal vene internal spermatik venin giriş yeri proksimalinden paralel konulup, ikisi beraber 4/0 ipek sütür ile bağlandı. Tel çekildikten sonra bu yolla renal venin genişliğinde yaklaşık % 50 azalma elde edildi.

Grup 3 (DSV+SA+SN): 10 Ratta, aynı metod ile renal ven genişliğinde azalma sağlandıktan sonra sol adrenelektomi ve nefrektomi yapıldı.

Testiküler ısı ölçümü: Operasyondan 10 hafta sonra ratlar eter inhalasyonu ile uyutuldu ve bilateral intratestiküler ve intraabdominal ısılar 23 numara thermo-couple probe ile ölçüldü. İntratestiküler ve intraabdominal ısılar arasındaki fark ayrı ayrı hesaplandı ve delta T olarak ifade edildi.

Aynı anda, epididim, vesicula seminalis ve bilateral testis ağırlıkları ölçüldü.

Histopatolojik inceleme: Her bir testis dokusu Bouin's solüsyonu içinde 24 saat fikse edildiler. Dokular parafine gömüldükten sonra hemotoksilen eosin (HE) ile boyandılar, üç değişik patolojik tarfından germ hücre deskuamasyonu, bazal membran kalınlaşması, leydig hücre değişiklikleri, interstisiyel ve vasküler değişiklikler gibi histopatolojik bulgular değerlendirildi. Ayrıca oküler mikrometre ile gelişigüzel seçilen 10 seminifer tübülün boyutları ölçülerek, herbir testisin seminifer tübüllerinin ortalama çapları hesaplandı.

İstatistiksel analiz : Sol, sağ testis ve epididime ait bilgiler Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve gruplar arasındaki farkların karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi (ikili karşılaştırma Duncan yöntemi) ile yapıldı.

BULGULAR

Grup II'de 7, grup III de 9 ratta varikozel olduğu gözlemlendi. Grup I, II ve III'ün or-

talama intraabdominal ısıları arasındaki farklar anlamlı değildi ($p>0.05$). Bununla birlikte grup II ve III'ün ortalama intratestiküler ısıları grup I'e göre yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca grup II ve III'de delta T Grup I'e göre belirgin düşüktü ($p<0.05$) (Tablo I). Hiçbir grupta sağ ve sol testis arasında ısılar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$). Ortalama sağ epididim ağırlığı grup II ve III, veziküla seminalis ağırlığı grup I ve II arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklı iken ($p<0.05$) diğer

Tablo I. İntraperitoneal ve İntratestiküler Isılar Arasındaki Farklar (Delta T). (Ortam Sıcaklığı 25.8 °C) (ortalama \pm SH)

	n	Sağ testis	Sol testis
Grup I (Sham)	5	4.46 \pm 0.45	4.00 \pm 0.32
Grup II (DSV)	7	2.59 \pm 0.29	2.66 \pm 0.30
Grup III (DSV+SA+SN)	9	2.60 \pm 0.36	2.42 \pm 0.37

ağırlıklar için anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo II). Ortalama sol epididim ağırlığı grup III'de sağ ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). Testiküler morfoloji grup I'de tümüyle normaldi. Germ hücre deskuamasyonu grup II'de 5 (%71.4), grup III'de 1(%11.1) ratta gözlemlendi. Grup III'de sadece 1 veya 4 seminiferöz tübül etkilenmiş iken grup II'deki ratların testislerinde total seminifer tübüllerin yaklaşık 1/3'ü etkilenmişti. Grup II ve III'de leydig hücre değişikliği oranı hemen hemen denkti. Grup II'deki ratların ikisinde (%28.6) leydig hücre hiperplazisi belirgindi. Leydig hücre değişikliği Grup III'de 1(%11.1) ratta hiperplazi şeklinde gözlemlendi. Mikroskopik incelemede ayrıca venöz konjesyon gibi vasküler değişiklikler grup II'de 3 (%42.9) ve grup III'de 1(%11.1) ratta tespit edildi. Deney gruplarının hiçbirinde bazal membran kalınlaşması ve interstisyel doku değişiklikleri belirgin değildi. Ayrıca deney gruplarının her birinin testisleri için he-

Tablo II. Gruplardaki Ratların Organ Ağırlıkları. (gr, ortalama \pm SH)

	Grup I (Sham)	Grup II (DSV)	Grup III (DSV+SA+SN)
Vücut Ağırlığı	255.0 \pm 4.47	263.0 \pm 5.671	273.0 \pm 5.667
Sol testis	1.515 \pm 0.030	1.493 \pm 0.072	1.378 \pm 0.043
Sağ testis	1.551 \pm 0.122	1.493 \pm 0.064	1.342 \pm 0.046
Sol epididim	0.537 \pm 0.040	0.635 \pm 0.048	0.546 \pm 0.030
Sağ epididim	0.524 \pm 0.049	0.595 \pm 0.031	0.458 \pm 0.032
Vezikülaseminalis	0.875 \pm 0.060	1.231 \pm 0.097	1.149 \pm 0.103

Tablo III. Grupların Ortalama Seminifer Tübül Çapları (μ m) (ortalama \pm SH).

	Sağ Testis	Sol Testis
Grup I (Sham)	24.5 \pm 0.9	24.8 \pm 0.4
Grup II (DSV)	24.9 \pm 0.5	24.5 \pm 0.5
Grup III (DSV+SA+SN)	23.7 \pm 0.7	24.9 \pm 0.5

saplanan ortalama seminifer tübül çapları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo III). Bu histopatolojik değişiklikler ciddiyetlerinde fark olmaksızın her iki testiste görüldü. Ayrıca epididimal sperm aspirasyonlarında grupların tümünde sperm görüldü.

TARTIŞMA

İnternal spermatic vende valvüler yetersizlik varikoselde kanın retrograd akımına neden olur⁽³⁾. Vakaların büyük çoğunluğunda sol tarafta oluşmasına rağmen her iki testis benzer patolojik değişiklikler gösterir^(1,7-9). Çeşitli araştırmacılar varikoselin venöz ve kılcal damar oklüzyonu sonucu testiküler hipoksiye neden olduğunu ve bunun da leydig ve germinal hücre disfonksiyonuna yol açtığını öne sürmüşlerdir⁽¹⁰⁾. Ayrıca varikoselin hipertermi yoluyla testiküler hasara yol açtığı gösterilmiştir⁽⁷⁾. Renal venden, internal spermatic vene adrenal metabolitlerin retrograd akımı ile testis üzerine toksik etki oluşup oluşmadığı hakkında bir çok tartışmalı araştırma vardır^(3,11,12). Charny ve Baum venografik çalışmalar ile kanın reflüsünü gösterdiler ve bu reflünün sebebe yönelik öneme sahip olduğunu belirttiler, ancak spermatogenezis üzerine etkisinin patogenezini tanımlayamadılar. Ayrıca renal vendeki kortizol seviyesini yüksek buldular, fakat spermatic ven ve periferik dolaşımdaki seviyeler arasında sadece minör değişiklikler olduğunu tespit ettiler ve eğer kortizol miktarı artmamış ise diğer adrenal steroidlerinde muhtemelen değişmediği sonucuna vardılar⁽¹³⁾. Comhaire ve Vermeulen spermatic venöz katekolaminlerin periferik katekolaminlere oranının (C ratio) kontrollere göre varikoselli hastalarda daha yüksek ve varikoselli 14 hastanın spermatic venöz kanında periferik göre kortizol seviyesinin daha düşük olduğunu buldular. Onlar denk konsantrasyonlarda, varikoselli hastalarda spermatic vendeki katekolamin konsantrasyonunun yüksek olduğu ve katekolaminden zengin kanın neden olduğu kronik testiküler vazokonstrüksiyonun testiküler disfonksiyona neden olduğu sonucuna vardılar⁽¹¹⁾.

Cohen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, varikoselli 18 subfertil erkeğin 6'sında

sol internal spermatic vendeki plazma katekolamin konsantrasyonlarının femoral vendekine göre belirgin yüksek olduğunu rapor ettiler⁽¹⁴⁾. Norepinefrin komponenti önemli bir faktördü ve araştırmacılar testiküler fonksiyondaki bozulmayı onun vazokonstriktif etkisinin açıklayabileceğini öne sürdüler. Bununla birlikte Turner ve Lopez'in yaptıkları önemli bir deneysel çalışmada, testiküler kan akımı stronsiyum ile işaretlenmiş mikrosifer dağılım tekniği ile tanımlandı ve sol renal venden kaynaklanıp sağ ve sol testise dağılan radyoaktivite gösterilemedi⁽¹²⁾. Retrograd akım ile renal ve adrenal metabolitlerin sol veya sağ testise kontrol veya DSV oluşturulan ratlarda ulaşmadığı sonucuna vardılar. Ayrıca bu araştırmacılar DSV sonucu oluşan kan akımı ve intra testiküler ısı artışı gibi testiküler fizyolojik değişikliklerin sol adrenelektomi yapılanlarda da olduğunu gösterdiler ve ne adrenal metabolitlerin ne de retrograd kan akımının ratlarda varikoselin patofizyolojisinde bir rol oynamadığını öne sürdüler.

Varikoselli hastaların çoğu normal fertilitateye sahip olsalar bile, varikoselin bilateral histolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir^(1,9). Varikoselin genellikle tek taraflı oluşması gerçeğine rağmen varikoselli hastalarda testiküler biyopsiler; germ hücre deskuamasyonu, leydig hücre hiperplazisi, peritübüler sklerozis, maturasyon arresti, kılcal damar değişiklikleri ve interstisyel fibrozis gibi bazı histopatolojik değişiklikler göstermektedir^(1,9). Bu değişikliklerin hiçbiri bu durum için tanı koydurucu değildir. Bu çalışmada histolojik parametreler varikosel ile oluşan testiküler morfolojik değişikliklerin üzerine renal ve/veya adrenal faktörlerin bir etkisinin olup olmadığını araştırmak için kullanıldı.

Çalışmamız sol adrenelektomi ve nefrektomili ratların testis dokularında deneysel varikosel ile oluşan morfolojik hasarın ad-

renelektomi ve nefrektomi yapılmayanlara göre açıkça daha az olduğunu göstermiştir. Germ hücre deskuamasyonu DSV'li ratlarda DSV+SA+SN'lilere göre daha belirgindi ve ayrıca etkilenen seminiferöz tübül sayısı daha yüksekti. Leydig hücre değişiklikleri varikoselli her iki grupta görüldü. Beklenildiği gibi hiperplazi belirgindi, sol adrenelektomi ve nefrektomili 2 ratta leydig hücre hipoplazisi bulunması ilginçti. Her iki testis bu morfolojik değişikliklerden etkilenmişlerdi. Benzer şekilde Saypol ve arkadaşları deneysel varikoselin testiküler histolojiyi iki taraflı değiştirdiğini gösterdiler⁽⁷⁾. Fussel ve arkadaşları 1981'de deneysel sol varikoselli Macaque maymunlarının testislerinde bilateral morfolojik hasar tespit ettiler, fakat renal metabolitlerin reflüsünün etkili olmadığını bildirdiler⁽¹⁵⁾. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçları varikoselde testiküler dokunun morfolojik değişimlerinden intratestiküler ısı artışı sorumlu olsa bile bazı adrenal ve/veya renal faktörlerin bu süreçte katkıda bulunduğunu göstermiştir. Varikosel çalışması için bu hayvan modellerinin testiküler lezyonların patogenezi hakkında önemli bilgiler sağlayacağını umut ediyoruz.

Geliş tarihi : 29.04.1998

Yayına kabul tarihi : 18.05.1998

Yazışma adresi:

Dr. Zafer AYBEK

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Üroloji Anabilim Dalı

20100 DENİZLİ

KAYNAKLAR

1. Damjanow I. Pathology of infertility. Philadelphia, 1993; 131-134.
2. Pryor JL, Howards SS. Varicocele. Urol Clin North Am 1987; 14: 499-511.
3. Agger P: Plasma cortisol in the left spermatic vein in patients with varicocele. Fertil Steril 1971; 22: 270-274.
4. Hudson RW, McKay DE. The gonadotropin response of men with varicoceles to gonadotropin-releasing hormone. Fertil Steril. 1980; 33: 427-432.
5. Hudson RW, Crawford VA, McKay DE. The gonadotropin response of men with varicoceles to a four-hour infusion of gonadotropin-releasing hormone. Fertil Steril 1981; 36: 633-637.
6. Mieusset R, Bujan L, Plantavid M, Grandjean H. Increased levels of FSH and LH associated with intrinsic testicular hyperthermia in oligospermic infertile men. J Clin Endocrinol Med 1989; 68: 419-425.
7. Sypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow temperature and histology in adult rat and dogs. J Clin Invest 1981; 68: 39-45.
8. Turner TT. Varicocele: Still an enigma. J Urol 1983; 129: 695-699.
9. Johnsen SG, Agger P. Quantitative evaluation of testicular biopsies before and after operation for varicocele. Fertil Steril 1978; 29: 58-63.
10. Ross JA, Watson NE, Jarrow JP. The effect of varicoceles on testicular blood flow in man. Urology 1994; 44: 535-539.
11. Comhaire F, Vermeulen A. Varicocele sterility: Cortisol and catecholamines. Fertil Steril 1974; 25: 88-95.
12. Turner TT, Lopez TJ. Effects of experimental varicocele require neither adrenal contribution nor venous reflux. J Urol 1989; 142: 1372-1375.
13. Charny CW, Baum S. Varicocele and infertility. JAMA 1968; 204: 75-78.
14. Cohen MS, Plaine L, Brown JS. The role of internal spermatic vein plasma catecholamine determinations in subfertile men with varicoceles. Fertil Steril 1975; 26: 1243-1247.
15. Fussel EN, Lewis RN, Roberts JA, Harrison RM. Early ultrastructural findings in experimentally produced varicocele in the monkey testis. J Androl 1981; 2: 111-116.

