



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL VARİKOSEL MODELİNDE VARİKÖZ
VENLERDE ÜROTENSİN 2 DÜZEYİNİN VE TGF- β
DEĞİŞİKLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Oğuzhan ÜÇGÜL
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sadık GÖRÜR**

HATAY – 2016

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL VARİKOSEL MODELİNDE VARİKÖZ
VENLERDE ÜROTENSİN 2 DÜZEYİNİN VE TGF- β
DEĞİŞİKLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Oğuzhan ÜÇGÜL
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sadık GÖRÜR**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: DENEYSEL VARİKOSEL MODELİNDE VARİKÖZ VENLERDE
ÜROTENSİN 2 DÜZEYİNİN VE TGF- β DEĞİŞİKLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Oğuzhan ÜÇGÜL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Sadık GÖRÜR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Sadık GÖRÜR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Sadık GÖRÜR.....
- 2.Yard.Doç.Dr. Keremhan GÖZÜKARA.....
3. Prof.Dr.Murat BOZLU.....

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	I
IV. TABLO LİSTESİ.....	II
V.ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
VI. RESİM LİSTESİ	V
VII. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	VI
VIII. TEŞEKKÜR.....	VII
IX. ÖZET	VIII
X. ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TESTİSİN VASKÜLER ANATOMİSİ.....	2
2.1.1 Testisin Venöz drenajı	4
2.1.2 Testisin Lenfatikleri.....	5
2.1.3 Kan-Testis Bariyeri.....	6
2.2. VARİKOSEL	7
2.2.1 Varikosel epidemiyolojisi.....	7
2.2.2 .Varikosel İnsidansı.....	8
2.2.3 Varikosel Etyolojisi.....	8
2.2.4 Varikosel Fizyopatolojisi.....	9
2.2.5 Serbest Oksijen Radikalleri	18
2.2.6 Antioksidanlar.....	26
2.2.7 VarikoseldeTanı.....	32
2.2.8 Varikoselde Tedavi	33
2.3 ÜROTENSİN 2	33
2.3.1 Ürotensin Ve Ürotensin İlişkili Peptidin Özellikleri	34
2.3.2 Ürotensin 2 Kaynakları.....	34
2.3.3 Hücre İçi Sinyal Yolları.....	35
2.3.4Ürotensin 2 ve Ürotensin 2 Reseptörlerinin İnsan Vücudundaki Dağılımı..	35
2.4. TGF-β.....	38
2.4.1 TGF-β'nın Fonsiyonları.....	40

3.GEREÇ VE YÖNTEM	44
4.BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7.KAYNAKLAR.....	64
8.ÖZGEÇMİŞ.....	76



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grupların Ürotensin 2 değerleri karşılaştırılması	53
Tablo 2. Grupların TGF- β değerleri karşılaştırılması	55
Tablo 3. Grupların Total Antioksidan Seviyesi değerleri karşılaştırılması	56
Tablo 4. Grupların Total Oksidan Seviyesi değerleri karşılaştırılması	57
Tablo 5. Grupların Oksidatif Stres İndeksi değerleri karşılaştırılması	59



V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ürotensin 2'nin neden olduğu vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofini gösteren sinyal ileti yolları	36
Şekil 2. Prepro ÜİP, Prepro ÜT 2 ve ÜTR'nin primatlar (A:İnsan ve maymun sinomolgusu) ve kemirgenlerde (B:sıçan ve fare) santral ve priferik yayılımı	37
Şekil 3. Grupların Ürotensin 2 değerleri box plot grafiği	54
Şekil 4. Grupların TGF- β değerleri box plot grafiği	55
Şekil 5. Grupların TAS 2 değerleri box plot grafiği	56
Şekil 6. Grupların TOS değerleri box plot grafiği	58
Şekil 7. Grupların OSİ değerleri box plot grafiği	59

VI. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Karın ön duvarı traş edilmiş ve povidon iyotla temizlenmiş rat	46
Resim 2. Karın ön duvarından 3-4 cm insizyon yapılan rat	46
Resim 3. Karın ön duvarı açılan rat	47
Resim 4. Batına girilmiş rat	47
Resim 5. İç organlar paketlenerek lateralize edilmiş rat	48
Resim 6. Ratlarda sol spermatik venin sol renal vene girişi	48
Resim 7. 4.0 ipek sütür ve 0.85mm çaplı metal tel ile renal ven ligasyonu	49
Resim 8. Oluşturulan deneysel varikozel modelinde dilate varikoz ven	50

VII. KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ÜT 2	: Ürotensin 2
TGF- β	: Tranforming Growth Faktör-beta
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total Oksidan Seviye
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
VCI	: Vena Cava İnfior
T	: Testesteron
HHGA	: Hipotalamo Hipofizer Gonadal Aksı
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
ASA	: Anti Sperm Antikor
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
MDA	: Malondialdehit
RDUS	: Renkli Dopler Ultrason
ÜİP	: Ürotensin 2 ile ilişkili peptid
ÜTR	: Ürotensin 2 Reseptörü

VIII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, sadece tıbbi bilgi ve beceri anlamında değil aynı zamanda hayat tecrübesi ve görgüsü anlamında da çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli ve saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Sadık Görür'e,

Eğitimime destek sağlayan Anabilim Dalı'nda görevli diğer hocalarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan ve bana her zaman destek veren aileme ve arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve bana desteklerini esirgemeyen klinik arkadaşlarım Dr. Deniz Çekirge, Dr. Çağdaş Çekiç, Dr. Hamit Harbelioğlu, Dr. Onur Demirbaş, Dr. Mesut Fırıncıoğulları ve Dr. Ekrem Yıldırak'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım Üroloji kliniği hemşireleri Hem. Fatma Aktar, Hem. Ebru Mansuroğlu, Hem. Zekiye Nur Löklü, Hem. Bayramcan Sakızcı ve Hem. Ebru Kuyucu, Hem. Merve Gökçe 'ye,

Üroloji Kliniği sekreteri Halil İbrahim Topal'a, personellerimiz Güler hanım ve Murat Bey'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Oğuzhan Üçgül

Hatay / 2016

IX. ÖZET

Amaç: Varikösel testiküler venlerin ve pampiniform pleksusun anormal tortiozitesi ve dilatasyonudur. Ürotensin 2 (ÜT 2) insanda bilinen en güçlü vazokonstriktör hormondur. ÜT 2'nin fibrozis ile giden hastalıklarda profibrotik özellikleri ile rol oynadığı gösterilmiştir. Bu profibrotik özelliğinin transforming growth faktör- β (TGF- β) ve RhoA Kinaz üzerinden oluştuğu düşünülmektedir. Damar endotelinde vazokonstriktör olarak normalde bulunan bu molekülün variköz venlerin genişlemesiyle seyreden varikösel patofizyolojisindeki yeri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada oluşturduğumuz deneysel varikösel modelinde ÜT 2 düzeylerini ve TGF- β değişikliğini araştırarak varikösel tedavisinde yeni bilgilere ışık tutmayı amaçlıyoruz.

Yöntem: Bu çalışma, 300-400 gr ağırlığındaki erişkin erkek Wistar Albino Cinsi 24 adet sıçan üzerinde yapıldı. Ratlar kontrol, sham, varikösel olmak üzere 3 gruba bölündü.

Tüm gruptaki ratlar 8 hafta sonra sonra sakrifiye edildi. Testis eksize edildikten sonra biyokimyasal ölçümler için kan örnekleri oluşturulan variköz venlerden alınarak toplandı. Örnekler oda sıcaklığında santrifüje edildikten sonra -80 derecede saklandı. Ürotensin 2, TGF- β , TAS ve TOS düzeyleri ELİSA kit Rat (R.D. Sistem) kullanılarak ölçüldü. Veriler SPSS 13.0 paket programına kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: Ürotensin 2 düzeyi için; varikösel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,003$). TGF- β düzeyi için; varikösel grubunun ortancası kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,02$). Total antioksidan seviyesi için; varikösel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,0009$). Total oksidan seviyesi için; varikösel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,0131$). Oksidatif stres indeksi için; varikösel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Sonuç: Variköz venlerde ÜT 2 ve TGF - β düzeyini varikösel grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduk. Varikoselin fizyopatolojisine yönelik yaptığımız çalışmamızda bulduğumuz verilerin ileriki dönemde yeni bilgilere ışık tutacağını umuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Varikösel, Ürotensin 2, TGF- β

X. ABSTRACT

Objective: Varicocele is torsion and dilatation of testicular veins and panpiniform plexus. Urotensin II (UT II) is the most potent vasoconstrictor hormone in humans. It has been shown that UT II plays a role in diseases with fibrosis as profibrotic. These profibrotic effects may occur by transforming growth factor- β (TGF- β) and RhoA Kinase. There are no adequate studies about this vasoconstrictor molecule's role in the pathophysiology of varicocele. In our study we aimed to investigate UT II levels and TGF- β changes in experimental varicocele model we created and shed light on new information of varicocele treatment.

Methods: This study was performed on adult, male, weighing 300-400 gr, 24 Wistar Albino rats. Rats were divided into 3 groups as control, sham and varicocele. Rats in all groups were sacrificed 8 weeks later. After excision of testes, blood samples were taken from varicose veins. After centrifugation, samples were stored at -80°C. UT II, TGF- β , TAS and TOS levels were measured by ELISA kit Rat (R.D. System). The data were recorded and analyzed using SPSS 13.0 software.

Results: Average Urotensin II levels of the varicocele group were significantly lower than the control group ($p=0,003$). Median TGF- β levels of the varicocele group were significantly lower than the control group ($p=0,02$). Average total antioxidant levels of the varicocele group were significantly lower than the control group ($p=0,0009$). Average oxidant levels of the varicocele group were significantly higher than the control group ($p=0,0131$). Average oxidative stress index value of the varicocele group was significantly higher than the control group ($p=0,001$).

Conclusion: We have found that UT II and TGF- β levels in varicose veins were significantly lower in the varicocele group compared to the control group. We believe that our varicocele study will shed light on new information of varicocele treatment.

Keywords: Varicocele, Urotensin II, TGF- β

1. GİRİŞ

Varikosel testiküler venlerde geri akımla karakterize, testiküler venlerin ve pampinif orm pleksusun anormal tortiozitesi ve dilatasyonudur. Erkek infertilitesinin en sık rastlanan düzeltilebilir nedenidir (1).

Varikoselin patofizyolojisi konusunda sınırlı bilgilere sahip olmamıza karşın, olası kuramlar arasında hipertermi, testiküler kan akımı ve venöz basınç değişiklikleri, renal / adrenal ürünlerin reflüsü, nutrisyon değişimi veya intertisyel sıvı formasyonunda değişiklik ile sonuçlanan testiküler vasküler değişiklikler, bozulmuş hormon dengesi, otoimmünite, akrozom reaksiyon defekti, testiküler hipoksiye sekonder staz, anormal ısı düzenlenmesi, apoptozis artışı ve artmış oksidatif stres sayılabilir. Mevcut verilere göre testiküler ısı artışı ve venöz reflü en sık kabul görmüş faktörlerdir (2).

Ürotensin 2 (ÜT 2) ilk kez 30 yıl önce telosit isimli balığın nörosekretuar sisteminden izole edilmiş çok kuvvetli bir vazokonstriktör hormondur (3). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ÜT 2'nin fibrozis ile giden hastalıklarda profibrotik özelliği ile rol oynadığı gösterilmiştir. Bu profibrotik özellikleri transforming growth faktör β (TGF- β) ve RhoA Kinaz üzerinden oluşabileceği düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda oluşturacağımız kontrol, shame ve deney grupları ile deneysel varikosel modeli oluşturarak ratlarda ürotensin 2 düzeyi ve TGF- β düzeyini kıyaslayarak varikosel patofizyolojisine ışık tutmayı amaçlıyoruz. Literatürde bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testisin Vasküler Anatomisi:

Testisler esas olarak arteria testicularis (testiküler arter)'ler ile kanlanırlar. Testiküler arterler aorta'nın ön kısmından, renal arterlerin biraz aşağısından çıkarlar. Her biri aşağıya doğru psoas majör kasını örten parietal peritonun derininden inferolaterale doğru uzanır. Sağ testiküler arter, vena cava inferior (VCI)'un önünde, duodenum'un üçüncü parçası, sağ kolik ve ileokolik arterler, radix mesenterii ve ileum'un terminal kısmının arkasında yol alır. Sol testiküler arter ise inferior mezenterik ven, sol kolik arter ve inen kolonun arkasında seyreder. Her iki arter, genitofemoral sinir, üreter ve eksternal iliak arter'in alt kısmını önden çaprazladıktan sonra derin inguinal halkadan geçerek spermatik kordun içine girer. Böylece inguinal kanaldan geçtikten sonra skrotuma ulaşır (4). Testiküler arter, testise yaklaşırken biri epididimis başını, diğeri ise epididimis gövdesi ve kuyruğunu beslemek üzere iki dala ayrılır (5). Testisin posterosüperior tarafında medial ve lateral olmak üzere iki dala ayrılan testiküler arter, tunika albuginea'dan geçerek tunika vaskülozada yayılır (4). Bazı kaynaklarda testiküler arterin üç dala ayrıldığı bildirilmektedir. Terminal dallar testis yüzeyinde ilerlerken belirli aralıklarla penetran dallar verir. Bu penetran dallar testis parankimini beslenmesini sağlar (5). Penetran dalların bir kısmı mediastinumuna geçtikten sonra geriye doğru kıvrılarak dağılım gösterir (4). Testiküler arterin dalları tunika albugineadan geçtikten sonra testis parankiminin posterior kısmında aşağıya doğru ilerlerken öne doğru transvers olarak uzanan dallar verir. Ana testiküler arterin bazı dalları ise testisin alt kutbundan öne doğru geçerek testis yüzeyinde dağılır. Tübüllere giden dallar her bir seminifer tübülü içeren septum içinde seyreder. Ana dalların lokalizasyonunun bilinmesi girişimsel işlemler sırasında önem kazanır. Bu nedenle testisin daha az damar bulunan medial ve lateral tarafları tercih edilir (6). Ayrıca, penetran dalların tunika albuginea yüzeyinde görülememesi, orşiopeksi veya testis biyopsisi gibi işlemler sırasında bu damarlara zarar verme riskini ortaya çıkarır (5). Seminifer tübüllere yakın olan kapillerler, interstisiyel dokuya geçerler ve kan-testis

bariyerinin oluşumuna katılırlar. Bu kapillerler tübüllere paralel seyredebilecekleri gibi tübülleri çaprazlayabilirler; ancak, tübül duvarına girmezler. Kapillerler, germinal hücreler ve destek hücrelerinden bazal membran ve interstisiyel hücre içeren değişken miktarda bağ dokusu ile ayrılırlar. Androjen ve immün maddelerin rol aldığı seçici değişim fenomeni burada gerçekleşir. Testiküler arter, abdomende perirenal yağ dokusu, ureter ve iliak lenf nodlarını, inguinal kanalda ise kremaster kasını besler. Bazen sağ testiküler arter, VCI'nin arkasından geçer. Testiküler arterler, aortanın mezonefroza giren ve suprakardinal venin önünden, subkardinal venin arkasından geçen lateral splanknik dalları temsil ederler. Genellikle lateral splanknik arter (daha sonra sağ testiküler arteri oluşturur) VCI'nin bir bölümünü oluşturan suprasubkardinal anastomozun kaudalinden geçer; eğer bu anastomozun kranialinden geçerse sağ testiküler arter VCI'nin arkasında kalır (4). Testis ayrıca, inferior epigastrik arterden ayrılan bir kremasterik dal ile deferansiyel arterden de beslenir. Superior vezikal arterin dalı olan deferansiyel arter esas olarak vas deferens besler. Ayrıca testiküler arter ve bu arterin posterior epididimal dalı ile anastomoz yapabilir. Testisin alternatif beslenmesi sayesinde abdomen içinde testiküler arter akımında aksaklık olması durumunda genellikle testisler korunur. Ancak, spermatik kord içinde meydana gelecek bir sıkışma durumunda, tüm arterler etkileneceği için enfarkt gelişebilir (5). İnsanda ve bazı diğer türlerde kapsüler düz kas tonusu veya kontraksiyonları testislerin kan akımını etkileyebilir. Bunun nedeni testiküler arterin kapsüle oblik olarak girmesidir. Testislerde vasküler tonusun kısmen sinir sistemi kontrolü altında olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İnsanlarda testis parankimine 100 gram dokuya dakikada yaklaşık 9 ml kan gelir. Sol testiste bu değer 1,6-12,4 ml iken, sağ testiste ise 3,2-38,5 ml'dir. Testis kan akımındaki bu farkın nedeni henüz açıklanamamıştır (6). Testis ve epididimisin kanlanmasına deferansiyel arter ve kremasterik arter de katkıda bulunur. Deferansiyel arter, A.iliaca interna'nın dalları olan superior veya inferior vezikal arterlerden çıkar, vas deferens ve epididimisin globus minör'ünü besler, testise yakın yerde testiküler arterle anastomoz yapar. Kremasterik arter esas olarak tunika vajinalisi besler. A. iliaca eksterna'nın dalı olan inferior epigastrik arterden internal inguinal halka içinde ayrılır, testis mediastinumunda testiküler ve deferansiyel arterlerle anastomoz yapar, tunika vaginalis üzerinde ağ yaparak sonlanır (7). Spermatik kord içerisinde ısının karşıt akımla yer değiştirmesi nedeniyle, testislere gelen kanın sıcaklığı rektal sıcaklıktan 2-4

°C daha düşüktür. Özellikle testiküler arter ile deferansiyel arter arasındaki çok sayıda bağlantı sayesinde, testiküler arter kan akımı kesilse bile testislerin canlılığını koruması mümkün olmaktadır. Testislere giren testiküler arter sayısı üç veya daha fazla olabilir. Yapılan bir çalışmada vakaların %56'sında bir, %31'inde iki, %13'ünde ise üç veya daha fazla dalın testise girdiği belirlenmiştir. Uygulama açısından inguinal seviyede spermatik kord içindeki testiküler arter sayısının dikkate alınması önemlidir. İntraoperatif olarak büyüteç kullanılan diseksiyonlarda ortalama 2 arter tespit edilirken, kadavra çalışmalarında ortalama 2,4 arter saptanmıştır. Bir başka intraoperatif diseksiyon çalışmasında yüzün üzerinde spermatik kord incelenmiş; x10 ve x15 büyütmede vakaların %50'sinde bir, %30'unda iki, %20'sinde ise üç arter tespit edilmiştir. Arter, testis içinde sentrifugal olarak dallanarak testis parankimine girer. Buradan ayrılan daha küçük dallar intertübüler ve peritübüler kapillerleri besleyen arteriyollerini oluştururlar. İnterstisyel dokudaki kolonların içinde yer alan kapillerlere intertübüler kapillerler adı verilirken, seminifer tübüllerin yakınında ip merdiven şeklinde uzanan kapillerlere peritübüler kapillerler adı verilir. Total testiküler kan akımı kısmen sabit olmakla birlikte, gelen kanın testis içinde bölgesel olarak dağılımı lokal metabolik gereksinimlere göre ayarlanmaktadır. Atrial natriüretik peptid gibi lokal peptidlerin rat testislerinde kan akımını arttırarak bu selektif kontrolü gerçekleştirdikleri gösterilmiştir (6). Testiküler arterler çeşitli varyasyonlar gösterebilir. Testiküler arterlerin biri veya her ikisi renal arterlerin dalı olabilir. Bir çalışmada vakaların yaklaşık%15'inde testiküler arterin renal arter veya dallarından veya aksesuar "supernumerary" renal arterden dallandığı belirlenmiştir. Testiküler arterler nadiren orta suprarenal, lumbal, inferior frenik, superior mezenterik, iliaca interna veya iliaca communis arterlerinden de dallanabilirler(8).

2.1.1. Testisin Venöz drenajı

Testisin venöz drenajı, mediastinumdan dört ila sekiz dal arasında çıkan, birbirleriyle bağlantılı küçük venler aracılığıyla gerçekleşir. Tunika albugineanın altında seyreden küçük venler de mediastinum testisteki venlerle irtibat kurabilir (5). Testiküler venler testisin posteriorundan çıkar, epididimisi de drene ederek spermatik kordun majör bir komponentini oluşturan plexus pampiniformis olarak vas deferensin önünde yukarı uzanır. İnguinal kanalda plexusu drene eden üç veya dört ven, derin inguinal

halkadan geçerek abdomene ulaşır. Abdomen içinde bu venler birleşerek testiküler arterin her iki yanında, psoas majör kası ve üreterin önünde, peritonun arkasında yükselen bir çift testiküler veni oluşturur. Sol testiküler venler inen kolonun alt kısmı ve pankreasın alt kenarının arkasına geçerken sol kolik arter tarafından çaprazlanır. Sağ testiküler venler ise terminal ileum ve duodenumun üçüncü parçasının arkasında uzanırken radix mesenterii ile ileokolik ve sağ kolik arter tarafından çaprazlanır. Daha sonra her bir taraftaki bir çift ven birleşerek tek bir testiküler veni oluşturur. Sağ testiküler ven, renal venin hemen altından dar bir açıyla VCI'ye açılırken; sol testiküler ven dik açıyla sol renal vene açılır. Testiküler venlerde kapakçık bulunur. Skrotum ve inguinal kanaldaki testiküler venler sıklıkla varisleşir. Tek taraflı olduğunda genelde sol tarafta izlenen varikoselin ortaya çıkışı muhtemelen sol testiküler venin sol renal vene dik açı ile birleşmesi sonucu oluşan yüksek hidrostatik basınca bağlıdır. Varikoselin testislerdeki sıcaklığı artırarak fertilitiyi olumsuz etkilediğine işaret eden bulgular mevcuttur. Halbuki birçok varikozel vakası fertiliteden ziyade ağrı nedeniyle tedavi edilir. Varikozeller cerrahi olarak testiküler venin bağlanmasıyla veya radyolojik embolizasyon yöntemiyle tedavi edilebilir. Bu işlemden sonra venöz dönüşü vas deferens, kremaster kası ve skrotum dokusundaki küçük venler sağlar (4). Testis içindeki venler kendilerine karşılık gelen intratestiküler venlerle birlikte seyretmemeleri açısından özellik gösterirler. Parankim içindeki küçük venler testis yüzeyindeki venlere veya rete bölgesine ilerleyen mediastinum yakınındaki bir grup vene dökülürler. Bu iki grup ven, deferansiyel venlerle birleşerek pampiniform pleksusu oluştururlar. Testiküler ven duvarının ince, kas dokusunun az olması ve VCI veya renal vene açıldığı yer dışında kapak içermemesi nedeniyle bu venöz sistemdeki kan akımının durgunlaşma eğiliminde olduğu ortaya atılmıştır. Bu konu hâlâ tartışmalıdır (6). V. cava inferior'un solda bulunması durumunda testiküler venlerde çeşitli varyasyonlar olabilir. Testiküler venlerin birbiriyle ilişkili çok sayıda trunkustan oluşması durumunda, bu trunkusların bazıları v. iliaca communis'e açılabilir (8).

2.1.2. Testisin Lenfatikleri

Testisin lenfatikleri tunika vaginalisin altındaki yüzeysel bir pleksus ile testis ve epididimis dokusu içindeki derin pleksustan başlar. Dört ile sekiz arasındaki lenf kanalı

spermatik kord içinde yükselerek psoas majör kası üzerinde testiküler damarlarla seyrederek ve lateral aortik ve preaortik lenf nodlarında sonlanır (4). Spermatik kord içinde belirgin lenf kanalları bulunur. Bu lenf kanalları oluşturan lenfatik kapillerler intertübüler alanlardan başlarlar ve seminifer tübüllere girmezler. Lenf kanallarının spermatik kord içinde tıkanması her zaman interstisyumda genişlemeye yol açarken seminifer tübüllerde değişikliğe yol açmaz. Bu durum, interstisyumun ekstraselüler alanının lenfatik drenajı olduğunu; ancak, seminifer tübüllerin lenfatik drenajı olmadığına işaret etmektedir (6).

2.1.3.Kan-Testis Bariyeri

Kana enjekte edilen birçok maddenin testiküler lenf sıvısında hızla belirdiği, buna karşın rete testis sıvısına geçmediği gözlenmiştir. Bu ve benzer çalışmalar sonrasında “kan-testis bariyeri” kavramı ortaya çıkmıştır. Elektron mikroskopik çalışmalarda, insanlar da dahil olmak üzere bir çok memeli türünde komşu Sertoli hücreleri arasındaki özelleşmiş bağlantı komplekslerinin seminifer epiteli bazal kompartman ve lümene doğru uzanan kompartman olarak ikiye ayırdığı belirtilmiştir. Kan-testis bariyerinin testis içinde üç ayrı seviyesi olduğu düşünülmektedir. Birinci seviye Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmakta ve mayoz öncesi germ hücrelerini diğer germ hücrelerinden ayırmaktadır. Diğer iki seviye ise kapiller endotel hücreleri düzeyinde ve peritübüler myoid hücreler seviyesindedir. Kan-testis bariyeri fonksiyonel olarak spermatogenezin başlamasıyla oluşur; ancak, bu bariyerin gelişmesi için germ hücrelerine gerek yoktur. Kan-testis bariyeri mayoz bölünmede önemlidir, çünkü germinal hücrelerin içinde bulunduğu sıvı, bariyerin dışındaki sıvıdan daha stabildir. Ayrıca, kan-testis bariyeri immün sistem tarafından yabancı olarak tanınan haploid erkek gamet hücrelerini izole edebilir. Kan-testis bariyerinin önemi ancak puberteden sonra ortaya çıkmaktadır; çünkü mayoz ilerleyen germ hücrelerindeki antijenler ancak pubertenin başlangıcından sonra ortaya çıkar (6).

2.2. VARİKOSEL

VarikoseL, testiküler venlerdeki geri akımla karakterize, testiküler venlerin ve pampiniform pleksusun anormal tortiozitesi ve dilatasyonudur. Erişkin erkek popülasyonun % 15-22' sinde görülen ve erkek infertilitesinin saptanabilen en sık nedenlerinden biridir (1). VarikoseL'in patofizyolojisi konusunda sınırlı bilgilere sahip olmamıza karşın, olası kuramlar arasında böbrek ya da adrenal toksik metabolitlerin reflüsü, bozulmuş hormon dengesi, testiküler hipoksiye sekonder staz, anormal ısı düzenlenmesi apopitozis artışı ve artmış oksidatif stres sayılabilir (2).

2.2.1 VarikoseL epidemiyolojisi

VarikoseL ve infertilite ilişkisi yüzyıllardır bilinmektedir. Milattan sonra birinci yüzyılda Celsius ilk kez skrotal venlerdeki dilatasyonu tanımlayarak varikoselli kişilerin testislerinin atrofik olduğunu bildirmiştir (9). Osmanlı dönemi cerrahlarından Şerefeddin Sabuncuoğlu, Cerrahiyet'ul Haniyye adlı eserinde "Devali (varikoseL), testis damarlarının bükülüp üzüm salkımına benzer şekilde olması ve bu nedenle testisin aşağıya sarkmasıdır. Boyle bir hasta hareket ve spordan aciz kalır" yazmaktadır (10). Curling 1856'da varikoseL'in testislerin salgılama gücünde düşüklük oluşturduğunu öne sürmüş ve ilk kez varikoseL-infertilite ilişkisinden söz etmiştir. Barwell 1885'te sol varikoselli kişilerde aynı taraf testisin diğerine göre daha küçük ve yumuşak olduğunu, skrotal venlerin bir ip ile bağlandıktan sonra testisin düzeldiğini rapor etmiştir . Gerçek anlamda varikoselektominin erkek üreme sistemine etkisi, Bennet'in 1889'da bilateral varikoselektomi uyguladığı bir olgunun semen parametrelerinde düzelme saptamasıyla ortaya konulmuştur (9). Daha sonra 1929'da Macomber ve Sanders NEJM'de yayımladıkları olgu sunumunda oligospermik bir varikoselli infertil olgunun varikoselektomi sonrası normospermik ve fertil hale geldiğini rapor etmişlerdir (11). Tulloch'un 1955'te infertilite nedeniyle varikoselektomi uyguladığı olgu serisinin sonuçlarını yayımlaması ile varikoselektomi erkek infertilitesinin cerrahi tedavisi haline gelmiştir (12). Hastalık yüzyıllardır bilinmesine karşın, patofizyolojisi günümüze kadar tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.2.2. Varikosel İnsidansı

Genel popülasyonda erişkin yaşta %15-20 oranında görülürken, infertilite nedeniyle araştırılan erkeklerde %25-40 oranında izlenmektedir (13). Anormal semen analizi bulunan infertil erkeklerin %25'inde varikosel saptanmıştır(14). Sekonder infertil erkeklerde varikosel görülme sıklığı artarak %69-81 oranına ulaşmaktadır (15). Tüm bu epidemiyolojik verilere karşın varikoselli olguların %80'inde infertilite bulunmamaktadır. Varikosel 10 yaş altı çocuklarda %0,92 oranında görülürken, 11-19 yaş arasında %11 oranında izlenir (16). Klinik olarak varikosel en sık (%75-95 oranında) izole sol taraf lezyonu olarak görülmektedir. Geçmişte iki taraflı görülme sıklığı %10 olarak rapor edilmişken, yeni bulgular iki taraflı görülme sıklığının %30-80 oranında olduğu belirtilmektedir. İzole sağ varikosel görülme oranı %2'den azdır ve çoğunlukla retroperitoneal bir anormallik sonucu geliştiğine inanılır(17). Obez olgularda fizik bakı ve skrotal ultrason inceleme ile varikosel sıklığı obez olmayan olgulara göre daha düşük bulunmuştur (18).

2.2.3. Varikosel Etyolojisi

Varikosel gelişimi anatomik değişkenlikler, doğumsal ve/veya edinsel valv disfonksiyonuna ikincil gelişen venöz reflü ve venöz obstruksiyon gibi üç teori ile açıklanmaktadır. Solda varikoselin sık gelişmesinin nedeni sağ ve sol internal spermatic venöz sistemler arasındaki anatomik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Sol internal spermatic ven 8-10 cm daha uzun yol katederek sol renal vene dik açı ile dökülürken, sağ spermatic ven inferior vena kava'ya renal hilus seviyesinin altından yaklaşık 30 derecelik oblik bir açı ile dökülmektedir. Dolayısı ile sol taraftaki venöz akış sağa göre daha uzun ve zorlu yol kat ettiği için varikosel solda daha sık gelişmektedir. Ayrıca sol spermatic vende sağa oranla daha az venöz kapakçık olduğu bilinmektedir. Venöz valv yetersizliği veya valvlerin olmayışı venöz kanın proksimale-testis tarafına- reflüsü ile sonuçlanır. Varikoselli erkeklerde yapılan anatomik diseksiyon çalışmalarında sol renal ven ile internal spermatic ven birleşim düzeyinde valv bulunmadığı, retrograd venografik çalışmalarda sol spermatic venlerde valvlerin olmadığı veya yetersiz olduğu gösterilmiştir (17). Bu teoriye göre hasta ayağa kalktığında valvleri olmayan spermatic venlerdeki kan aşağıya doğru reflü olmaktadır. Üçüncü anatomik düzenek sol spermatic

venöz sistemde hidrostatik basınç artışına neden olabilecek “nutcracker-fındıkkıran” fenomenidir. Bu fenomen, farklı vasküler yapıların gonadal venleri sıkıştırması sonucu basınç artışı nedeni ile varikozel gelişimi olarak tanımlanır. İki tip fındıkkıran fenomeni vardır. Proksimal (klasik) tipte sol renal ven, sol spermatik ve adrenal venlerin renal vene açılım yerinin daha proksimalinde abdominal aorta ile süperior mezenterik arter arasında sıkıştırılmaktadır. Ayakta durma pozisyonunda bası daha belirginleşir ve proksimalde kalan internal spermatik venöz sistemde basınç artışı ve dilatasyon oluşur. Distal tipte ise sol eksternal ile internal iliak arterlerin bileşkesi sol eksternal iliak vene bası yapar ve eksternal spermatik vende basınç artar (19). Dolayısı ile varikozel ve sol bacak venlerinde varis birlikteliği distal tip fındıkkıran fenomeni ile açıklanabilir. Dışardan bası yapabilecek bir yapı olmadığı için testislerin üçüncü venöz sistemi olan vazal venlerde varikozel oluşmaz ve varikozektomi sırasında dolaşımın sağlanması için korunur. Varikozel gelişiminde embriyolojik faktörler de rol oynamaktadır. Buna göre gelişim sırasında sol taraftaki vasküler yapılar daha plastik özelliğe sahiptir. Sağ ve solun drenajında farklılığa yol açan bu durum, sol tarafın daha zayıf drenajına ve dolayısıyla embriyogenez sırasında kollateral damarların açık kalmasını sağlayarak yüksek oranda venöz anomaliye yol açmaktadır (20).

2.2.4. Varikozel Fizyopatolojisi

Günümüzde varikozelin hangi düzeneklerle erkek infertilitesine yol açtığı tartışmalıdır. Olası hipotezler arasında hipertermi, testiküler kan akımı ve venöz basınç değişiklikleri, renal/adrenal ürünlerin reflüsü, nutrisyon değişimi veya interstisyel sıvı formasyonunda değişiklik ile sonuçlanan testiküler vasküler değişiklikler, hormonal disfonksiyon, otoimmünite, akrozom reaksiyon defekti, artmış oksidatif stres, apoptozis ve genetik nedenler sayılabilir. Tek taraflı varikozel spermatogenezini iki taraflı etkilemektedir. Tek taraflı varikozektomi semen parametrelerini önemli oranda düzeltirken, iki taraflı varikozektomi sonrası parametrelerindeki düzelme daha belirgin olmaktadır. Bu bulgular varikozelin büyüklüğüne bağlı olarak (size-dependent effect) spermatogenezin bozulduğunu göstermektedir. Bilateral varikozel varlığı klinik olarak şiddetli varikozeli gösterebilir. Bilateral varikozeli olan olgularda daha yüksek oranda büyük (grade 3) varikozel bulunmaktadır. Büyük varikozeli olan erkeklerde daha yüksek

oranda karşı tarafta varikozel gelişimi olasılığı pudental ve kramasterik venlerde gelişen kollaterallere bağlanmıştır.

Varikozel ve Testiküler Isı Artışı

Testiküler ısı artışı varikozele ikincil olarak gelişen testiküler işlev değişikliği için en yaygın kabul gören mekanizmadır. Skrotal ısı normal testis fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için vücut ısısından birkaç derece daha düşüktür. Testis içine yerleştirilen 29G iğnelerle intratestiküler ısının ölçüldüğü bir çalışmada, tek taraflı varikozeli olanlarda bile bilateral testiküler ısının kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır (21). Buna karşın, başka bir çalışmada varikozelli ve varikozelsiz anormal spermatogenezi olan tüm infertil hastalarda skrotal testiküler ısı yüksek bulunmuştur (22). Ayrıca varikozelli olgulara uygulanan eksternal skrotal soğutma cihazı ile sperm motilitesi, morfolojisi ve konsantrasyonlarında düzelme sağlanabilmektedir (23). Varikozeli olan veya olmayan erkeklerde yüksek skrotal ısı benzer testiküler değişiklikler oluşturmaktadır. Skrotal ısıyı iki termoregülatör sistem düzenlemektedir. Birincisi subkutan yağ dokusunun bulunmadığı ince yapılı cildi bulunan skrotumun kendisidir. Dartos kası işlevi ile skrotal yüzey alanı değiştirilerek testisin ısı regülasyonu sağlanır. İkincisi ise “Countercurrent-ters akım” ısı değişim sistemidir. Skrotum içinde kalan pampiniform pleksusu oluşturan venöz yapı içindeki daha düşük ısıdaki kan testisküler arterlerden gelen kanı soğutmakta, dolayısı ile testis ısısını düşürmektedir. Isı değişim sistemi, sadece venöz kan ısısının testise giren arteryel kandan daha az olduğunda çalışabilmektedir. Varikozelin bu normal mekanizmayı bozduğuna inanılmaktadır.

Ayrıca deneysel varikozel araştırmalarında pampiniform pleksus venleri ile testiküler arterler arasında küçük anastomozların geliştiği ve buna bağlı testiküler kan akımında artış görüldüğü saptanmıştır. Artmış testiküler kan akımı testis ısısını yükseltmektedir. Artmış ısının spermatogenezi nasıl etkilediğinin düzeneği tartışmalıdır. Ancak artmış ısının androjen sentezini etkileyerek sperm üretimini bozduğuna dair kanıtlar vardır (24).

Varikosel ve Venöz Basınç Artışı

Varikosele ikincil gelişen venöz basınç artışı testis kan akımını etkileyebilmektedir. Hamster testisinin subkapsüler vasküler yapılarında intravasküler basınçların direkt ölçümü ile testiküler kapiller basıncın çok düşük olduğu ve vasküler ağın arteryel dolaşım tarafından düzenlendiği ortaya konulmuştur. Venöz akımın kollaterallerinin ligasyonu ve pampiniform pleksus distalindeki ana venöz akımın kısmi oklüzyonuna bağlı olarak venöz basınçta %90'ın üzerindeki artış postkapiller venüllere iletilmektedir. Kronik prekapiller vazokonstriksiyon testisin beslenmesini olumsuz etkilemekte ve dolayısıyla spermatogenez bozulmaktadır. Ayrıca artmış venöz basınç, intratestiküler onkotik ve hidrostatik basınçlarda değişikliğe neden olarak önemli hormonlar için parakrin ve taşınma ortamını etkileyebilir ve mikrovasküler sıvı değişimini bozabilir (25).

Varikosel ve Hormonal İşlev Bozukluğu

Varikoselin spermatogenez üzerine bozucu etkisini açıklamaya çalışan ilk hipotezlerden birisi testiküler steroidogenezde oluşturduğu değişimdir. Önceleri varikoselin total testosteron (T) seviyesini düşürdüğü rapor edilirken, daha sonra varikoselli ve normal erkeklerin internal spermatik ven ve periferik ven T seviyeleri arasında fark saptanamamıştır (26). Bir çalışmada varikoselli infertil ve kontrol grubu olguların serum estradiol, FSH, LH ve T seviyeleri arasında önemli fark saptanmıştır. Varikoselli infertil erkeklerin serum FSH seviyeleri varikoseli olan ve olmayan fertil erkeklerinkinden daha yüksek bulunmuştur (27). Diğer taraftan, varikoselektomi sonrası hipogonadik seviyedeki total ve serbest T düzeylerinin yükseldiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (28). Varikosel gonadları etkileyerek hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı (HHGA) bozabilmektedir. Dolayısı ile gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarı testi ile varikoselektomi sonucunu tahmin etmek olanaklı olabilir. Ancak erişkinlerde pozitif GnRH test ile varikoselektomi arasında korelasyon saptanamazken, adölesanlarda gösterilmiştir (29). Bazı araştırmacılar adölesanlarda varikoselle uyumlu pozitif GnRH ve uyarılmış FSH testlerinin aslında varikoseli olmayan adölesanlar ile benzerlik gösterdiğini, dolayısı ile bu testlerin varikoselektomi sonucunu göstermede yetersiz olduğunu öne sürmüşlerdir (30). Varikoselli olgularda HHGA değişikliklerinin

varikosel etkisiyle mi ortaya çıktığı veya varikoselin primer patofizyolojik düzeneği sonucu mu olduğu açık değildir.

Varikosel ve Hipoksi, Reaktif Oksijen Türleri

İnsan ve deneysel araştırma verileri varikoselin patofizyolojisinde apoptozis, hipoksi ve reaktif oksijen türlerinin rolünün olduğunu göstermektedir. Deneysel varikosel modellerinde hipoksi germ hücre apoptozisini artırmakta ve mikrovasküler hemodinamiyi hızlandırmaktadır. Deneysel varikosel modellerinde testiküler dokuda hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) artmış bulunmuş, hipoksiye yanıt olarak artmış anjiogenezin bir göstergesi olan mikrovasküler dansite (MVD) artışı saptanmıştır. Ayrıca testiküler dokuda pro-anjiyogenik etkili vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) de arttığı immunhistokimyasal olarak gösterilmiştir (31). Varikosele bağlı oksidatif strese yanıt olarak semen ve testis dokusunda hidrojen peroksit, serbest radikaller ve süperoksit anyonlarının arttığı gösterilmiştir (32). Ayrıca varikoselli olgularda spermatozoal reaktif oksijen türlerinin (ROS) arttığı ve seminal total antioksidan kapasitenin azaldığı rapor edilmiştir. Varikoselli fertil ve infertil olgularda da reaktif oksijen türlerinde ve antioksidan kapasitede aynı değişiklikler saptandığı için varikosel fizyopatolojisi için özgül değildir. Diğer bir oksidatif stres belirteci olan nitrotirozin'in varikoselli adölesanların spermatik ven konsantrasyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (33). Varikoselli olguların testis biyopsilerinde oksidatif stresi gösteren 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE)-modified proteini ve Leydig hücresinde oksidatif stresi azaltmaya çalışan heme oxygenase-1 artmış bulunmuştur (34). Ayrıca varikosele bağlı artmış DNA fragmentasyonunun oluşmasında oksidatif stresin rolü araştırılmış, kontrol grubuna göre varikoselli olgularda ROS ve DNA fragmentasyon oranı yüksek bulunmuştur (35). Varikosele bağlı oksidatif stresin artması sitokin (özellikle potent bir proenflamatuvar aktivatör olan interleukin-1 (IL-1) üretiminin artmasına da bağlı olabilir. Deneysel varikoselde testislerde IL-1 artmaktadır. Ayrıca varikoselli infertil erkeklerin seminal sıvılarında da ROS ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (36). Varikosele bağlı oksidatif stresin artışına katkıda bulunan diğer bir düzenek normalde germ hücre çoğalması ve farklılaşmasında görev alan spermatosit ve Leydig hücrelerinde yerleşik leptinler ve leptin reseptör artışı

olabilir. Obez olgularda leptinler endotel hücre mitokondrilerinde süperoksit üretimini indüklemekte ve lipid peroksidasyonunu artırmaktadır (37). Varikosele bağlı artmış oksidatif stresin diğer bir nedeni artmış nitrik oksit metabolitleri olabilir. Normalde testiküler vasküler endotel hücrelerinde ve Leydig hücrelerinde endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) bulunurken, varikozel testiste indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) artmaktadır. Artmış nitrik oksit metabolitleri süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek güçlü oksidan özellikleri olan peroksinitrit ve peroksi nitröz asit oluşumunu artırır. Peroksi nitröz asit sistein ve glutatyon ile etkileşirken, peroksinitrit nitrotirozin üretmektedir (38). Bir başka yolak ise spermatogenezi oksidatif stresten koruyan glial hücre-kökenli nörotrofik faktör'un (GDNF) varikozel testiste azalmış olmasıdır (39). Varikozelli olguların seminal plazmalarının yanı sıra kan serumunda da oksidatif stres artmaktadır. Serumdaki oksidatif stres varikozelli erkeklerde DNA hasarı ve apoptozisten sorumludur. Reaktif oksijen türleri tarafından indüklenen DNA'nın oksidatif ürünü 8-hidroksideoksiguanozin'in varikozelli infertil erkeklerin spermatik ve periferik venlerindeki düzeyleri sperm mitokondrial DNA hasarı ile pozitif korelasyon gösterirken, semen analizinin standart parametreleri ile negatif korelasyon göstermektedir (40). Ayrıca varikozelli olguların seminal sıvılarında da reaktif oksijen türleri önemli oranda artmış bulunmuş ve mitokondrial koenzim Q10 gibi antioksidanların azaldığı tespit edilmiştir. Varikozektomi sonrası reaktif oksijen türleri seviyesinde azalma, antioksidan kapasitede artış olmaktadır (41).

Varikozel ve Renal-Adrenal Reflü

Venografik incelemeler varikozelli olguların %50'sinde renal venden sol spermatik vene retrograd akım olduğunu göstermektedir. Varikozelli olgularda testisler için toksik olabilecek böbrek ve adrenal salgılanan adrenomedullin, kortizol, katekolamin, prostoglandin E ve F gibi madde ve metabolitler internal spermatik ven kanında yüksek oranda bulunabilir. Varikozel cerrahisi sırasında spermatik venlerden alınan kan örneklerinde katekolamin düzeyleri periferik venlerdekinden üç kat yüksek bulunmuştur. Venlerdeki artmış katekolamin, "countercurrent" değişim sistemi yoluyla pleksus pampiniformis düzeyinde testiküler arterlere geçerek, arterlerdeki noradrenalin düzeyini arttırmakta ve arteriyollerde buna bağlı oluşan vazokonstriksiyon, testiküler

hipoksiye katkıda bulunmaktadır (42). Ancak, deneysel varikosel oluşturulan maymun ve farelerde adrenalektominin varikoselin testise olan bozucu etkisini önlemediği rapor edilmiştir (43). Dolayısı ile varikoselin spermatogenez üzerine bozucu etkisinin oluşmasında adrenal bez metabolit reflüsünün önemli rolünün olmayacağı sonucu çıkarılabilir.

Varikosel ve Otoimmünite

Kan testis bariyerinin bozulmasının antisperm antikor (ASA) üretimine neden olduğuna inanılmaktadır. Olası etyolojiler arasında; testis torsiyonu, duktal obstruksiyon, epididimit, prostatit, testis travması ve varikosel bulunmaktadır. Fertilité durumu göz önüne alınmaksızın varikoselli sağlıklı erkeklerin testis biyopsilerinde Sertoli hücre-Sertoli hücre bağlantılarının (kan-testis bariyeri) sağlam olduğu gösterilmiştir (44). Varikoselin hangi mekanizmayla kan testis bariyerini bozmadan ASA'ları uyardığı bilinmemektedir. Deneysel varikosel oluşturulan ratlarda sham ve kontrol grubuna göre yüksek düzeyde ASA tespit edilmiştir (45). Varikoselli ve varikoselsiz infertil olguların spermatozoa ve seminal plazmalarına karşı oluşan antikor düzeyleri arasında farklılık saptanamazken, varikoselli infertil olguların %91'inde ve varikoseli olmayan infertil olguların %41'inde antikor saptanmıştır (46).

Varikosel ve Apoptozis

Apoptozis programlanmış hücre ölümü demektir. Genetik aberasyona uğramış hücrelerin ortamdaki kaldırılmasında görevlidir. Apoptozisi kontrol eden birçok gen, enzim ve yolak bulunmaktadır. Hücre membranında "Fas" ve "Fas ligand" olarak bilinen ve "Tumor Nekrozis Faktör" reseptör ailesinin hücre ölümü sinyallerini kontrol eden spesifik membran reseptörleri bulunur. İmmunohistokimyasal olarak Fas'ın germ hücrelerinde, Fas ligand'ın ise Sertoli hücrelerinde olduğu gösterilmiştir (47). Sitoplazmik düzeyde "Caspas" olarak bilinen sistein proteazları içeren sinyal ileti yolları vardır. Fas, Fas liganda bağlandığı zaman hücre membranının iç kısmında bulunan procaspas-8'i aktive eder ve aktif caspas-8 diğer caspaslar gibi apoptozisi kontrol eden caspas-3'u aktive etmektedir. Hücre çekirdeğinde ise apoptozisi kontrol

eden p53 ve pro-apoptotik Bax, anti-apoptotik Bcl- 2 genleri vardır. Tümör supresor bir gen olan p53, DNA hasarına yanıt verir ve geçici olarak hücre siklusunu G1 fazında durdurarak DNA onarımı için yeterli süreyi sağlar (48). DNA hasarı geri dönüşümsüz ise p53 Fas reseptörlerini ve Fas genini aktive ederek hücre ölümünü başlatır. Bcl-2 ise mitokondriden sitokrom-C salınımını stimüle veya inhibe ederek apoptozisi başlatabilir veya inhibe edebilir. Bu enzimin varlığı caspas-9'u uyarır, bu da apoptozis yolağının bir parçası olan caspas-3'u uyarılmaktadır (49). Oligospermik varikoselli bir hasta grubunda seminal plazmada Fas'a bağımlı apoptozis blokörü olan "soluble-Fas" (s-Fas) miktarının azalmış olduğu ve dolayısı ile apoptozun arttığı, varikoselektomi sonrası azalmış olan s-Fas miktarının arttığı ve bunun da apoptozisi azaltarak sperm parametrelerinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (50). Deneysel varikosel modelinde varikosel oluşturulduktan 7, 14 ve 28 gün sonra elektron mikroskobu ile seminifer tübül başına düşen apoptotik hücre sayıları aynı taraf testiste sırasıyla 0,15, 0,23 ve 0,27; karşı testiste sırasıyla 0,14, 0,16 ve 0,17 olarak kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (51). Ayrıca apoptozisteki artışın 14. günde başladığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada p53 ekspresyonunu ile apoptozis ilişkisi araştırılmış, ancak varikosel ile apoptozis arasında bir ilişki saptanamamıştır (52). Daha önce yapılan birçok çalışma ile çeliştiğinden bu çalışmanın sonuçları tartışmalı bulunmuştur. Varikoselli hastalarda bir diğer apoptozis nedeninin androjen azlığı olduğu bildirilmiştir. Hayvan modeli ve insanlarda varikoselin testis dokusundaki pregnanolonun 3-hidroksi testosteron'a dönüşümünü azalttığı gösterilmiştir (53). İmmatür ratlarda yapılan bir çalışmada hipofizektomiden dört gün sonra testiküler apoptozisin başladığı gözlenmiştir (54). Matür ratlarda GnRH antagonisti verildikten beş gün sonra preleptoten ve pakiten spermatositlerde ve evre yedi-sekiz spermatidlerde apoptozisin başladığı gösterilmiştir. Rekombinant LH ve rekombinant FSH verildikten sonra apoptozisin azaldığı, intratestikuler T seviyesinin normal sınırlara yükseldiği bulunmuştur (55). Bir in vitro çalışmada izole seminifer tübüller serumdan arınmış bir ortamda inkübe edildiğinde 48 saat içinde germ hücrelerinde başlayan apoptozisin ortama testosteron eklendikten sonra baskılandığı gösterilmiştir (56). Aşırı glutamin tekrarına bağlı androjen reseptör (AR) mutasyonları infertil erkeklerin %30'undan fazlasında saptanabilirken, varikoselli azospermik erkeklerde bu oranın daha yüksek olabileceği öne sürülmüştür (57). Ancak, varikosel ve glutamin aşırı tekrarına bağlı AR

mutasyon birlikteliğinin ko-insidental olabileceği de akılda tutulmalıdır. AR mutasyonları da spermatogenez sırasında apoptozu hızlandırabilir. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri de DNA fragmentasyonunu artırarak germ hücre apoptozunu artırabilir (58). Varikosel ve toksik ajanların birlikteliğinde de apoptozis hızlanmaktadır. Etilen glikol eter, 2-metoksi etanol ve bunların yan ürünü 2-metoksiasetik asit gibi toksik maddelerin hayvan deneylerinde apoptozisi hızlandırdığı gösterilmiştir (59). Ayrıca deneysel varikosel oluşturulmuş ratlarda nikotin spermatogenezi daha fazla bozmaktadır (60). Günlük yaşamda kontamine su, sigara ve aerosollerle aşırı miktarda kadmiyuma maruz kalınabilmektedir. Kadmiyum, havayolu ile akciğerlerden gastrointestinal sisteme göre yaklaşık iki kat fazla absorbe edilmektedir. Emilen kadmiyum varikosele bağlı artmış testiküler kan akımı nedeniyle testise ulaşarak birikmektedir. Testiste vasküler endotel hasarı, intratestiküler ödem ve hücrelerarası sıvı basıncında artışa yol açmaktadır (61). Ağır sigara içiciler ile karşılaştırıldığında varikoselli olguların seminal plazma ve testiküler kadmiyum seviyelerinin arttığı ve testis biyopsilerinde apoptotik hücrelerde kadmiyum biriktiği gösterilmiştir. Normal spermatogenezli varikoselli ve kontrol grubu olgularında seminifer tübül başına %10 apoptotik hücre ve 0,3 mg kadmiyum saptanırken, hipospermatogenezli varikosel grubunda tübül başına %20-50 apoptotik hücre ve 1,3 mg kadmiyum saptanmıştır (62). Bu bilgiler kadmiyumun varikoselli hastalarda spesifik bir toksik ajan olduğunu göstermektedir.

Varikosel ve Akrozom Reaksiyonu

Varikosel, sperm parametreleri yanında, zona pellusidaya bağlanma sırasında gerçekleşen akrozom reaksiyonunda da bozulmalara yol açabilir. Anormal akrozom reaksiyonu induksiyon testi (ART) varikoselli erkeklerin %48'inde pozitif bulunmuş ve varikoselektomi sonrası bu olguların %35'inde düzelme saptanmıştır (63). Varikoselli olgularda akrozom reaksiyonu içinde yer alan L-tip voltage dependent kalsiyum iyon kanallarının (L-VDCC) iyon porlarında aminoasit dizilerinde delesyonlar geliştiği öne sürülmüştür(62). L-VDCC'ler çinko, kadmiyum, nikel, kobalt, alüminyum ve kurşun transportunu da sağladığı için çevresel toksinlerden etkilenmektedir (64). Varikoselli infertil erkeklerin spermlerinde çinko azalırken kadmiyum artmaktadır. Dolayısı ile kadmiyum sperm başına girerek kalsiyum kanallarını bozmaktadır (62).

Varikosektominin kadmiyumun yaptığı etkiyi geriye dönüştürüp dönüştürmediği veya çinko verilmesinin LVDC'leri kadmiyumun toksik etkisinden koruyup koruyamayacağı halen bilinmemektedir.

Varikosel ve Epididim

Epididim sperm maturasyonu, transportu ve depolanması için uygun mikro ortam sağlayarak erkek üreme yeteneğinde önemli bir role sahiptir. Epididim işlevleri ve morfolojik yapısı testisten salgılanan androjen ve birçok testiküler faktörlere bağlıdır (65). Posttestiküler spermatozoal olgunlaşma epididimal sekresyon ve absorpsiyonlarla sağlanan özel bir ortamda oluşmaktadır. Varikosele bağlı epididimal işlev ve morfolojide oluşan değişiklikler de infertilite nedeni olabilir. Deneysel varikoselin epididimal hipertermi oluşturarak özellikle kauda epididimde bazal ve prinsipal epididimal hücrelerde apoptozisi hızlandırdığı, epididimal tübül çapını küçülttüğü gösterilmiştir (66). İnsanlarda yapılan bir araştırmada fertil beş erkeğin testis ve epididimleri günde 15 saat olmak üzere 120 gün süreyle inguinal pozisyonda tutularak +2°C daha yüksek ısıya maruz bırakılmış ve hafif yüksek ısının yüksek oranda sperm kromatin hasarı oluşturduğu ve sperm sayısını azalttığı görülmüştür (67). Deneysel varikoselin birinci ayında epididimal sodyum ve potasyum konsantrasyonlarının değişmediği ve kan-epididim bariyerinin bozulmadığı, buna karşın kauda epididimiste sperm motilite ve konsantrasyonunun azaldığı rapor edilmiştir (68). Ayrıca epididimal sıvıyı asiditesinin arttığı, epididimal epitelyal mikrovililerin silindiği gösterilmiştir (69). Tek taraflı deneysel varikosel her iki epididimal morfolojisinde de benzer değişiklikler oluşturmaktadır (70). Varikosele bağlı gelişen epididimal morfolojik ve işlevsel değişiklikler fertilizasyon için optimal sperm olgunlaşmasını engelleyebilir. Varikosektomi sonrası epididimal değişikliklerin geri dönüşüp dönüşmediği bilinmemektedir.

Varikosel ve Sperm DNA Hasarı

Varikosektominin fertilitedeki rolünün araştırılmasında çok sayıda sperm DNA hasarına ait çalışma mevcuttur. Sperm DNA hasarının infertil erkeklerde yüksek olduğu ve bunun da yüksek oranda spontan gebelik gelişimini azalttığı ve hatta Yardımcı

Üreme Yöntemleri (YÜT) ile de gebelik oranlarını etkilediği gösterilmiştir (71). Diğer taraftan, varikoselektominin sperm DNA hasarını düzeltbildiğine dair çalışmalar mevcuttur (72).

2.2.5.Serbest Oksijen Radikalleri

Günümüze kadar SOR'un insan spermatozoasına toksik olduğu düşünülmekteydi. Ancak, bugün düşük miktarda SOR'un spermatozoanın fertilizasyon kabiliyetleri için gerekli olduğuna dair sağlam kanıtlar vardır. Düşük miktardaki SOR'un fertilizasyon, akrozom reaksiyonu, hiperaktivasyon, hareket ve kapasitasyon için gerekli olduğu gösterilmiştir. Süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) yüksek derecede reaktif olan, yakındaki moleküllerle etkileşime giren ve hücre organelerinde oksidatif stres hasarını başlatan oksijen metabolitleridir. Spermatozoanın düşük miktarda hidrojen peroksitte bekletilmesi; sperm kapasitasyonu, hiperaktivasyonu, akrozom reaksiyonu ve oosit füzyonunu indüklemektedir. Süperoksit anyonu da kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunu arttırmaktadır. Buna ilaveten, SOR sperm-oosit etkileşiminde de görevlidir(73).

SOR; radikal (hidroksil iyonu, süperoksit, NO, peroksil) ve radikal olmayan (ozon, tekli oksijen, lipid peroksit, hidrojen peroksit) molekülleri içeren geniş bir dağılım gösterir. Reaktif nitrojen metabolitleri (nitröz oksit, peroksinitrit, nitroksil iyonu) serbest nitrojen metabolitleridir ve SOR'un alt sınıfı oldukları düşünülür. NO'nun normal sperm üzerine hem hareketi hem de zona birleşmesini engelleyen zararlı etkileri ortaya konmuştur (74). Her ejakulatın SOR ile kontamine olduğu varsayılmaktadır. Semende spermatozoa, lökosit ve epitel gibi farklı hücreler bulunur. Bahsedilen bu hücreler içinde SOR'un başlıca kaynağı spermatozoa ve lökositlerdir. Sitoplazmik damlacıklar, düşük sperm kalitesi ve artmış SOR miktarı arasındaki bağlantıyı ortaya koyar. Yanlış spermiyogenezin sonucu olan bu yapılar, SOR'un asıl kaynağıdır. Muhtemeldir ki sitozolik bir enzim olan glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) vasıtasıyla, sitoplazmik kalıntılar ve artmış SOR üretimi paralellik gösterir.

Spermatozoadaki SOR üretimi 2 yolla olur: sperm plazma zarında bulunan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz ve mitokondride bulunan

NADPH bağımlı oksidoredüktaz sistemidir. Sitozolik bir enzim olan G6PD tarafından yönlendirilen bir yol üzerinden fazla SOR üretimi gerçekleştirirler. G6PD sitozolde bulunan pentoz fosfat yolunda glikozun kullanım hızını kontrol eder. Bu yoldan glikoz oksidasyonu yapılır. NADPH oksidaz olarak bilinen enzim sistemi bunu reaktif oksijen türleri üretimi için elektron kaynağı olarak kullanır. Bu sistemle sperm plazma membranı seviyesinde reaktif oksijen türleri üretilir. NADH'a bağlı oksidoredüktaz ile mitokondride reaktif oksijen türleri üretilir. İnsan spermatozoasındaki esas oksijen radikali süperoksid anyonudur (O_2^-). Süperoksid dismutaz bu anyonu $O_2^- + O_2^- + 2H = H_2O_2 + O_2$ denkleminde gösterildiği gibi temizler. Ancak, demir ve bakır gibi geçiş elementlerinin olduğu ortamlarda H_2O_2 ve O_2 reaksiyona girerek ileri derecede zararlı hidroksil radikaline dönüşebilir. Ayrıca Fenton reaksiyonu ile H_2O_2 'den hidroksi radikali üretebilir. Hidroksil radikali lipid peroksidaz sisteminin güçlü bir başlatıcısıdır. Bu konuda diğer bir hipotez ise plazma membranından geçen H_2O_2 , G6PD enzimini inhibe ederek NADPH üretimini bozmasıdır. Bunun sonucu okside glutatyon ve indirgenmiş glutatyon birikir. Neticede spermin antioksidan mekanizması azalır ve membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu artar (75). Peroksidaz pozitif lökositler semedeki oksijen radikallerinin ana kaynağıdır. Peroksidaz içeren lökositler; tüm seminal lökositlerin %50-60'ını oluşturan PMN lökositlerden ve geri kalan %20-30'u makrofajlardan oluşmaktadır. Bu PMN lökositler ejakulata prostat ve seminal veziküller tarafından salınır. Enfeksiyon ve inflamasyon lökositleri aktive eder. Aktive olmuş lökositlerin aktive olmayanlara göre 100 kat fazla miktarda SOR ürettiği gösterilmiştir. İnfeksiyon gibi uyarılar sonucu NADPH üretimi artar ve lökositlerin myeloperoksidaz sistemi aktifleşir. Bunun sonucu yüksek seviyede oksijen radikali salınımı gerçekleşir. Semende $1 \times 10^6/ml$ 'den fazla lökosit olmasına lökospemi adı verilir. Sperm kalitesinde düşüklük, azalmış hiperaktivasyon ve bozulmuş sperm fonksiyonları gibi durumlar lökospemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak, azalmış sperm kalitesi ve bozuk sperm fonksiyonları ile seminal lökosit konsantrasyonu arasında bağlantı kurulamamıştır. Bu ihtilaf; $0,5 \times 10^6/ml$ lökosit olan semen örneklerinde, sınır değer olan $1 \times 10^6/ml$ lökosit olan semen örneklerinden çok daha düşük SOR olmasıyla açıklanabilir. Polimorfonükleer (PMN) elastazın spektrofotometrik ölçümü lökospemiye gösterebilir. İnfertil erkeklerde, yıkanmış ve yıkanmamış semen örneklerindeki SOR miktarı anlamlı derecede yüksektir. Diğer taraftan yıkanmış

örneklerde yıkanmamış olanlardan daha yüksek değerler elde edilmiştir. Buna karşın, fertil erkeklerde yıkanmış ve yıkanmamış semen örneklerindeki SOR değeri çok düşük bulunmuştur. Lökospermili veya lökospermisiz subfertil erkeklerde SOR, interlökin 1 ve interlökin reseptör antagonist aşırı üretimi saptanmıştır. Bu bulgu, aksesuar gland enfeksiyonunda sperm kalitesine olan etkinin lokal veya lökositlerden olan sitokin üretimi ile oksijen radikallerinin sonucu olduğunu düşündürmektedir (76).

Yağlar, proteinler, nükleik asitler ve şekerler gibi tüm hücrenel bileşenler oksidatif stres için birer hedefdir. Oksidatif strese bağlı hasarın derecesi; SOR miktarı, SOR maruziyet süresi ve diğer birtakım hücre dışı faktörlere bağlıdır. Yağlar sperm plazma zarında doymamış yağ asitleri şeklinde bulunan ve oksidasyona en açık moleküllerdir. SOR, hücre zarındaki doymamış yağ asidine hücum eder ve lipit peroksidasyonu denilen kimyasal bir zinciri başlatır. Lipit peroksidasyonu ürünlerinden bir tanesi malondialdehit (MDA)'tir ve spermatozoanın maruz kaldığı peroksizomal hasarı gösteren biyokimyasal testlerde kullanılır (77). Varikoselli hastalarda oksidatif stresin göstergesi MDA ve SOD seviyesinde artış gösterilmiştir (78). Varikoselde internal spermatik vende oksidatif stresin ve antioksidan enzim aktivitesinin arttığı görülmüştür. Antioksidan enzim aktivitesinin artması, serbest oksijen radikallerin olumsuz etkilerini dengelemeye yönelik bir cevap olabilir(79). Serbest oksijen radikallerinin fizyolojik düzeyleri sperm kapasitasyonunu, akrozom reaksiyon (AR) ve oosit füzyon sırasında sperm fonksiyonları için önemli bir rol oynayabilir. Serbest oksijen radikalleri arttığında sperm fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Antioksidan tedavinin etkisi burada oraya çıkmaktadır. Erkek infertilitesinde bu mekanizmayla etkili olduğu söylenebilir (80). Bir çalışmada varikosel ve kontrol grubu olarak kasık fitiği olan erkeklerin internal spermatik ven dokusunda SOR ve antioksidanlar karşılaştırılmıştır. Ayrıca varikoselli fertil ve infertil erkeklerin oksidan ve antioksidan düzeyleri de değerlendirilmiştir. Genelde varikosel hastalarında yüksek tüketim nedeniyle antioksidan enzim düzeyi azalır. Aksine, bu çalışmada MDA ve antioksidan enzim infertil varikosel hastaların internal spermatik venöz duvarında artmış bulunmuştur. Bu durum varikoselin kronik bir süreç olduğunu göstermekte ve oksidatif strese karşı bir adaptasyon ile açıklanabilir (81). Oksidatif strese artmış duyarlılık, sperm plazma membranında bulunan yağ asitlerinin bileşimindeki farklılıklar ile kısmen açıklanabilir. Normospermik varikoselli hastalarla karşılaştırıldığında, oligoastenospermik varikoselli hastalarda sperm plazma

membranındaki çoklu doymuş yağ asit içeriğinde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (82). Varikoseli olan hastaların testis biyopsileri değerlendirildiğinde, varikoseli olmayanlara göre SOR ilişkili lipid peroksidasyonunun indirekt belirteci olan MDA seviyelerinde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (83). Oksidanların anlamlı olarak daha yüksek seviyeleri (malonaldehit ve nitrik oksit) ve antioksidanların düşük seviyeleri (katalaz süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve askorbik asit) varikoselli infertil erkeklerin spermalarında görülür. Varikoselde seminal oksidatif stres sperm hareketliliği ve varikosel derecesi ile ilişkilidir (84). İnfertil varikoselli hastalarda, varikosel derecesi arttıkça seminal plazmada serbest oksijen radikallerinin artmasına bağlı olarak oksidatif stres gelişir (85). Varikosel sıçanların epididiminde GPx aktivitesini azaltır ve MDA düzeyini yükseltir. Tedavide kullanılan Qiangjing kapsül ise GPx aktivitesini azaltır ve MDA düzeyini yükseltir, böylece epididimal mikroçevre düzelir, epididimal sperm olgunlaşması sağlanır ve doğurganlığı arttırabilir (86). Reaktif oksijen türlerinin varikoselli hastalardaki etkisinin saptanması ile tedavi seçeneklerine yeni boyut katılmıştır. Oksidatif stresin (OS) ve SOR'un sperm parametreleri üzerine olan etkisi bilinmektedir. Fujisawa ve ark.nın varikoseli olan infertil hastalarda DNA polimeraz enzim aktivitesinin azaldığını ve buna bağlı olarak spermatogenezin azaldığını göstermesinden sonra bu konuda çalışmalar hız kazanmıştır (87). Sol varikoseli olan 16 hastalık bir seri ile yapılan çalışmada, ROS'un varikosel ile arttığı ve buna bağlı olarak DNA fragmentasyonunda bir artış olduğu gösterilmiştir (88). SOR, sperm baş ve orta kısmındaki çokludoymuş yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu sonucunda defektif sperm fonksiyonuna neden olabilir, sperm morfolojisini bozabilir ve sperm motilitesinde azalmaya yol açabilir. Ayrıca DNA hasarına da neden olabilir. Varikoseli olan hastalarda SOR'un azalmış fertilitateyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Varikoseli olan fertil veya infertil erkeklerin semen örneklerinin değerlendirilmesinde, varikoseli olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda SOR bulunduğu bildirilmiştir. İnfertil varikoselli olguların %80'inde artmış SOR konsantrasyonu saptanmasına karşın, bu durum varikoseli olan fertil hastaların %77'sinde, varikoseli olmayan fertil bireylerin %20'sinde bulunmaktadır. Ayrıca, normal bireylerin toplam antioksidan kapasitesi de varikoseli olanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (89). Varikosellilerdeki spermatozoanın oksidatif hasara artmış duyarlılığının, bazı antioksidanların hücre içi konsantrasyonlarındaki yetersizliğe bağlı olabileceği ileri

sürülmektedir. Artmış SOR seviyeleri, azalmış sperm motilitesi ile ilgili bulunmuş; ancak tam mekanizması anlaşılammıştır. Varikoselde SOR'un artması sonucu seminal plazma asidik olur. Sperm pH düşmesi sonucu antioksidan enzimler bozulur ve sperm hareketliliği azalır (90). Bir hipoteze göre, H₂O₂ hücre membranını geçmekte ve daha sonra spermatozoa tarafından SOR üretimini arttırmak için elektron kaynağı olarak NADPH oksidaz olarak bilinen enzim sistemi tarafından kullanılacak olan NADPH'nin hücre içinde elde edilmesini sağlayan heksoz monofosfat şantı yolu ile glukoz-6-fosfat dehidrojenaz gibi bazı vital enzimlerin işlevini engellemektedir (91). Bir diğer hipotez ise aksonemal proteinlerin fosforilasyonunda ve sperm hareketli liğinde azalma ile sonuçlanan bir dizi olaya dayanır ki, her ikisi de sperm-oosit füzyonunda gerekli olan membran akışkanlığında azalmaya neden olmaktadır (92). Gece bekletilen örneklerde spermatozoadaki hareket azalması, lipid peroksidasyonu ile yakından ilgilidir. Hücre zarını lipid peroksidasyonundan koruyan vitamin E ile yapılan çalışmalarda, hücre hareketlerinin korunması bu yönde güçlü kanıtlar sunmaktadır. Testiküler doku nitrik oksit (NO) ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin (TBARS) etkisinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada ise sperm motilitesinin doku NO düzeyi ile yakın ilişkili olduğu ve TBARS'ın ise NO yolu ile etkili olduğu gösterilmiştir (93). İn vitro çalışmalarda NO'nin yüksek konsantrasyonlarında sperm hareketliliğini engellediği bildirilmiştir. Seminal NO düzeyinde bir artış, varikoselli infertil hastalarda sperm bozukluğunda rol oynayabilir. Cerrahi onarım sonrası serum NO seviyesinde azalma oksidatif stresin azaldığını gösterir ve sperm fonksiyonlarında düzelmeye görülebilir (94). Germ hücrelerindeki DNA hasarı; düşük fertilizasyon oranları, implantasyon bozuklukları, gelişme gerilikleri ve yüksek abort oranları ile ilişkilidir. Oligoastenoteratospermili hastalarda SOR seviyeleri ve aksonemal bozukluk miktarı yüksek bulunmuştur (95). DNA hasarı apoptoz, enfeksiyon, spermiyogenez defekti ve oksidatif strese bağlı olabilir. DNA hasarı defektif apoptoz gibi bir sürecin sonucu olmaktan ziyade sıklıkla oksidatif stres kaynaklıdır. Oksidatif stresin DNA hasar mekanizmaları; tüm bazların değişimi, boş baz alanları oluşumu, silinme, çerçeve kayması, çapraz bağlantılar ve kromozomal değişim şeklindedir. Ayrıca, tek veya çift DNA zincirindeki kırıkların sık tekrarlama da oksidatif stres ile ilgilidir. Artmış SOR seviyesi, DNA kırılmalarında artış ve DNA metilasyonunda azalma ile ilişkilidir. SOR ayrıca nokta mutasyonlar, polimorfizm gibi semen kalitesini düşüren mutasyonlar da yapabilir. Denatürasyon ve

DNA baz eşleniği oksidasyonu gibi mekanizmalarla da oluşabilir. DNA hasarı küçük olduğunda spermatozoa kendini tamir edebilir; oositin de hasarlı spermatozoayı tamir yeteneği mevcuttur. Ancak hasar büyükse apoptoz ve embriyo harabiyeti gelişebilir. Y kromozomundaki DNA hasarı gen delesyonuna sebep olup yeni kuşaklarda infertiliteye yol açabilir. Yüksek SOR seviyelerine sahip infertil erkeklerin fertil olanlara göre daha fazla kromozomal kırık taşıdığı gösterilmiştir (96). Varikoseli olan erkeklerde sperm DNA fragmentasyonunda bir artış ve mitokondriyal aktivite ve akrozom bütünlüğü azalma gösterilmiştir. Ancak, ilginç olarak lipid peroksidasyon düzeyleri değişmemiştir(97). Apoptoz, doku hasarına karşı gelişen iltihabi olmayan bir yanıttır. Anormal spermatozoaların eliminasyonunu hedefler. Yüksek SOR seviyeleri iç ve dış mitokondri zarını parçalar ve kaspazları aktifleyen sitokrom c proteinlerini harekete geçirip apoptozu başlatır. Spermde apoptoz hücre yüzeyi proteini Fas ile SOR'dan bağımsız olarak da başlayabilir. Düşük sperm konsantrasyonlu örneklerde Fas-pozitif spermatozoaların oranı daha yüksektir. İnfertil hastalarda apoptozun göstergesi olan sitokrom c, kaspaz 3 ve 9'un yüksek seviyeleri SOR tarafından meydana getirilen sperm hasarını yansıtmaktadır (98). Erken apoptozun göstergesi olan anneksin V'in, infertil erkeklerin matür spermatozolarında normal bireylerden daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (99). Deneysel olarak oluşturulan bir varikosel modelinde, varikoselin yaratmış olduğu apoptotik etkinin melatonin verilmesi ile azaldığı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doku MDA ve anti-apoptotik Bax protein seviyelerinin benzer olduğu gösterilmiş; bu etkinin antioksidan enzim aktivitesinin artışı ile sağlandığı saptanmıştır (100). Varikoselde spermatogenezde bozulma hangi mekanizma ile olduğu açıkça tanımlanmamıştır. Germ hücre apoptozisi ve oksidatif stres spermatogenezde bozulmada etkilidir ve antioksidanların kullanımı bu etkilere karşı olumlu düzeltilmeler olduğu öne sürülmüştür. Varikoselde spermatogenez sırasında germ hücrelerinin kaybı, azalmış round spermatid/pachytene oranı gösterilmiştir. Bir çalışmada bu etkilerin N-astilsistein (NAC) tarafından etkilenmediği belirtilmiştir(101). Varikoselli erkeklerde seminifer tübüllerde bozulma ve germ hücrelerde apoptozisde poliadenozin difosfat riboz polimeraz (PARP) yolunun aktivasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür. 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE) ve PARP-1 ekspresyonunda ise artış saptanmıştır (102). Varikoselli bireylerde, semende iltihabi sitokinler olan IL-1, IL-6 ve SOR artışı saptanmıştır. Bu hastalarda varikosektomi sonrası seminal sıvıda

süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve vitamin C gibi antioksidanların artarak, sperm kalitesinin düzeldiği belirtilmektedir. Varikoselin en ucuz ve en faydalı tedavisi varikoselektomidir (103). Varikosel onarımının spontan gebelik oranları iyileştirdiğine dair bir kesin kanıt olmamasına rağmen, varikoselektomi sperm parametreleri (sayısı ve toplam ve progresif motilite) artırır, sperm DNA hasarı ve seminal oksidatif stresi azaltır ve sperm ultramorfolojisini geliştirir. Varikoselektomi de çeşitli yöntemler uygulanabilirse de mikrocerrahi onarımı ile daha iyi sonuçlar görülmektedir (104). Zini ve ark. tarafından ise mikrocerrahi varikoselektomi operasyonundan sonra DNA bütünlüğünde iyileşme olabileceği saptanmıştır. Varikosel onarımı subnormal semen analizi, klinik varikosel ve açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerde etkili olabileceği görülmüştür(105). Varikoselektomi ile sperm DNA hasarı üzerindeki olumsuz etkisinin gerilediği gösterilmiştir(106). Varikoselektomi ile SOR ve DNA hasarının 3-6 ay sonra azaldığı gösterilmiştir(107). Oksidatif stresin markırı 4-hydroxy-2-nonenal proteinin artması ile gösterebilir (108). Varikoseli olan infertil erkeklerde belirgin DNA hasarı ile spermlerde yüksek oksidatif stres ilişkili görülmektedir. Aminoguanidin (AG) nitrik oksit sentaz (NOS) izoformlarının spesifik bir inhibitörüdür ve NO ve peroksinitrit üretimini azaltarak antioksidan etkisi mevcuttur. İnfertil varikoselli erkeklerde tedavide sperm DNA hasarını azalttığı için AG tedavide etkili olabilir (109). Seminal sıvıdaki total antioksidan seviyesi varikoseli olan bireylerde azalmıştır. 2. ve 3. Derece varikoseli olan bireylerde 1. derece varikoseli olanlara göre ciddi artmış SOR seviyeleri görülmüştür. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, varikoselli erkeklerde artmış SOR seviyesi ve düşük antioksidan miktarı saptanmıştır (110). Oksidatif stres biyo-belirteçlerinin varikosel olgularında değişiklik gösterdiği, varikoselektomiye takiben ise bunların normal düzeylere geldiği belirtilmektedir. Gözlemlenen bir diğer konu ise, hormonal değişikliklerin reaktif türevlerin Leydig ya da Sertoli hücrelerine olan dolaylı etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bağlamda testosteronun varikoselektomili hastalarda potansiyel bir tanımlayıcı olabileceği düşünülmektedir. Varikoseli olan erkeklerin bir kısmı fertil olmasına karşın bir kısmı ise varikoselektomiye rağmen infertildir. Bu durum erkek infertilitesinde sebebinin multifaktöryel olabileceğini ve varikosel ile birlikte genetik ve moleküler etkenlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda savunulan önemli bir görüşe göre; moleküler/genetik bozukluğu olmayan varikoselli olguların

fertil olabileceği, bozukluk varlığında varikoselektomiye rağmen infertilitenin devam edeceği, sınırlı bozukluk varlığında ise varikoselektomi sonrası infertilitenin düzelebileceği savunulmaktadır (111). Genetik ve moleküler çalışmalar ile varikoselin sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi üzerine olan etkisi daha iyi anlaşılmaktadır. Sperm konsantrasyonu, toplam sperm hareketliliği ve sperm normal formları seminal malondialdehit yükselmesi ile olumsuz korele oysa vitamin C seviyesi ile olumlu koreledir. Varikoselli ve varikoseli olmayan fertil erkeklerde oksidatif stres için eşik değeri olduğu düşünülmektedir. Bu her varikoseli olan erkekde niçin spermatogenezde bozulma olmadığını açıklamaya yöneliktir (112). Sitoplazmada azalan antioksidan üretimispermatozoayı oksidatif hasara karşı hassas hale getirmektedir. Bunun da ötesinde, oksidatif stresin varikosel hastalarında sperm disfonksiyonunda rol oynadığı bildirilmektedir. 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) SOR tarafından aktive edilen DNA ürünlerinden biri olup, oldukça düşük miktarlardaki oksidatif DNA hasarını belirleyebilmekte ve yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) ve elektrokimyasal detektör sistemlerinde gösterilebilmektedir. Chen ve ark. sperm DNA hasarının erkek infertilitesi ile yakından ilişkili olduğunu ve 8-OHdG'nin SOR tarafından teşvik edilen oksidatif DNA hasarını gösteren hassas bir belirteç olduğunu erkek infertilitesi ile ilgili çalışmalarında göstermişlerdir. Mitokondriyal DNA (mtDNA) doğrulama okuması işleminden geçmeden replike olabilmektedir. Aynı zamanda, DNA tamir sistemi mitokondride, nükleusda olduğundan daha az etkindir. Bu nedenle, mtDNA'nın mutasyon oranı nükleer DNA'dan 10-20 kat daha fazladır. Bu çalışma da oksidatif stres ve DNA hasarının varikosel ve subklinik varikosel hastaların da gösterilmesini amaçlamıştır. 8-OHdG miktarlarını spermatik ven lökosit DNA'sında ve sperm DNA'sında ölçülerek, mtDNA'nın 4977. baz çifti delesyonunu, varikosel ve subklinik varikosel hastalarının spermünde göstererek kontrol grubu ile elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. İlk defa bu çalışmada, varikosel ve subklinik varikosel hastalarında spermatik kord ve bununla ilişkili periferik kandan elde edilen lökosit DNA'sında, 8-OHdG seviyeleri tespit edilmiştir. 8-OHdG seviyelerinin varikosel ve subklinik varikosel için, sperm mtDNA'sında 4977. baz çifti delesyonu görülen hastalarda iyi bir oksidatif stres belirteci ve buna bağlı DNA hasarı için biyomarker olabileceğini ortaya koymuştur (113). Nükleer faktör-kappaB (NF-kappaB) ekspresyonu, indüklenmiş NO sentaz (iNOS) ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) oksidatif hasarın biyolojik

göstergeleridir ve varikoselde seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür. Bu varikoselde ortaya çıkan oksidatif stresin erkek infertilitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (114). Varikosele bağlı testiküler fonksiyon bozukluğunda p38-MAPK ve p65-NF-kB aktivasyonu ve iNOS ekspresyonunun önemli rolü mevcuttur. Deneysel bir çalışmada, varikoseli olan sıçanların testislerinde p38-MAPK ve p65-NF-kB ve iNOS ekspresyonunun belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (115). Peroksiredoksinler (PRDXs) insan semeninde bol miktarda bulunan ROS-bağımlı sinyal modülatörü ve ROS temizleyicisi olarak hareket eden antioksidan enzimlerdir. PRDX1 ve PRDX6 düzeyleri ve onların tiol grupları üzerindeki oksidasyonu sperm hareketliliğinde ve DNA bütünlüğünde azalma ile ilişkilidir. İnfertil erkeklerde PRDX1 ve PRDX6 düzeylerinde düşüklük ve PRDX'lerin yüksek tiol oksidasyonu saptanmıştır. Bu da sperm fonksiyonlarında azalma ve sperm DNA bütünlüğünde bozulma ile ilgilidir. Oksidatif strese karşı, insan sperminin korunmasında PRDXs önemli rol oynar. CoQ 10 Bioenerjetik ve antioksidan rolü ile sperm biyokimya ve erkek infertilitesinde etkili bir tutum göstermektedir. CoQ (10) konsantrasyonu seminal sıvıda ölçülebilir, sperm sayısı ve hareketliliği ile ilişkilidir. Bu sperm hücreleri ve seminal plazma arasındaki CoQ (10) dağılımı varikozel hastalarında düşük antioksidan kapasite ve yüksek oksidatif stres lehine değişmiştir. Seminal sıvıda koenzim Q (10) redoks durumu ubikinol/ ubikinon oranı, hidroperoksit seviyeleri ve anormal sperm şekillerinin yüzdesi arasında ters bir korelasyon bulunmuştur. CoQ (10) konsantrasyonu seminal plazma ve sperm hücrelerinde önemli miktardadır ve astenospermi tedavisinde oldukça etkilidir (116).

2.2.6. Antioksidanlar

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya ise antioksidan savunma denir. Antioksidanlar, çeşitli hastalıkların oluşmasında tetikleyici rol oynayan “oksidatif stres” sonucu açığa çıkan serbest radikallerin üretilmesini engellemekle görevlidirler. Savunma mekanizmaları genelde enzimatik olmakla birlikte kimyasal serbest oksijen radikallerini temizleyici moleküllerde savunmada rol oynamaktadır. Endojen antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki alt grup içinde ele alınır.

Enzimatik antioksidanlar: Sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz, glutatyon, v.s

Nonenzimatik antioksidanlar: Tokoferol, karoten, askorbik asit, demir ve bakır bağlayan proteinler sayılabilir. Seminal plazmadaki total antioksidan kapasite, oksidatif stres gelişiminde önemli bir parametredir. İnfertil erkeklerde bu kapasite fertillere göre düşüktür. Ancak oksidatif stres gelişmesinde antioksidan kapasitedeki düşüklükten çok, aşırı oksijen radikalleri üretiminin neden olduğu sanılmaktadır. Vücutta bulunan antioksidan savunma sistemleri, serbest radikalleri tesirsiz hale getirmeye çalışır. Ancak savunma sistemlerinin yeterli olmadığı durumlarda güncel bir metod olarak erkek infertilitesinde de kullanılan antioksidan terapi devreye girmektedir. Oksidatif stres kaynaklı rahatsızlığı bulunan hastalarda endojen kaynaklı antioksidanlar etkili olmadığından, oksidatif hasarı azaltabilecek diyet sadece dışarıdan alınacak antioksidanlardır (Örn: Vitamin E, vitamin C, Melatonin). Böylece uygulanan antioksidan terapi spermin kalitesini de geliştirmektedir. Antioksidan terapi ile lipid peroksidasyon potansiyelinin azaltılması fertilizasyon oranlarının gelişmesiyle paralellik göstermektedir (117). Yapılan çalışmalarda antioksidanların spermatozoayı SOR üreten anormal spermatozoalardan koruduğu, lökositlerin ürettiği SOR'u temizlediği, DNA kırılmalarını önlediği, sigara içenlerde semen kalitesini arttırdığı, soğğun spermatozoaya olan etkisini azalttığı, erken sperm olgunlaşmasını engellediği ve spermatozoayı destekleyerek yardımla üreme tekniklerinin başarısını arttırdığı gösterilmiştir. Seminal plazmada süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaza ilaveten askorbat, urat, vitamin E, piruvat, glutatyon, albumin, vitamin A, ubikinol ve hipotaurin gibi enzimatik olmayan antioksidanlar vardır. L-Karnitin mitokondrial zarlardan yağ asitlerinin geçişinde ve asetil-koA'dan türeyen asetatin hücre içi depolanmasında önemli role sahiptir. L-karnitin ve L-asetil karnitin sperm metabolizması ve spermatozoanın kullanacağı enerjiyi sağlamak için önemlidir. L-karnitin toksik bir ara ürün olan açılkoA'yi ortadan kaldırarak apoptozu önler. Oligoastenospermik erkeklerin seminal plazmasında fertil erkeklere oranla daha az L-karnitin bulunmuştur (118). Epididimal sıvıda da yüksek miktarda L-karnitin bulunması aktif salgı mekanizmasına bağlıdır. Ayrıca sperm hareketinin başlamasının, epididimal lümende L-karnitin artışına ve sperm hücresinde L-asetil karnitin artışına bağlı olduğuna dair kanıtlar vardır. L-karnitin ve L-asetil karnitin tedavisinden sonra

astenospermik erkeklerde hareketlilik ve antioksidan kapasite artışı gözlenmiştir. Bu antioksidan özelliği ile karnitin enfekte erkeklerde artmış SOR'a karşı telafi edici bir görev üstlenebilir. İnfertil erkeklerde L-karnitin tedavisi sonrası sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinde artış gözlenmiştir. L-karnitin tedavisi sonrası sperm miktarında da artış gözlenmiştir. Koenzim Q10 mitokondrial solunum zincirinin önemli bir parçasıdır ve enerji metabolizmasında esansiyel bir rolü vardır. Dahası, hücre zarları ve lipoproteinlerle ilgili önemli bir yağda çözünebilen antioksidandır. Testiste belirgin şekilde koenzim Q10 üretilir ve süpürücü olarak koruyucu görev yapan indirgenmiş formu olan ubikinol semende bol miktarda bulunur. Hareket sorunu olan spermlerde, spermatozoa ve seminal plazmanın antioksidan kapasitesinde düşüğe bağlı fosfolipit havuzunda eksiklik olduğuna dair kanıtlar vardır. İnfertil erkeklerde seminal plazma ve sperm hücrelerinde düşük koenzim Q10 seviyeleri tespit edilmiştir. Koenzim Q10 tedavisi sonrası; seminal plazma ve sperm hücrelerinde koenzim Q10 seviyesinde, fosfotidilkolin düzeyinde ve sperm hareketliliğinde artış görülmüştür. Seminal plazma ve sperm ubikinol seviyeleri de artmıştır (119). Çinko seminal plazmada diğer dokulardan yüksek konsantrasyonda bulunur. Çinko, DNA bağlayan protein ve çinko parmak proteinleri kofaktör olarak çinko kullanan ve steroid hormon reseptörlerinin genetik ekspresyonunda yer alan yapılardır, kofaktörü olan bir metalloproteindir. Bakır çinko-süperoksit dismutaz kompleksinde ve DNA tamirinde, transkripsiyonunda ve translasyonunda görevlidir. Seminal plazmadaki değeri sperm sayısı ile doğru orantılıdır. Seminal plazma çinko konsantrasyonu ile plazma testosteron miktarının da korele olduğu gözlenmiştir (120). Folat; DNA sentezi, RNA transferi, sistein ve metiyonin aminoasitleri için önemlidir. DNA sentezi germ hücrelerinde önemlidir ve bu nedenle folat üreme için gereklidir. Ayrıca SOR'u süpürücü özelliği vardır. Kombine folat ve çinko kullanımı sonrası, fertil ve infertil erkeklerde toplam normal sperm sayısı artmıştır (121). SOR etkilerini azaltan bir süpürücü ajan olan N-asetil sistein kullanımı ile infertil erkeklerin semen hacmi, hareketliliği, vizkozitesi ve antioksidan kapasitesinde artış olmuştur (122). Glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü olan eser element selenyumunu N-asetil sistein ile kombine olarak alan infertil erkeklerde FSH düşmüş ve tüm sperm parametreleri ile birlikte testosteron ve inhibin B yükselmiştir (123). Vitamin E doz bağımlı bir etkisi var gibi görünen; süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerini temizleyen sperm membran antioksidanıdır. Astenospermik

erkeklerde vitamin E tedavisi sonrası lipit peroksidasyonu azalmakta, hareketlilik ve gebelik oranları artmaktadır. Vitamin C süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine etki eden ve sperm aglütinasyonunu önleyen, vitamin E'yi yenileyen bir antioksidandır. Vitamin C'nin glutatyon ve vitamin E ile kombine tedavisi sonrasında, spermatozoa hidroksiguanin seviyesi düşüp, sperm sayısı artmaktadır. Vitamin E ile birlikte kullanıldığında ise, DNA kırılmalarını azaltmaktadır (124).

2.2.7.Varikoselde Tanı

Varikosel genellikle asemptomatiktir. Hastaların çoğu ağrısız skrotal şişlik ile başvururlar. Hastaların sadece küçük bir bölümünde rahatsızlık hissi veya ağrı yakınması vardır. Fizik muayene hem supin hem de ayakta, valsalva manevrası ile ve valsalva manevrası olmaksızın yapılmalıdır. Fizik muayene, testis boyut ve yapısını içermelidir. Testis boyutunu tespiti genellikle Prader veya disk orşidometre ile yapılmaktadır. Her iki testis arasında ki boyut farklılığı 12 aylık aralıklarla yapılan 2 müteakkip ölçüm ile konfirme edilmelidir (125).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1985 yılında, fizik muayenenin varikosel tanısında yaklaşık %50 sensitivitesi, %23 yalancı-pozitifliği olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise sadece fizik muayene ile %71 oranında varikosel tanısı konulabildiği gösterilmiştir. Sensitivite konusunun yanı sıra, fizik muayene özellikle daha önce geçirilmiş skrotal cerrahi, eş zamanlı hidrosel veya morbid obezite gibi hallerde sıklıkla şüpheli veya karar vermek için yetersiz olabilir. Bu durumlarda, görüntüleme yöntemlerinin de karar verme aşamasında kullanılması önerilmektedir. Klinik önemli varikosel tanısının daha doğru olarak konulmasında kullanılabilecek skrotal termografiden radionüklid anjiyografiye değin geniş yelpazede birçok non-invaziv tanısal görüntüleme modeli önerilmiştir. Bu yöntemler içinde renkli doppler ultrason (RDUS) en çok kabul gören ve en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (126). Seminal sıvı analizi, testiküler fonksiyon bozukluğunun derecesi hakkında bilgi verebilir. Buna karşılık, semen analizi gelecekteki infertilite ihtimali hakkında bilgi vermez (127). Serum testosteron ve FSH seviyesi ve intravenöz insan gonadotropin uygulaması (GnRH uyarı testi) dahil hormon analizleri düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olmaları nedeni ile rutin olarak kullanılmamaktadır. GnRH uyarı testi, varikosel varlığı ile ilişkili hormonal anormallikleri öngörebilir. Ultrason, varikoseli valsalva

manevrası ile genişleyen aneikoik tübüler yapılar olarak tespit eder. Testiküler volümü ölçmek için de kullanılabilir. Birçok  alışma, varikozel tanısı koymada RDUS'un fizik muayeneye göre daha doğru olduğunu ortaya koymuştur. Petros ve ark. venografi ile kesin tanı konulan varikozellerin %93 oranında RDUS ile de tespit edildiğini, normal fizik muayene ve pozitif RDUS'u olan hastaların %80'ninde varikozel tanısının venografi ile de onaylandığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise venografi ile karşılaştırıldığında RDUS'un %97 sensitivite ve %94 spesifitesi olduğu belirtilmiştir(128). RDUS ile varikozel tanısında en yaygın olarak kullanılan kriter valsava ile reflü akım gösteren çok sayıda >3-3,5 mm ven varlığıdır (129). Jarov ve ark. 3 mm'den büyük spermatic ven çapı olan olan kişilerde varikozektomi sonrası semen parametrelerinde görülen düzelmenin <3 mm ven çapı olanlara göre daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur (130). Bazı klinisyenler, RDUS'ta valsava ile reflü akımının gösterilmesinin varikozel tanısının konulması için zorunlu olduğunu kabul etmektedir. Buna karşın, Cvitanic ve ark. postvarikozektomi hastalarının %91'inde fizik muayene ile varikozel bulgusu saptanmazken bu hastaların %64'ünde reflü akımı olduğunu RDUS ile ortaya koymuştur (131). Meacham ve ark. normal sperm parametreleri olan 34 asemptomatik genç hastayı incelemiş ve fizik muayenede %15'inde varikozel tespit edilmişken %35'inde RDUS ile reflü akımı olduğunu rapor etmişlerdir (132). Kocakoc ve ark. da benzer şekilde 56 sağlıklı, normal semen parametrelerine sahip erkekte yaptıkları çalışma ile 3 mm ve daha k c k spermatic ven çapı olmasına rağmen %62 hastada reflü akımı tespit etmişlerdir (133). RDUS ile hafif venöz reflü tespit edilmesi her zaman önemli olmayabileceğinden önemli ve önemsiz reflü akımı kantifikasyonunun belirlenmesi, bu yöntemin varikozel tanısında kullanılabilmesi için gereklidir. Birçok araştırmacı varikozel tanısı için önemli olan reflü akımı kantifikasyonu için araştırma yapmış ve RDUS'un uygun bir görüntüleme yöntemi olmadığı, reflü s resinin doğru  l lebilmesi için pulse-mod Doppler ultrasonografi gerektiği sonucuna varmışlardır (134). Bu  alışmacılar, reflü akımı derecesini 3 gruba ayırmıştır.

Buna göre:

Derece 1 (kısa): Fizyolojik olarak kabul edilen 1 saniyeden kısa reflü

Derece 2 (intermediate): 1-2 saniye süren, valsalva ile azalarak valsalva sonuna doğru kaybolan reflü

Derece 3 (sürekli): 2 saniyeden uzun süren ve valsalva boyunca plato çizen reflü

Spermatik ven çapı ile korele olmamakla beraber, derece 3 reflülerin %60 oranında palpasyonlarda tespit edilebildiği, intermediate ve kısa reflülerin ise asla palpe edilemediği ortaya konmuştur. Fizik muayene, RDUS veya diğer tanısal yöntemlerin doğruluğu araştırılırken altın standart olarak spermatik venografi kullanılmaktadır. İnvazif ve zaman alıcı olmakla beraber teknik varyasyon ve interobserver varyasyonlara müsaade etmemesi nedeni ile venografi altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, kateter ucunun uygunsuz yerleştirilmesi, venografinin yüksek basınç ile yapılması ve anatomik varyasyonların hem yalancı-negatif hem de yalancı-pozitifliğe neden olduğu gösterilmiştir (135). Venografi, pleksus pampiniformisteki genişlemeyi tespit edebilir. Buna ek olarak, kollateral ven ve yetersiz valvleri de tespit eder. Bununla beraber, bu test daha az invazif, daha kısa zamanda yapılan ve daha az radyasyona maruz bırakan diğer testler tarafından az tercih edilmektedir. Klinik veya subklinik varikozel tedavisin gerekliliği konusuna girmeden önce tanısal ikilemlerin ortadan kaldırılması gereklidir. Chiou ve ark. fizik muayene ile kıyaslandığında RDUS sensitivitesini %93, spesifitesini ise %85'e ulaştıran bir skorlama sistemi ileri sürmüştür. Maksimal venöz çap, venöz pleksus varlığı ve valsalva manevrası ile akış değişikliğinin birarada değerlendirilmesi önerilmektedir. İlk tanı yöntemi olarak RDUS kullanılacaksa, hem istirahat hem de Valsalva sırasında reflü varlığı ve süresi rapor edilmeli, bu rapor kaydının skrotum veya inguinal kanalın hangisinden elde edildiği belirtilmelidir. Ölçümler, supin ve ayakta yapılmalı, ven boyutları ve sayısı belirtilmelidir. İleri yaşta ani başlangıçlı varikozel, sağ varikozel ve supin pozisyonda azalmayan varikozel varlığı, intraabdominal patoloji varlığını işaret edebileceğinden ek araştırma yapılmasını gerektirir. Bu araştırma genellikle abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile yapılır (136).

2.2.8.Varikoselde Tedavi:

Zamanla testis fonksiyonlarında (spermatogenez ve steroidogenez) azalmaya yol açabilen varikoselin tedavisinde amaç testisin fonksiyonunu ve seminal parametreleri iyileştirmek ve böylelikle gebelik oranını arttırmaktır (137). Çocuk sahibi olmak isteyen bir çiftin erkek partnerinde varikozel bulunmakta ise, varikoselin palpabl olması, çiftin bilinen infertilitesinin bulunması, kadın partnerin fertilitésinin normal olması veya potansiyel olarak düzeltilebilecek bir infertilite nedeninin bulunması, erkek partnerin bir veya daha fazla anormal semen parametrelerine veya anormal sperm fonksiyon testlerine sahip olması durumunda tedavi düşünölmelidir (138). Normal semen analizi bulunan erkelerde veya subklinik varikozel varlığında varikoselin tedavi endikasyonu yoktur.

Adolesan varikozel tedavisinin amacı fertilitéyi korumaktır. Adolesan varikozel tedavi endikasyonları testis kıvamında yumuşama, etkilenen testiste 2 ml. veya % 10'dan fazla volüm kaybı, sperm parametrelerinde bozulma, bilateral palpabl varikozel varlığı, semptomatik ileri derecede varikozel ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) stimülasyonuna aşırı FSH-LH yanıtıdır (139).

Varikozel tedavisinde iki yaklaşım bulunmaktadır, bunlar; cerrahi ve perkütan embolizasyondur. Cerrahi yaklaşım retroperitoneal, inguinal, subinguinal, skrotal veya laparoskopik yöntemler ile yapılabilmektedir. Perkütan embolizasyonda reflüksif internal spermatic venler perkütan yolla embolize edilir.

İdeale en yakın cerrahi yöntemler inguinal veya subinguinal mikrocerrahi varikozelektomidir. Mikrocerrahi yaklaşım, postoperatif hidrosel oluşumu ve testiküler atrofi veya azospermi gibi komplikasyonlarda da azalmaya neden olmaktadır. Bunun sebebi lenfatiklerin ve arterin daha kolay belirlenmesi ve korunmasıdır (140). Klasik varikozelektomide olduğu gibi spermatic kordon bulunarak asılır. Daha sonra mikroskop operasyon sahasına çekilir ve kordon büyütme altında incelenir. Eksternal ve internal spermatic fasiyalar longitudinal olarak açılır ve kordon incelenir. Testis arteri pulsasyonları yardımıyla tanınır ve çevre dokudan ayrılır (141).

Eksternal spermatic venler olguların % 16-74'ünde dilate olarak bulunmaktadır. Bu vene retroperitoneal veya laparoskopik tekniklerle ulaşamaz.

Tüm internal spermatic venler, vazal venler dışında, bağlanır ve kesilir. Lenfatikleri koruma konusunda dikkat edilmelidir, çünkü daha önce de bahsedildiği gibi lenfatikler bağlandıklarında hidrosel oluşumuna neden olabilirler. Varikoselektomi sonunda kordon, testiküler arter veya arterler, vaz deferens ve damarları, kremaster kası (venleri bağlanmış ve arteri korunmuş olarak) ve spermatic kordon lenfatiklerini içermelidir (142).

2.3.ÜROTENSİN 2:

Ürotensin 2 ilk kez 30 yıl önce telosit isimli balığın nörosekretuar sisteminden izole edilmiş çok kuvvetli bir vazokonstriktör hormondur. Son yapılan bazı çalışmalarda ÜT 2'nin fibrozis ile giden hastalıklarda profibrotik özellikleri ile rol oynadığı gösterilmiştir. Bu profibrotik özellikleri transforming growth faktör- β (TGF- β) ve RhoA Kinaz üzerinden oluşabileceği düşünülmektedir. ÜT 2 vasküler yapılar üzerinde potent mitojenik, proinflamatuvar ve prooksidatif özelliklere sahiptir. ÜT 2'nin plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerde sürekli olarak düşük bulunmaktadır ve normal şartlar altında dolaşımda bulunan bir hormon değildir (3).

Ürotensin 2'nin izolasyonundan sonra Ames ve arkadaşları insan ÜT 2 (i ÜT 2) ile ilişkili 688 adet temel çift komplementer DNA sekans kodu izole etmiştir. ÜT 2 peptidi izole edildiği zaman hedef reseptörü tanımlanamamıştır (143). Ames ve arkadaşları ÜT 2'nin endojen ligandı olduğu bilinen G proteinine bağlı bu reseptörü; "GPR14" olarak tanımlamıştır. Ürotensin ve reseptörünün dağılımına göz atarsak özellikle santral sinir sistemi olmak üzere diğer dokularda var olmasına rağmen en çok periferik vasküler dokularda, kalp ve böbrekte bulunmaktadır (144). ÜT 2'nin önemli olmasının ve bilim adamlarının konuya eğilmesinin en önemli unsuru şu anda tanımlanan tespit edilmiş en güçlü vazokonstriktör olmasından dolayıdır. ÜT 2 vasküler yataklarda güçlü ve değişken konstriktör etkiler oluşturur ancak bu etkileri bütün vasküler yataklarda aynı değildir. ÜT 2'nin aynı zamanda insanın pulmoner ve abdominal arterlerinin küçük dalları gibi bazı izole damarlarda güçlü vazodilatör etkiler oluşturduğu da gösterilmiştir (145). Bu vasküler etkilere ek olarak ÜT 2'nin insan sağ atrial trabeküllerinde inotrop ve aritmojenik etkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (146). Ürotensinerjik sistemin, ateroskleroz, kalp yetmezliği, hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, böbrek ve

karaciğer hastalıkları, varis kanaması ve ülser gibi hastalıkların yanı sıra psikolojik ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda patofizyolojik durumla da bağlantılı olduğu gösterilmiştir (147). Günümüzde ÜT 2 ve reseptörünün hastalıklardaki patofizyolojisi bilimsel topluluklarda ilgi çeken ve araştırılmaya devam eden bir konudur.

2.3.1.Ürotensin ve Ürotensin İlişkili Peptidin Özellikleri

ÜT 2'nin biyokimyasal yapısına baktığımızda, ÜT 2 somatostatinle benzer bir sekansı paylaşan siklik bir peptiddir (147). İnsan, maymun, domuz, sıçan, fare ve kayabalığındaki ÜT 2 izoformlarını incelediğimizde, ÜT 2 biyokimyasal yapısında C-terminal ve N-terminal peptid bölümleri içermektedir. ÜT 2 peptidine biyolojik aktivite kazandıran C-terminal siklik heksapeptid dizisi (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) dir. ÜT 2 peptidinin C-terminal bölümü sabit , N-terminal bölümü ise hayvan türlerine bağlı olarak farklı uzunluk ve sekansta olmaktadır (148). ÜT 2 tanımlandıktan birkaç yıl sonra, ÜT 2 ilişkili peptit (ÜİP) olarak adlandırılan sıçan beyni özü içinde izole edilmiş ve daha sonra diğer memeli türlerinde tespit edilmiş olan bir peptit tanımlanmıştır. ÜT 2 ve ÜİP izoformlarının sekansları karşılaştırıldığında C-terminal siklik peptidlerinde çarpıcı bir koruma görülmüştür (149). ÜT 2'nin insan genomundaki yerine baktığımızda ise ÜT 2 ve ÜİP geni sırasıyla 1p36 ve 3q29 konumunda bulunmaktadır (150).

2.3.2.Ürotensin 2 Kaynakları

Yapılan çalışmalarda, insan koroner arter ve umbilikal ven endoteli kültürlerinde, prepro ÜT 2 mRNA ekspresyonu gösterilmiş ve endotel hücrelerinin, ÜT 2 için kaynak olduğu kanıtlanmıştır (151) . İnflamatuar hücrelerin de benzer şekilde ÜT 2 için kaynak olduğu bilinmektedir . Lenfositlerde yüksek seviyede; monosit, makrofaj ve köpük hücrelerinde ise lenfositlerden 8-48 kat düşük seviyede mRNA ekspresyonu tespit edilmiştir (152). Bazı hastalık durumlarında ise kardiyomiyositlerde, endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde, miyofibroblastlarda ve subendokardiyal miyositlerde eksprese edilmektedir (153).

2.3.3.Hücre İçi Sinyal Yolları

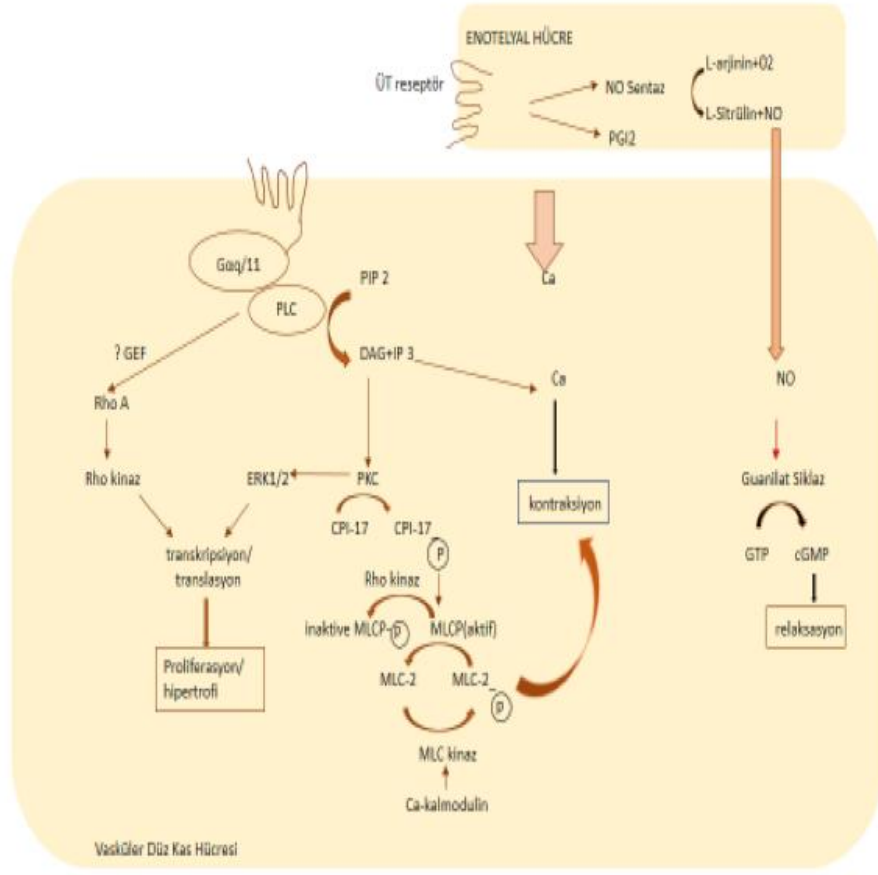
Ürotensin 2 reseptörünün nükleer membranda bulunması ve intraselüler ligandınının varlığı; ÜT 2 sinyal fizyolojisinde yeni yollar açmıştır.Bu reseptörlerin endojen ligandlarıyla ilişkili fizyolojik ve patofizyolojik yanıtlarda majör rol alabilmesi için iyi konumlandığı düşünülmüştür (154).

ÜT 2'nin vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon oluşturma mekanizmasında ÜTR'nin ekspresyon yeri önemli rol oynamaktadır. *Gαq/11* ile bağlı ÜTR inositol trifosfat aktivasyonu yaparak hücre içi kalsiyumu arttırmaktadır (155). L tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile hücre dışından hücre içine kalsiyum girişi olmakta ve hücre içi kalsiyum artışıyla vazokonstriktör olaylar meydana gelmektedir (156). Şayet ÜTR ekspresyonu vasküler endotelde olursa artan kalsiyum, nitrik oksit sentazı aktive etmekte ve nitrik oksit üretimi artmakta, buda vazodilatasyona neden olmaktadır (157). ÜT 2 aynı zamanda tümörlerde otokrin ve parakrin etkiyle büyümeyi uyarıcı faktör olarak da davranabilmektedir (158). ÜT 2 aynı zamanda mitojenik etkilidir ve RhoA/Rho kinaz yolu üzerinden arteriyel düz kas hücrelerinde proliferasyon yapmaktadır (159). ÜT 2'nin hücre içi temel sinyal yolları Şekil.1 de gösterilmiştir.

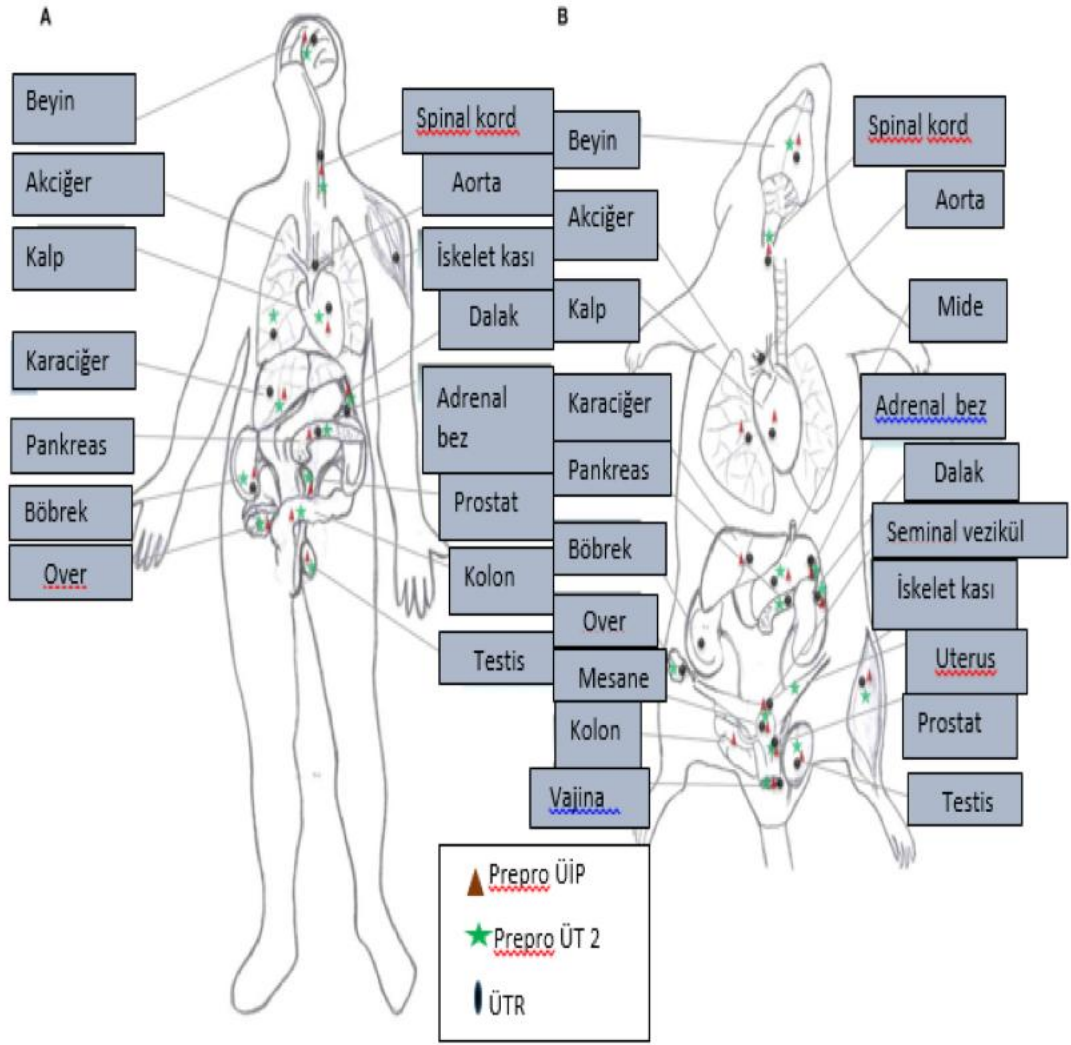
2.3.4.Ürotensin 2 ve Ürotensin 2 Reseptörlerinin İnsan Vücudundaki Dağılımı

ÜT 2 ve ÜT2 ilişkili peptid genleri ilk olarak omurilik ventral boynuzunda ve beyin çekirdeklerindeki motor nöronlarda eksprese edilmiştir . ÜT 2 ve ÜT2 ilişkili peptid mRNA'sı periferik dokularda, hipofiz bezinde, kalpte, dalak, akciğer, karaciğer, timüs, pankreas, böbrek, ince bağırsak, prostat ve adrenal bezde tespit edilmiştir(Şekil 2).

ÜT 2 ve ÜİP gibi ÜT2 reseptör genlerinin ekspresyonu da çeşitli periferik organlarda, kardiyovasküler sistemde, santral sinir sisteminde, böbrek, mesane, pankreas ve adrenal gland gibi diğer organlarda da yapılmaktadır (149).



Şekil 1. Ürotensin 2'nin neden olduğu vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofisini gösteren sinyal ileti yolları



Şekil 2. Prepro ÜİP, Prepro ÜT 2 ve ÜTR'nin primatlar (A:İnsan ve maymun sinomolgusu) ve kemirgenlerde (B:sıçan ve fare) santral ve periferik yayılımı

Ürotensinerjik sistemin, majör memeli organ sistemlerinin fizyolojik düzenlenmesinde çok önemli roller üstlenmesi olağandır (149). Sağlıklı insandaki infüzyon çalışmalarında ÜT 2'nin çok küçük bir role sahip olduğunun gösterildiği belirtilmiş, hastalık durumlarında ise nispeten rolunun daha belirgin olduğuna değinilmiştir. ÜT 2 potent hemodinamik olaylarda, pozitif inotrop ve kronotrop yanıtlarda,osmoregulator olaylarda, kollajen ve fibronektin birikimini indüklemeye, inflamatuvar yanıt modülasyonunda , kardiyak ve vasküler hipertrofide rol oynar (160). ÜT 2 aynı zamanda güçlü anjiojenik etkiye neden olur. Bu etkilerinin yanı sıra

ÜT 2 glikozla indüklenmiş insülin salınımını da inhibe eder (161). Bu yüzden ürotensinerjik sistem kalp yetmezliği, hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, böbrek ve karaciğer hastalıkları, varis kanaması, ülserler, psikolojik ve nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. ÜT 2 konsantrasyonlarının kalp yetmezliği, renal disfonksiyon, diyabet ve karaciğer yetmezliğinde yükseldiği belirtilmiştir, ÜT 2'nin kardiyovasküler hastalıklarda, aterosklerozda, diyabette, renal disfonksiyon ve hipertansiyonda yükseldiğine de deyinilmiştir. ÜT 2'nin plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerde sürekli olarak düşük bulunmaktadır, normal şartlar altında dolaşımında bulunan bir hormon değildir. Yapılan çalışmalarda ÜT 2 peptidi sağlıklı bireylerde ve çeşitli hastalıkları olan bireylerde ölçülmüştür. Sağlıklı bireylerde ÜT 2'nin dolaşımdaki konsantrasyonu 6 pg/ml ile 3.6 ng/ml arasında değişmektedir (162).

2.4.TGF-β

Birçok hücre tarafından sentezlenen TGF-β hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstraselüler matriks oluşumu ve programlı hücre ölümü gibi çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon yolu birçok farklı yollar ile etkilerken hücrenin homeostazını sağlamaktadır (163).

TGF-β, yapısında bir disülfid köprüsü bulunan 25kDa'luk bir homodimerdir. TGF-β hücrede inaktif pro-peptid şeklinde sentezlenir ve LTF-β (latent TGF-β bağlayan proteinler) ile kompleks oluşturarak latent (inaktif) TGF-β formunda salgılanır. Pro-peptidin N-terminalinde "latency associated protein" (LAP) olarak adlandırılan bir dizi bulunur. Latent TGF-β'nin yapısından LTBP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığı ile uzaklaştırılması sonucu aktif TGF-β oluşur (164).

Bir kaskad şeklinde ilerleyen TGF-β sinyalizasyon yolunun aktivasyonu ligandın reseptörlerine bağlanması ile başlatılır. Hücre membranında TGF-β tip I (TβRI) ve TGF-β tip II (TβRII) olmak üzere iki tip reseptör bulunur. Endoglin ve betaglican olarak da adlandırılan TGF-β tip III reseptörleri (TβRIII) TGF-β'nin ilk iki tip reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırır. TGF-β tip II reseptörün membran dışı bölgesine, sonra da tip I reseptörüne bağlanır. Oluşan ligand/reseptör kompleksi ikişer

T β RI ve T β RII reseptörleri serin/treonin kinaz özelliğine sahiptir. TGF- β 'nin tip II reseptörüne bağlanması, bu reseptörün kinaz aktivitesinin ortaya çıkmasını ve tip I reseptörün yapısında bulunan GS (glisin, serin) bölgesinin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Bu şekilde aktiflenmiş T β RI sitozolde bulunan Smad proteinleri fosforiller (165). Smad proteinlerinin 8 alt tipi bilinmektedir. RSmad olarak adlandırılan Smad 2 ve 3 TGF- β , Smad1, 5 ve 8 ise BMP ve AMH'nin sinyalizasyon yolunda yer almakta ve ligand/reseptör kompleksleri tarafından fosforillenerek aktiflenmektedir. Smad4 (ko-Smad) ligand/reseptör kompleksi tarafından değil de RSmad proteinlerinin etkisi ile fosforillenmektedir. Smad proteinlerinin arasında 2 protein (Smad6 ve Smad7) Smad-reseptör veya Smad-Smad etkileşimlerini inhibe ederek TGF- β yolunun kontrolüne katılırlar.

Smad proteinlerinin yapısında bir bağlaç bölgesi tarafından birleştirilen iki globüler bölge bulunmaktadır. N-terminalindeki MH1 bölgesi 5'AGAC-3' nükleotid dizisini tanıyarak DNA'ya bağlanır. Bağlaç bölgesinde ubiquitin ligaz'ın bağlandığı ve fosforilasyon yerleri bulunmaktadır. Bu bölge, ayrıca diğer sinyalizasyon yollarının TGF- β yolu ile kesiştiği noktadır. C-terminalindeki MH2 bölgesi Smad-reseptör, Smad-Smad ve Smad-transkripsiyon faktör etkileşimlerine aracılık eder (166). MH2 bölgesinde aktif T β RI tarafından fosforile edilen Ser-X-Ser aminoasit dizisi bulunmaktadır. Ser-X-Ser motifin fosforilasyonu sonrası RSmadlar Smad4'ün MH' bölgesine bağlanırlar. RSmad-Smad4 kompleksin oluşması ile TGF- β yolun sitoplazmik kolu sonlandırılır ve kompleksin nukleusa aktarılması ile TGF- β yolun nükleer kolu başlatılmış olur. RSmad/Smad4 kompleksi nukleoporinlerin aracılığı ile sitozolden nukleusa aktırılır. Nukleusta RSmad/Smad4 kompleksi 300-400'e yakın genin promotör bölgesine bağlanarak transkripsiyonu regüle eder (167). RSmad/Smad4 kompleksin DNA'ya bağlanması çeşitli kofaktörler tarafından kolaylaştırılır ve kontrol edilir. Bu kofaktörler, komplekse çeşitli ko-aktivatör ve ko-represörlerin bağlanmasını da kolaylaştırarak transkripsiyonun regülasyonunu sağlar (168). Öte yandan, Smad/Smad/DNA etkileşimini kontrol eden kofaktörlerin aktivasyonu veya eksosyonu TGF β -Smad dışında birçok sinyalizasyon yolu tarafından kontrol edilir. Böylece TGF β -Smad yolu hücredeki diğer sinyalizasyon yolları ile karşılıklı etkileşime girer.

TGF β -Smad yolundaki signal iletisinin durdurulması 2 mekanizma ile gerçekleştirilir: defosforilasyon ya da ubiquitinizasyon. TGF- β reseptörlerinden ayrılınca, RSmad proteinleri hızla defosforile edilerek inaktive olur ve sitolize aktarılır. Defosforilasyon mekanizmasına ek olarak, ubiquitin ligaz enzimin etkisiyle RSmad'ların bağlaç bölgesine ubiquitin bağlanır. Ubiquitin bağlanmış RSmadlar ise proteozomal yıkılıma uğrar. RSmadların ubiquitinizasyonu hücrede TGF- β 'ya olan cevabın derecesini ve süresini kontrol eder (169).

Son yıllarda TGF β yolunun Smad proteinlerin aracılık etmediği birçok başka sinyalizasyon yolu ile etkileştiği öne sürülmüştür. Bu yollar arasında Ras-ERK-1 (extracellular regulated kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase), PI3K (phosphoinositide-3 kinase)-Akt, PP2A (protein phosphatase) ve Rho-proteinlerin aracılık ettiği yollar yer almaktadır (170).

2.4.1. TGF β 'nın fonksiyonları

TGF β 'nın antiproliferatif etkisi:

Normal hücrelerde TGF- β 'nın başlıca fonksiyonu proliferasyonu baskılaması ve diferansiasyonu hızlandırması ile ilgili olanıdır. Epitelyal ve hematopoetik hücrelerde TGF- β antiproliferatif etkilidir ve hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlamaktadır (163). TGF- β 'nın etkisi ile hücre siklusunun ilerlemesi için gerekli olan sikline bağımlı kinazların (CDK) inhibitörleri olan p21 ve p15 proteinlerinin sentezini aktifler. Ayrıca TGF β bir transkripsiyon faktörü olan c-Myc ve diferansiasyonu inhibe edici faktörler olan Id1, 2 ve 3 genlerinin inaktivasyonunu sağlamaktadır (171).

TGF β 'nın proapoptotik etkisi:

Bazı hücre tiplerinde TGF- β , henüz tam olarak aydınlatılmamış bir mekanizma ile apoptozu indüklemektedir. TGF β -Smad yolun etkisi ile TIEG-1 (TGF β -inducible-early-response gene) geni indüklenir. TIEG-1 apoptozu indükleyen ve proliferasyonu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür (172). Hepatoma hücrelerinde ise TGF- β tarafından başlatılan apoptoz sürecin indüksiyonu DAPK (death-associated protein kinase)'ın aktivasyonu ile gerçekleştirilir (173). Mide karsinom hücrelerinde TGF- β Fas reseptörlerine bağlanarak sitozolde çeşitli kaspazların aktivasyonunu ve hücrenin

apoptoza uğramasını sağlamaktadır (174). Prostat kansinomu hücrelerinde TGF'nın başlattığı apoptoz sürecine ARTS (apoptoz regülatörü) ve Daxx (Fas reseptörlerine bağlanan) proteinlerinin de katıldığı bildirilmiştir (175).

TGFβ'nın anti-inflamatuar etkisi:

TGFβ bilinen en güçlü immün-supresif moleküllerden biridir. TGF-β immün sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immün ve inflamatuar cevabı baskılamaktadır (176).

TGFβ ve kanser oluşumu:

Kanser oluşumunda TGF-β iki farklı şekilde etki gösterir: Bazı durumlarda tümör supresör, bazen de onkogen gibi davranabilmektedir. Tümör supresif etkili TGF-β bir onkogene nasıl dönüşmektedir? Normal durumlarda hücreler TGF-β'nın sitostatik ve diferansiasyonu hızlandırıcı etkisini kullanırlar. Herhangi bir nedenin etkisi ile TGF-β yolunda bir duraksama olduğunda hiperplazi gelişir. Hiperplazide hücre çoğalması hala kontrol altındadır. Premalign durumlarda ise hücreler daha çok TGF-β'nın proapoptotik etkisini kullanırlar. TGF-β yolunun baskılanması sonucu hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar ve neoplaziler (tümörler) oluşmaktadır. Tümör hücrelerinde henüz bilinmeyen bir mekanizma ile TGF-β'nın antiproliferatif ve tümör supresif etkisi ortadan kalkar. TGF-β onkojenik özellikler kazanır, kanser hücreleri TGF-β'ü kendi avantajları için kullanıp kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar, tümör komşu dokulara yayılır (invazyon) ve metastazlar oluşur (177). TGF-β sinyalizasyon yolu sitoplazmik kolu elemanlarının genlerindeki mutasyonlar, bu yolun inaktivasyonuna ve başta gastrointestinal sistem olmak üzere çeşitli kanserlerin gelişmesine neden olurlar. Tip II reseptör geninde meydana gelen delesyon veya duplikasyonlar, reseptörün inaktivasyonuna veya kinaz özelliğinin kaybına neden olurlar (178). Kolon, mide, akciğer, karaciğer, safra kesesi ve over kanserlerinde Tip II reseptör mutasyonları sık görülmektedir. Tip I reseptör geninde oluşan "frameshift" ve "missense" mutasyonlara over, özofagus, baş/boyun bölgesi kanserlerinde sık rastlanılmaktadır. Ayrıca, ekspresyonun azalmasına neden olan her iki reseptör genin promoter bölgesindeki mutasyonlar, akciğer, mide, prostat ve mesane kanserlerinde

görülür (179).TGF- β yolundaki kilit rollerine rağmen kanserde RSmad genlerinde mutasyonlara daha az rastlanır. Kolon, mide kanserlerin ve lenfomaların çok küçük bir kısmında Smad2 ve Smad3 proteinlerinin ekspresyonu azalmıştır. Smad2 ve 3'ün aksine, pankreas karsinomlarının %50 ve kolon kanserlerin %10'ununda Smad4 geninde bir mutasyon söz konusudur(180). TGF- β yolundaki inhibitör etkili Smad6 ve Smad7 genlerinin artmış ekspresyonu da endometrium ve tiroid kanserine neden olabilmektedir (181).TGF- β yolu sitoplazmik kolu elemanlarının genlerindeki mutasyonlar kolorektal, pankreas, over, mide ve baş/boyun bölgesi kanserlerine neden olur. Bununla birlikte, meme, prostat, glioma, melanom, ve hematopoetik hücre kanserlerinde TGF β yolun sitoplazmik kolu etkilenmezken, yolun nükleer kolunda bazı değişiklikler meydana gelir.

Deneyhayvanlarında p15 ve p21 genlerinin delesyonu deri squamoz hücreli ve bazal hücreli karsinomu, ayrıca gastrointestinal kanserlere de neden olduğu gösterilmiştir(182). p15 ve p21 proteinlerinin yokluğunda TGF- β tümör süpresif etkilerini gösterememektedir. Meme kanseri hücre kültürlerinde TGF- β 'nın Id1,Id2, ve Id3 genleri üzerindeki baskılayıcı etki yerine indüksiyon yaptığı gösterilmiştir. Hatta, hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda Id1 ve Id3 proteinlerinin akciğer metastazı oluşumu için gerekli oldukları bildirilmiştir (183). Kanserde TGF- β 'nın anti-tümöral (ve antiinflamatuvar) immün cevabı baskılanır.TGF- β bir onkogen gibi davranmaya başlar. TGF- β 'nın hücre/hücre etkileşimi üzerindeki kontrol mekanizması bozulur ve TGF- β 'nın etkisi ile hücre/hücre adhezyon reseptörü olan "E-cadherin" sentezi baskılanır. Bir çok kanser tiplerinde "E-cadherin" genin baskılandığı bildirilmiştir (184). Hücreler arasında adhezyonun bozulması ile birlikte hücreler hareketlilik kazanır, ve metaplazi, displazi ve anaplaziye öncülük eden epitelyal-mezenkimal geçiş (epithelial-mesenchymal transdiferentiation =EMT) süreci başlatılmış olur. EMT embriyonik gelişim sırasında nöral tüp, kalp, kraniyofasiyal dokuların oluşumu için gereklidir (185).Fakat EMT değişimi geçiren kanser hücrelerinde "E-cadherin" ve hücreler arası etkileşimlerinde önemli olan diğer faktörlerin de kaybı söz konusudur. Bu hücrelerde TGF- β Id1 genini aktive ederek, hücre diferansiasyonunu baskılar. Ayrıca TGF- β Par-6 (hücre/hücre adhezyonu kontrolünde görevli olan faktör) ve SNAIL ve SLUG gibi transkripsiyon faktörleri aracılığı ile progenitör hücrelerin hareket özelliği yüksek olan kanser hücrelerine dönüşümünü sağlar. Kanser hücreleri TGF- β sentezlemeye başlar, ve

bu büyüme faktörünü kendi avantajları için kullanmaya başlar. Kansere hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu tümöral doku komşu dokuları invaze eder. Damarlara ulaşmış olan kanser hücreleri, başta akciğer ve kemikler olmak üzere çeşitli organlara yayılır (metastaz oluşumu) (186). Özetleyecek olursak, TGF- β hücre homeostazının sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Antiproliferatif, proapoptotik ve inflamatuvar cevabı baskılayıcı özellikleri ile TGF- β tümör supresyonu sağlamaktadır. Kanserde TGF- β 'nin anti-tümöral (ve anti-inflamatuvar) immün cevabı baskılanır. EMT sonucu hücreler arası etkileşimler bozulur, hücre hareketliliği artar, bunun sonucunda da yakın ve uzak metastazlar oluşur. TGF- β 'nin kanser oluşumundaki rolü göz önünde bulundurulacak olursa, bu büyüme faktörü ve sinyalizasyon yolunu inhibe ederek (anti-TGF- β ve antireseptör antikoları veya reseptör kinaz inhibitörleri ile) yeni kanser tedavi alternatifleri geliştirilebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı: Bu deneysel çalışma, 300-400 gr ağırlığındaki erişkin erkek Wistar Albino Cinsi 24 adet sıçan üzerinde, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Yürütülen proje ile ilgili olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 20151/4 nolu karar sayısı ile oy birliğiyle onay almıştır.

Yöntem:Çalışma 3 grup sıçan üzerinde planlandı. Oluşabilecek fireler ve istatistiksel anlamlılık göz önünde bulundurularak her grubun 8 sıçandan oluşturulması planlandı. Hayvanların beslenmesinde standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı.

Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde 24 adet Wistar Albino cinsi ratlardan kontrol grubu haricindeki 16 tanesine cerrahi olarak batın açıldı ve bu 16 rattan 8 tanesine deneysel varikosel modeli oluşturuldu. Kalan 8 tanesine ise deneysel varikosel modeli oluşturulmadan batın kapatıldı.

Deney grupları

Gruplar	Denek Sayısı
Kontrol grubu	8
Sham Grubu (cerrahi olarak batını açılan ve varikosel modeli oluşturulmadan tekrar batını kapatılan grup)	8
Deney grubu (cerrahi olarak batını açılan ve deneysel varikosel modeli oluşturulan grup)	8
TOPLAM	24

Kontrol grubu, sham grubu, deneysel varikosel grubu olarak 3 gruba ayrılan ratlar 8 hafta sonra sakrifiye edildi.

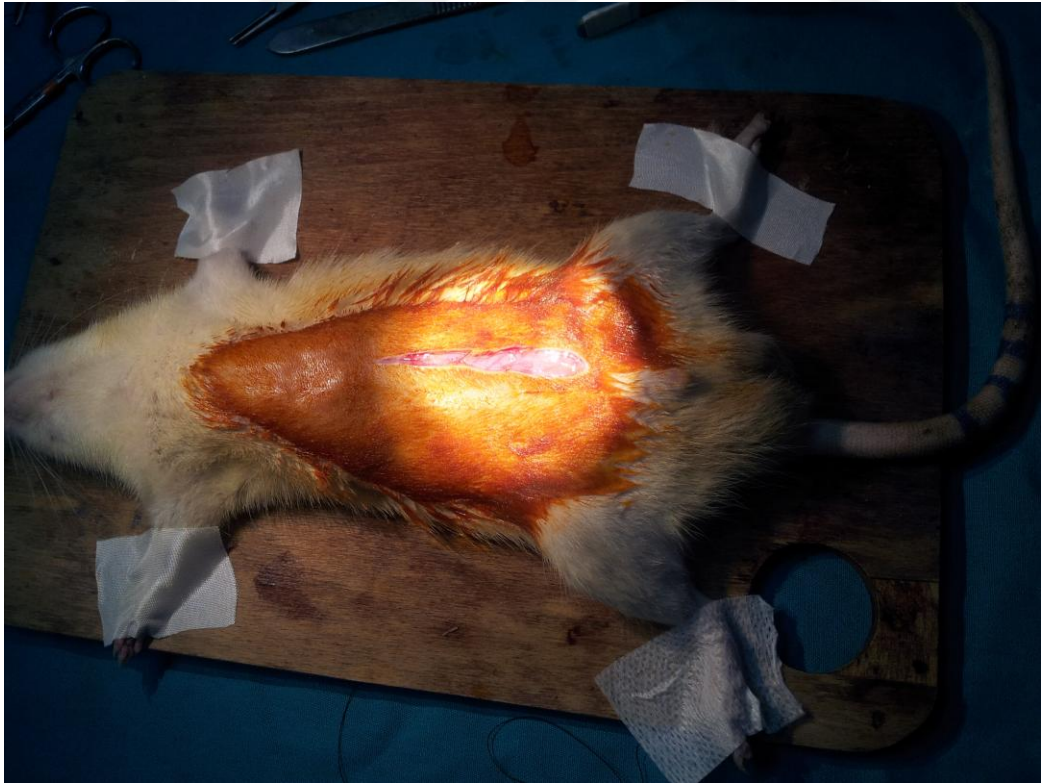
Tüm gruplardaki ratlar 8 hafta sonra sonra Xylazine (10mg/kg) ve Ketamin Hidroklorür

(90mg/kg) anestezisi (intraperitoneal) altında kalpten kan alma yöntemiyle sakrifiye edildi. Testis disseke edilip, eksize edildikten sonra biyokımyasal ölçümler için kan örnekleri oluşturulan variköz venlerden alınarak toplandı (Resim 8). Örnekler oda sıcaklığında santrifüje edildikten sonra - 80 °C saklandı. Ürotensin 2, TGF- β , TAS ve TOS düzeyleri ELİSA kit Rat (R.D. Sistem) kullanılarak ölçüldü. Veriler SPSS 13.0 paket programına kaydedilerek analiz edildi.

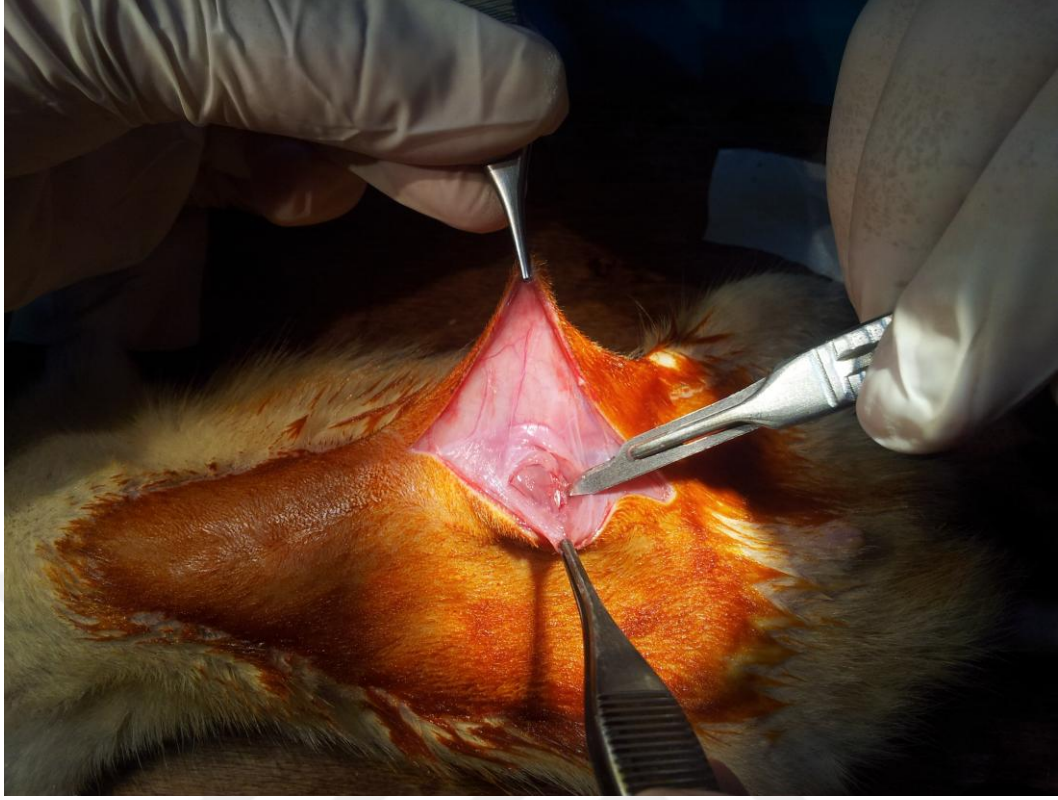
Cerrahi uygulama:Deneklerin anestezisi İntraperitoneal yolla 80 mg/kg ketamin ve 12 mg/kg ksilazin verilerek sağlandı ve gerektiğinde idame doz verildi.İlaç uygulamasından 15 dakika sonra karın ön duvarındaki tüyler traş edildi ve karın ön duvarı povidon iyotla temizlendi (Resim 1). Daha sonra orta hattın yaklaşık 3-4cm lık insizyon ile laparotomi yapıldı (Resim 2-3). Karın içindeki organlar görünür hale geldikten sonra kontrol grubu dışındaki gruplarda iç organlar paketlenerek sağa çekilerek sol böbrek, adrenal ve renal venler ile sol spermatik venin sol renal vene girişi görünür hale getirildi (Resim 4). Dikkatli bir künt diseksiyon ile spermatik ve adrenal venlerin sol renal vene girdiği medial yüz yağ ve bağ dokularından temizlendi (Resim 6). Sol renal venin arka yüzünün körleme dönülmesi sırasında oluşan kanamalar bir süre yapılan basınçlı tamponlama ile durdurularak alanın kirlenmesi engellendi. Renal ven ligasyonunun yapılacağı bölüme 4.0 ipek sütür yerleştirildi. 0.85 mm çaplı metal tel üzerinde daraltma işlemi yapıldı (Resim 7). Ven daraltıldıktan sonra tel çekildi. Böylece damarın dış çapının 1 mm'ye düşürülmesi sağlandı. Bu daraltma işlemi darlığın lateralinde artmış damar içi basınca neden olurken, bu basıncın spermatik vene aktarılması varikosel oluşmasına neden oldu. Bu metod ile insanda varikoselin sebeplerinden kabul edilen sol renal venin aort ve süperior mezenterik arter arasında baskıya maruz kalmasıyla oluşan 'findikkıran' fenomenini taklit edildi. Abdominal boşluk Gentamisin sülfat (10 mg/ml) ile yıkanarak hijyen sağlandı. Takiben abdominal duvar ve ön abdominal kaslar 4.0 kromik katküt ile ayrı ayrı dikilerek anatomik planda kapatıldı.



Resim 1:Karnın ön duvarı traş edilmiş ve povidon iyotla temizlenmiş rat



Resim 2:Karnın ön duvarından 3-4 cm insizyon yapılan rat



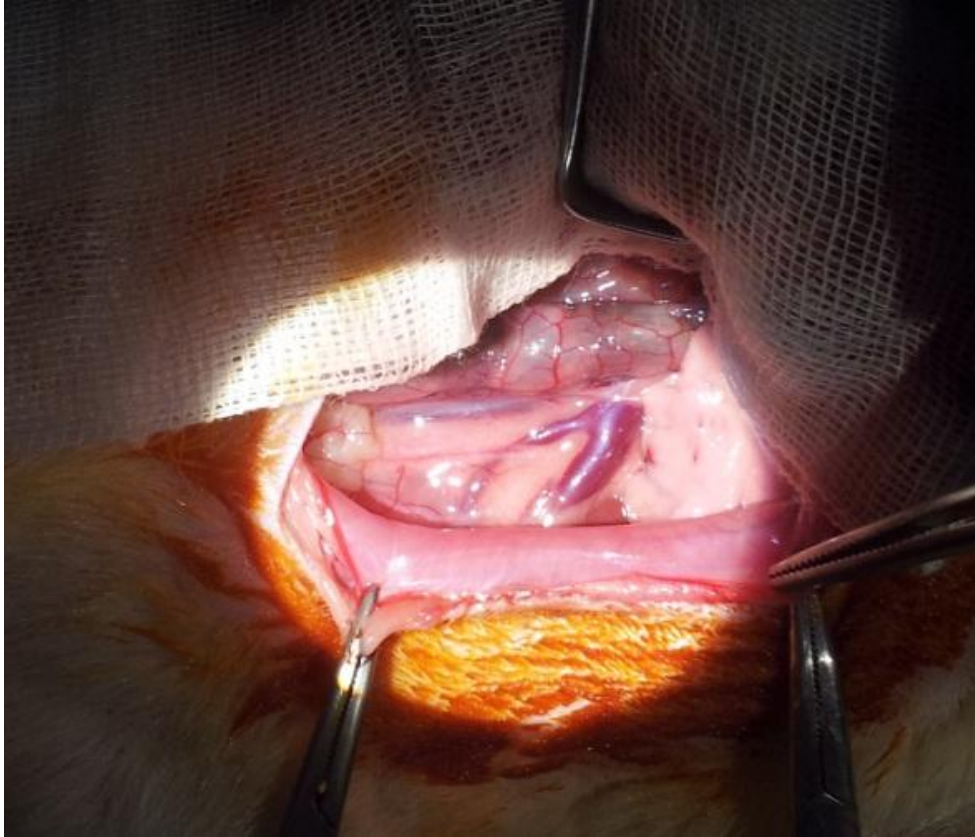
Resim 3:Karın ön duvarı açılan rat



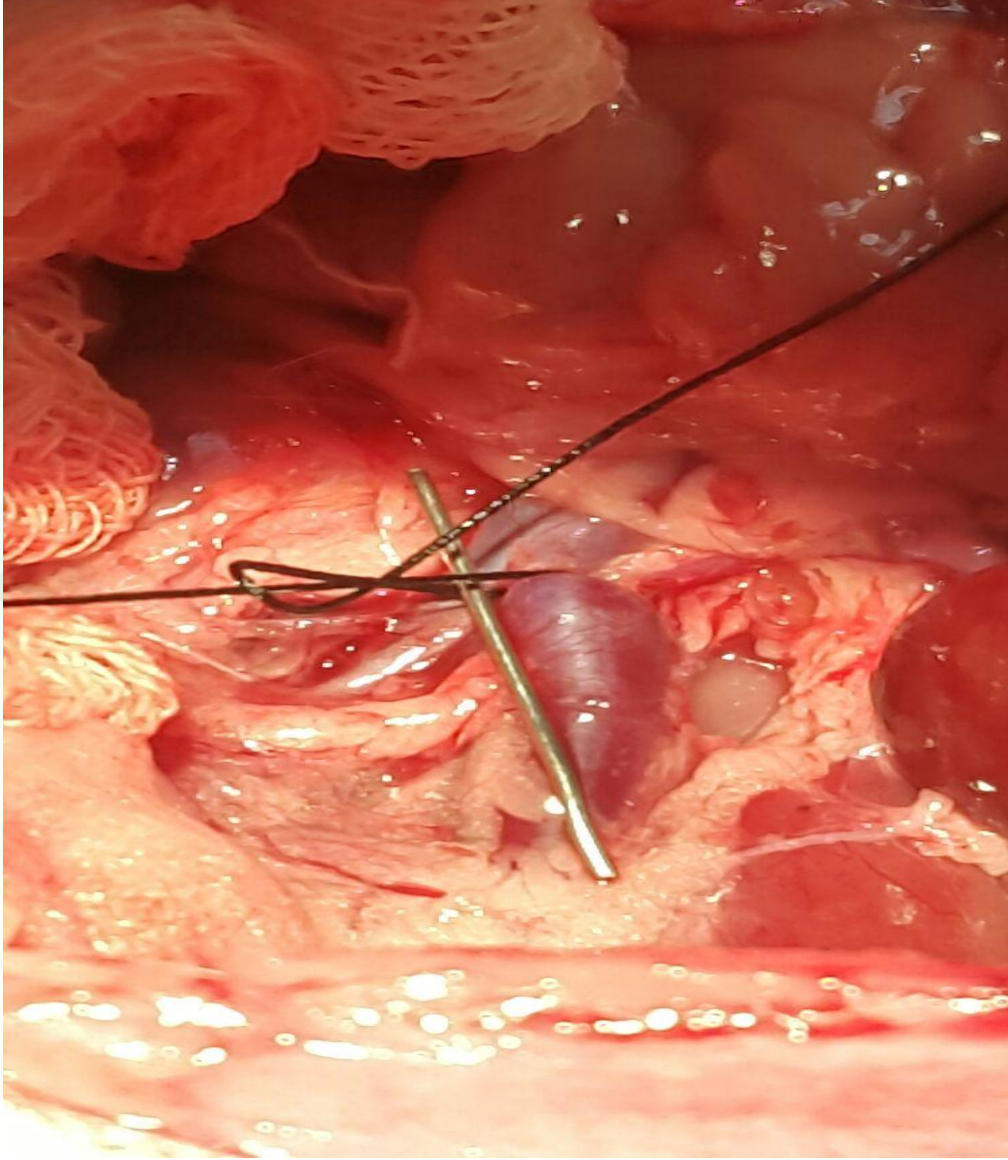
Resim 4:Batına girilmiş rat



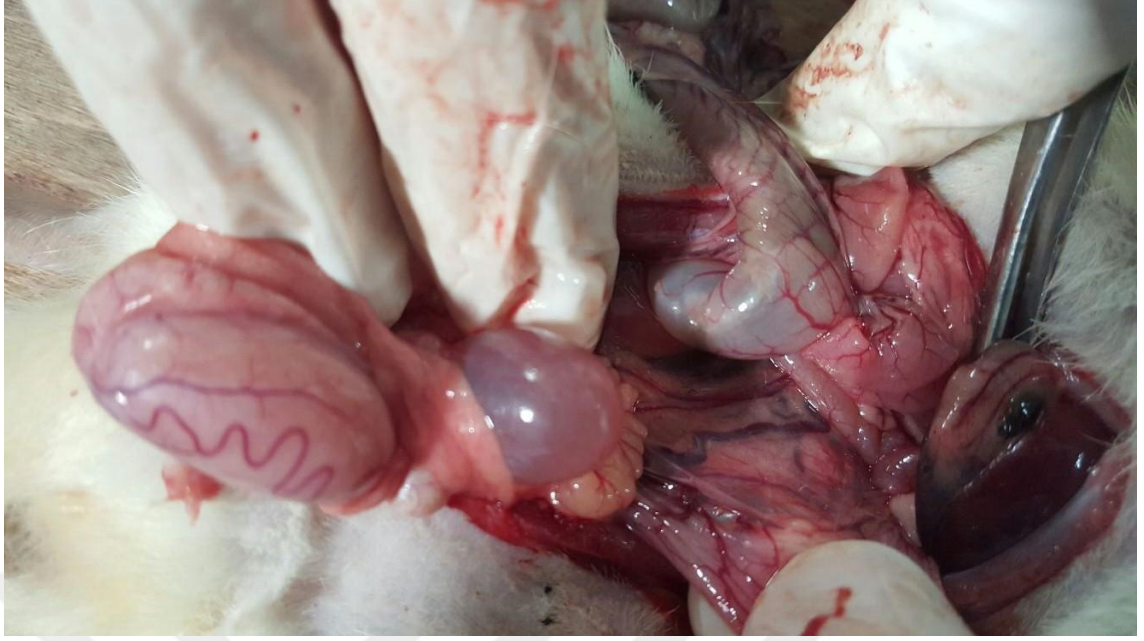
Resim 5: İ organlar paketlenerek lateralize edilmiş rat



Resim 6: Ratlarda sol spermatik venin sol renal vene girişi



Resim 7: 4.0 ipek sütür ve 0.85mm çaplı metal tel ile renal ven ligasyonu



Resim 8: Oluşturulan deneysel varikosel modelinde dilate varikoz ven

TAS ÖLÇÜMÜ

Serum TAS düzeyleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle ELİSA kit Rat (R.D. Sistem) kullanılarak ölçüldü.

Prensip

İndirgenmiş ABTS molekülü asit ortamda (asetat tamponu, 30 mmol/L, pH:3.6) H_2O_2 kullanılarak $ABTS^{•+}$ molekülüne okside edilir. Asetat tampon solüsyonunda, konsantre (koyu yeşil) $ABTS^{•+}$ molekülü uzun süre dayanıklılığını korur. Yüksek pH'daki daha konsantre bir asetat tampon solüsyonu (asetat tamponu, 0.4 mol/L, pH:5.8) ile dilüe edildiğinde, renk, kendiliğinden yavaşça açılır. Örnekte bulunan antioksidanlar konsantrasyonları ile orantılı olarak renkteki açılmayı hızlandırırlar. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir ve renteki açılma örnekteki total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, total antioksidan kapasite ölçüm yöntemleri için geleneksel standart olarak kullanılan Trolox ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları mmol Trolox ekivalent/L olarak ifade edilir.

TOS ÖLÇÜMÜ

Serum TOS düzeyleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle ELİSA kit Rat (R.D. Sistem) kullanılarak ölçüldü.

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar, Fe²⁺-o-dianisidine kompleksini Fe³⁺ iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile artırılır. Fe³⁺ iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapar. Renk şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerin miktarı ile orantılıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar µmol H₂O₂ ekivalent/L olarak ifade edilir.

OKSİDATİF STRES İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

TAS'ın birimi µmol Trolox ekivalent/L'ye çevrilir ve aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplanır.

$$\text{Oksidatif stres indeksi} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalent/L}) \times 100}{\text{TAS } (\mu\text{mol Trolox ekivalent/L})}$$

Etik Kurul izni:

Araştırma olanakları

Deneyle Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde (MKÜDAM) yapıldı. Deney hayvanı temini ve bakımı MKÜDAM' da yapıldı. Variköz venlerden alınan biyokimyasal örneklerin incelenmesi MKÜ Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Öncelikle, elde edilecek verilerin normal dağılımlı olup olmadıklarına bakıldı. İstatistiksel analizde Kolmogorow-Simironov dağılım analizine göre dağılımı düzenli olan grupların karşılaştırılmasında One-way Anova testi (posthoc bonferroni ve Student's t-testi), dağılımı düzenli olmayan grupların karşılaştırılmasında Kruskal-

Wallis testi (posthoc Dunn's testi) kullanıldı. Her test grubu uygun kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı ve 0.05'ten küçük *P* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart hata veya medyan ile %25-75 persentil değerleri ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS programı kullanıldı.



1. BULGULAR

Ürotensin 2:

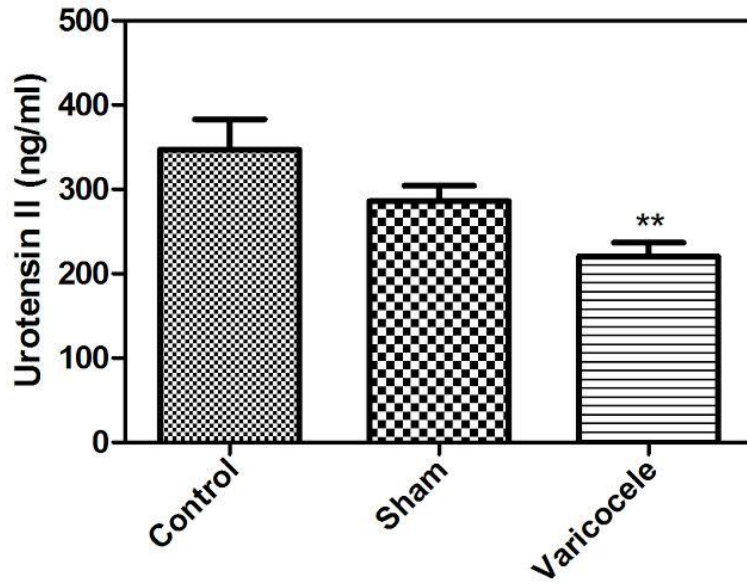
Grupların dağılımı yapılan normalite testi ile normal dağılıma uygun bulunmuştur. Varikozel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,003$)*. Varikozel grubu ile sham grubu ortalamaları arasında istatistiki bir fark bulunmamıştır ($p> 0,05$). Kontrol grubu ile sham grubu ortalamaları arasında istatistiki fark bulunmamıştır ($p> 0,05$).

Tablo 1. Grupların Ürotensin 2 değerleri karşılaştırılması

Ürotensin 2

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	P
Kontrol Grubu	8	347,0	96,2	>0,05
Sham Grubu	8	286,0	48,1	>0,05
Varikozel Grubu	8	221,0	51,2	>0,05
Kontrol Grubu				
&				P=0,003*
Varikozel Grubu				

* One-way Anova testi (posthoc bonferroni ve Student's t-testi)



Şekil 3. Grupların Ürotensin 2 değerleri box plot grafiği

TGF- β :

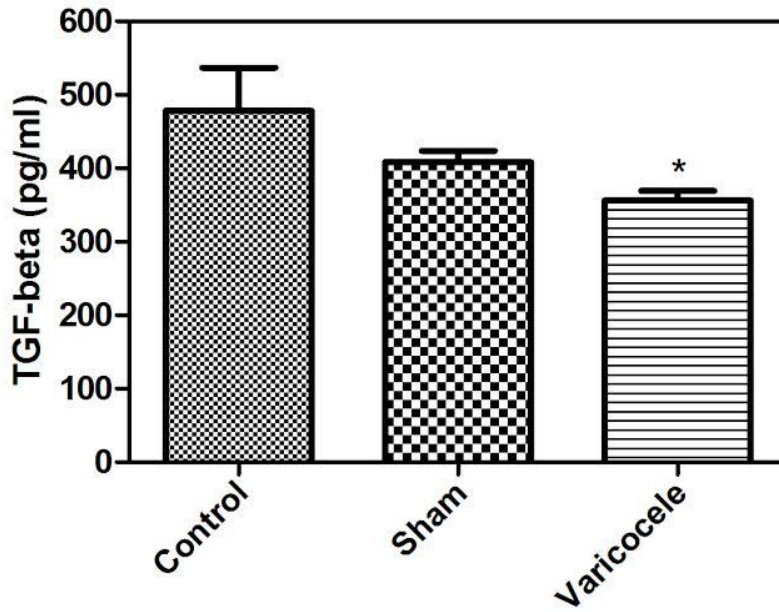
Grupların dağılımı normalite açısından izlendiğinde kontrol grubunun dağılımının normal dağılıma uymadığı bulunmuştur ($p=0,003$). Bu yüzden grupların karşılaştırılmasında non-parametrik test olan Kruskal-Wallis testi ve posthoc test olarak ise Dunn's testi kullanılmıştır. TGF- β açısından varikozel grubu, kontrol grubu ve sham grubu karşılaştırıldığında varikozel grubunun ortancası kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,02$). Varikozel grubu ile sham grubunun ortancası arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sham grubu ile kontrol grubunun ortancası arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2.Grupların TGF- β değerleri karşılaştırılması

TGF- β

	Sayı	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol Grubu	8	398,0	357,0	723,0	>0,003
Sham Grubu	8	392,0	368,0	490,0	>0,05
Varikozel Grubu	8	361,0	298,2	422,4	>0,05
Kontrol Grubu & Varikozel Grubu					0,02*

*Kruskal-Wallis testi (posthoc dunn's testi)



Şekil 4.Grupların TGF- β değerleri box plot grafiği

TAS:

Grupların dağılımı yapılan normalite testi ile normal dağılıma uygun bulunmuştur. Varikozel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak dűřük

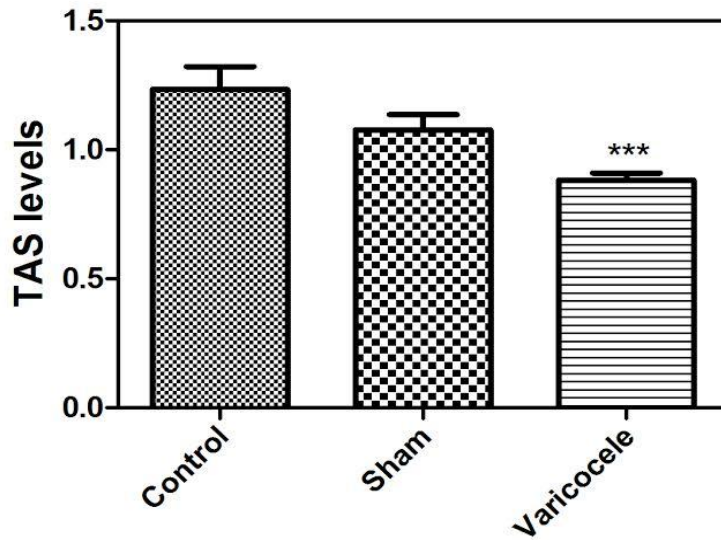
bulunmuştur ($p=0,0009$)*. Varikozel grubu ile sham grubu ortalamaları arasında istatistiki bir fark bulunmamıştır ($p> 0,05$). Kontrol grubu ile sham grubu ortalamaları arasında istatistiki fark bulunmamıştır ($p> 0,05$).

Tablo 3.Grupların Total Antioksidan Seviyesi değerleri karşılaştırılması

TAS

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	P
Kontrol Grubu	8	1,23	0,23	$>0,10$
Sham Grubu	8	1,08	0,15	$>0,10$
Varikozel Grubu	8	0,9	0,09	$>0,10$
Kontrol Grubu & Varikozel Grubu				$P=0,0009^*$

* One-way Anova testi (posthoc bonferroni ve Student's t-testi)



Şekil 5.Grupların TAS değerleri box plot grafiği

TOS:

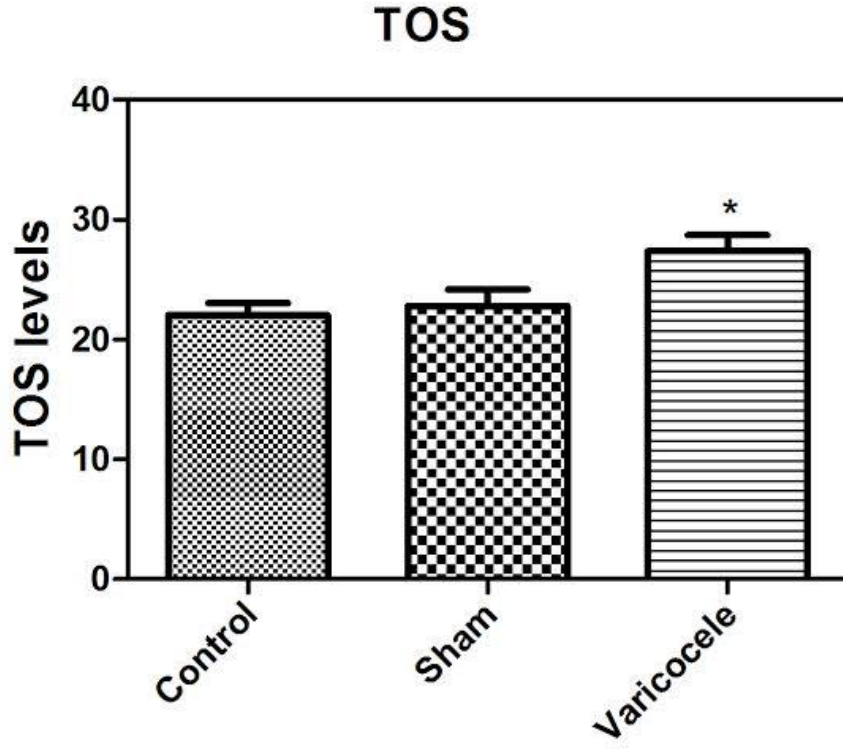
Grupların dağılımı yapılan normalite testi ile normal dağılıma uygun bulunmuştur. Varikozel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,0131$)*. Varikozel grubunun ortalaması sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,0131$)*.

Tablo 4.Grupların Total Oksidan Seviyesi değerleri karşılaştırılması

TOS

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	P
Kontrol Grubu	8	22,1	2,6	>0,10
Sham Grubu	8	22,8	3,7	>0,10
Varikozel Grubu	8	27,4	4,2	>0,10
Kontrol Grubu & Varikozel Grubu				$p=0,0131$ *
Sham Grubu & Varikozel Grubu				$p=0,0131$ *

* One-way Anova testi (posthoc bonferroni ve Student's t-testi)



Şekil 6. Grupların TOS değerleri box plot grafiği

OSİ:

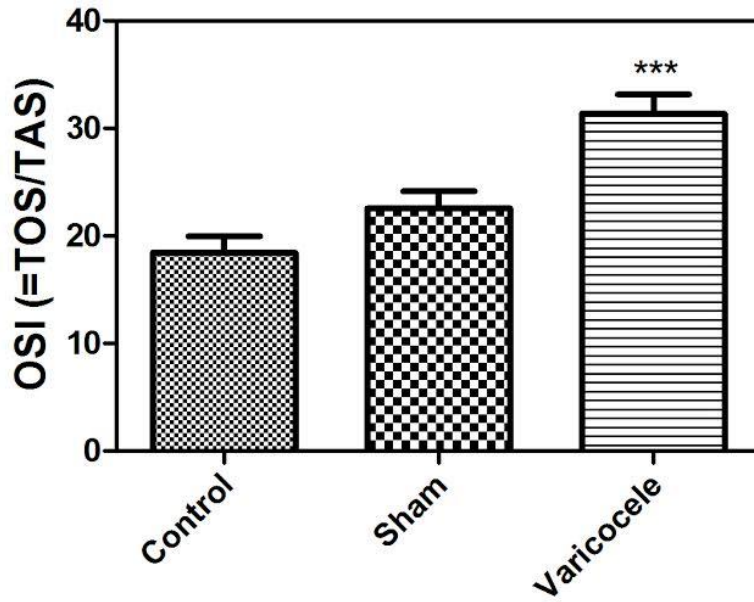
Grupların dağılımı yapılan normalite testi ile normal dağılıma uygun bulunmuştur. Varikozel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$)*. Varikozel grubunun ortalaması sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$)*.

Tablo 5.Grupların Oksidatif Stres İndeksi değerleri karşılaştırılması

OSİ

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	P
Kontrol Grubu	8	18,4	4,06	>0,10
Sham Grubu	8	22,6	4,2	>0,10
Varikozel Grubu	8	31,3	5,7	>0,10
Kontrol Grubu & Varikozel Grubu				p=0,001*
Sham Grubu & Varikozel Grubu				p=0,001*

* One-way Anova testi (posthoc bonferroni ve Student's t-testi)



Şekil 6.Grupların OSİ değerleri box plot grafiği

5. TARTIŞMA

Varikosel, testiküler venlerdeki geri akımla karakterize, testiküler venlerin ve pampiniform pleksusun anormal tortiozitesi ve dilatasyonudur. Erişkin erkek popülasyonunun % 15-22 sinde görülmesine rağmen, infertilite araştırması nedeni ile başvuran hastaların ortalama %30-40 ında saptanan ve erkek infertilitesinin en sık rastlanan patolojisidir (1). Varikosel ilerleyici testis hasarı ile seyrederek testis gelişiminde gerilemeye ve spermatogenezi bozarak infertiliteye sebep olmaktadır. Varikoselin semen parametreleri ve infertilite üzerine etkisi bir çok patofizyolojik mekanizma ile açıklanmıştır. Bu mekanizmalar başlıca; testiküler ısı artışı, venöz basınç artışı, hormonal işlev bozukluğu, epididimal disfonksiyon, otoimmünite, akrozom reaksiyon bozuklukları, renal-adrenal reflü, DNA hasarı ve oksidatif stres gibi mekanizmalardır (2).

Varikosel patofizyolojisinde etyolojik olarak birçok faktör suçlanmakla birlikte en bilinen ve kabul gören anatomik faktörlerdir. Kohler ve arkadaşlarının yaptığı varikosel patofizyolojisine yönelik çalışmada Sol spermatik venin sağa göre yaklaşık 8-10 cm daha uzun olması, sol spermatik venin sol renal vene dik bir açı ile açılması, sol spermatik vendeki valvlerin disfonksiyonu ve nutcracker fenomeni varikosel patofizyolojisinde anatomik faktörlere örnekler sunmaktadır (17). Varikosele ikincil gelişen venöz basınç artışı testis kan akımını etkileyebilmektedir. Hamster testisinin subkapsuler vasküler yapılarında intravasküler basınçların direkt ölçümü ile testiküler kapiller basıncın çok düşük olduğu ve vasküler ağın arteriyel dolaşım tarafından düzenlendiği ortaya konulmuştur. Venöz akımın kollaterallerinin ligasyonu ve pampiniform pleksus distalindeki ana venöz akımın kısmi okluzyonuna bağlı olarak venöz basıncın %90'ın üzerindeki artış postkapiller venüllere iletilmektedir. Kronik prekapiller vazokonstriksiyon testisin beslenmesini olumsuz etkilemekte ve dolayısıyla spermatogenez bozulmaktadır (25). Mieusset ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada testiküler ısının varikoseli olan veya olmayan infertil hastaların tümünde yüksek olduğu gösterilmiştir(22).

UT2 ilk kez 30 yıl önce ilk kez telosit isimli balığın nörosekretuar sisteminden izole edilmiş çok kuvvetli bir vazokonstriktör hormondur (3). ÜT 2 vasküler yapılar üzerinde potent mitojenik, proinflamatuvar ve prooksidatif özelliklere de sahiptir. UT 2 ve reseptörleri bilim adamlarının ilgisini çekmiş ve bu konu ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. UT 2 nin izolasyonundan sonra Ames ve arkadaşları insan UT 2 ile ilişkili 688 adet temel çift komplementer DNA sekans kodu izole etmiştir. UT 2 izole edildiği zaman hedef reseptörü tanımlanamamıştır (143). Ames ve arkadaşları UT 2 reseptörü olarak adlandırılan ve ürotensin 2 ninendojen ligandı olduğu bilinen G proteinine bağlı bu sahipsiz reseptörü 'GPR14' olarak tanımlamıştır (144). Son yapılan bazı çalışmalarda ÜT 2'nin fibrozis ile giden hastalıklarda profibrotik özellikleri ile rol oynadığı gösterilmiştir. Bu profibrotik özellikleri transforming growth faktör β (TGF- β) ve RhoA Kinaz üzerinden oluşabileceği düşünülmektedir. ÜT 2'nin plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerde sürekli olarak düşük bulunmaktadır. Normal şartlar altında dolaşımda bulunan bir hormon değildir. UT 2'nin endotelial hücre geçirgenliğini artırarak artmış plazma ekstrasvazyonuna yol açtığı gösterilmiştir (145).

Bu bağlamda varikozel patofizyolojisindeki venöz dilatasyon ve dilatasyona sekonder olarak testis kan akımının etkilenmesi ve testiküler hasar oluşması ile gelişen infertilite göz önüne alınarak bilinen en güçlü vazokonstriktör ajan olan UT 2 nin varikozel patofizyolojisindeki yerine yönelik bir çalışma yaptık. Yaptığımız çalışmada Wistar Albino cinsi ratlarda oluşturulan deneysel varikozel modelinde varikoz venlerde UT 2 ve UT 2 etki mekanizmasına aracılık eden TGF- β düzeylerini araştırdık. Çalışma sonuçlarında Ürotensin 2 düzeyi için; varikozel grubunun ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. ($p=0,003$). TGF- β düzeyi için ise ; varikozel grubunun ortancası kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,02$).

Son yıllarda bir çok çalışmaya konu olan varikozel ve oksidatif stres ilişkisine yönelik oksidatif stres indeksi değerlendirmesi sonuçlarımızda ise oksidatif stres indeksi için; varikozel grubunun ortalamasını kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk. ($p=0,001$). TAS için; varikozel grubunun ortalamasını kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulduk ($p=0,0009$). TOS için ise, varikozel grubunun ortalamasını kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0,0131$). Bu sonuçlar, varikozelin oksidatif stres yapıcı etkisini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, antioksidan sistem üzerine olan

olumsuz etkisini de göstermektedir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür ile uyumlu olup varikoselin oksidatif stres yapıcı etkisini desteklemektedir (187,188).

Yaptığımız deneysel varikosel modeli üzerinden yürütülen bu çalışmada halen tam olarak aydınlatılamamış varikosel patofizyolojisi ve infertilite mekanizması üzerine farklı bir bakış açısı getirmeyi amaçladık. Bulduğumuz anlamlı istatistiksel değerler ışığında UT 2 ve TGF- β düzeylerinin daha geniş olgu serilerinde incelenmesine ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

İlk olarak MS 1. Yüzyılda Celcius tarafından tanımlanan, tarihsel gelişim sürecinde infertilite, testiküler atrofi ve semen parametreleri üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından ortaya net bir şekilde konulan varikosel, günümüzde infertilite kliniğine başvuran hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Günümüz üroloji pratiğinin önemli bir kısmını oluşturan, vazodilatasyonla seyreden ve patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamış varikoselin patofizyolojisine ışık tutmak ve tedavisine alternatif oluşturabilmek için bilinen en güçlü vazokonstriktör olan UT 2 ve etkisini üzerinden gösterdiği TGF- β düzeylerini wistar albino cinsi ratlarda oluşturduğumuz deneysel varikosel modelinde variköz venlerden elde edilen kan örneklerinde inceledik. Yaptığımız çalışma sonucunda, deneysel olarak varikosel oluşturduğumuz ratlarda UT 2 ve TGF- β seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduk. Bulduğumuz anlamlı istatistiksel değerler ışığında, UT 2 ve TGF- β düzeylerinin daha geniş serilerde araştırılması varikosel tedavisi açısından gelecek adına umut verici ve yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG : Varicocele infertility in the male (LipshultzU, Howards SS). St.Louis: Mosby Year Book,1997, p. 336359
2. Kendirci M, Miroglu C:Varikosel patofizyolojisi.’’Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi’’ Editörler :KadioğluA,Çayan S,Semerci B ve ark)Türkandroloji derneği yayını,İstanbul,2004,sayfa 427446
3. Onan D, Hannan RD, Thomas WG. Urotensin II: the old kid in town. Trends Endocrinol Metab 2004;15(4):175-82.
4. Standring S. Gray’s Anatomy. 39th ed. London:Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. p.1305-7.
5. Tumors of the testis. Adnexa, spermatic cord,and scrotum. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Armed Forces Institute of Pathology,Washington, D.C. 1997. p.5-7.
6. Schlegel PN, Hardy M. Male reproductive physiology. In: Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell’s Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.1437-51
7. Gürbüz N. Testisin vasküler anatomisi. Androloji Bülteni 2004;19:333-6.
8. Bergman RA, Afifi AK, Miyauchi R. Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus II: Cardiovascular System: Arteries: Abdomen; Gonadal (Ovarian and Spermatic or Testicular) Arteries. <http://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/Cardiovascular/Text/Arteries/Gonadal.shtml> (Erişim tarihi: Mayıs 2012)
9. Nagler HM, Grotas AB. Varicocele. In: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS, eds.Infertility in the Male. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2009. p.331-61.
10. Kendirci M, Kadioğlu A, Boylu U, Miroğlu C. Urogenital surgery of the 15th century in Anatolia. J Urol 2005;173(6):1879-82.
11. Macomber D, Sanders MB. The spermatozoa count: its value in the diagnosis, prognosis and treatment of sterility. N Engl J Med 1929;200:981-4.
12. Tulloch WS. Varicocele in subfertility, results of treatment. Br Med J 1955;2(4935):356-8
13. Marmar JL. Varicocele and male infertility: Part II. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. Hum Reprod Update 2001;7(5): 461-72..
14. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod 1995;10(2):347-53.
15. Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993;59(3): 613-6.
16. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele- related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. BJU Int 2000;86(4):490-3.
17. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. Fertil Steril 2004;81(2):424-9.
18. Chanc Walters R, Marguet CG, Crain DS.Lower prevalence of varicoceles in obese patients found on routine scrotal ultrasound. J Urol 2012;187(2):599-601.

19. Kohler FP. On the etiology of varicocele. *J Urol* 1967;97(4):741-2.
20. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS, Platt ML. A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol* 1994;151(1):62-6.
21. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989;142(3):743-5.
22. Miesusset R, Bujan L, Mondinat C, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil Steril* 1987;48(6):1006-11.
23. Jung A, Eberl M, Schill WB. Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with Oligoasthenoteratozoospermia. *Reproduction* 2001;121(4):595-603.
24. Rajfer J, Turner TT, Rivera F, Howards SS, Sikka SC. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. *Biol Reprod* 1987;36(4):933-7.
25. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. *Am J Physiol* 1995;269(1 Pt 2):H37-45.
26. Comhaire F, Vermeulen A. Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40 (5):824-9
27. Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol* 1995;154(5):1752-5.
28. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011;108(9):1480-4.
29. O'Brien J, Bowles B, Kamal KM, Jarvi K, Zini A. Does the gonadotropin-releasing hormone stimulation test predict clinical outcomes after microsurgical varicocelectomy? *Urology* 2004;63(6):1143-7.
30. Fisch H, Hyun G, Hensle TW. Testicular growth and gonadotrophin response associated with varicocele repair in adolescent males. *BJU Int* 2003;91(1):75-8.
31. Barqawi A, Caruso A, Meacham RB. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat. *J Urol* 2004;171(1):501-3.
32. Lee JD, Jeng SY, Lee TH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α in the internal spermatic vein of patients with varicocele. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):1045-8.
33. Romeo C, Ientile R, Impellizzeri P, Turiaco N, Teletta M, Antonuccio P, et al. Preliminary report on nitric oxide-mediated oxidative damage in adolescent varicocele. *Hum Reprod* 2003;18(1):26-9.
34. Shiraishi K, Naito K. Increased expression of Leydig cell haem oxygenase-1 preserves spermatogenesis in varicocele. *Hum Reprod* 2005;20(9):2608-13.
35. Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2006;21(4):986-93.
36. Nallella KP, Allamaneni SS, Pasqualotto FF, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele. *Urology* 2004;64(5):1010-3.
37. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia* 2007;39(1):22-7.

38. Romeo C, Ientile R, Impellizzeri P, Turiaco N, Teletta M, Antonuccio P, et al. Preliminary report on nitric oxide-mediated oxidative damage in adolescent varicocele. *Hum Reprod* 2003;18(1):26-9.
39. Akkoyunlu G, Erdoğan T, Seval Y, Ustünel I, Köksal T, Usta MF, et al. Immunolocalization of glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) and its receptor GFR- α 1 in varicocele-induced rat testis. *Acta Histochem* 2007;109(2):130-7.
40. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in leukocyte DNA of spermatic vein as a biomarker of oxidative stress in patients with varicocele. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1418-21.
41. Weese DL, Peaster ML, Himsl KK, Leach GE, Lad PM, Zimmern PE. Stimulated reactive oxygen species generation in the spermatozoa of infertile men. *J Urol* 1993;149(1):64-7.
42. Comhaire F, Vermeulen A. Varicocele sterility: cortisol and catecholamines. *Fertil Steril* 1974;25(1):88-95.
43. Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M, Shimazaki J. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril* 1982;37(2):218-22.
44. Cameron DF, Snyder FE. The blood-testis barrier in men with varicocele: a lanthanum tracer study. *Fertil Steril* 1980;34(3):255-8.
45. Shook TE, Nyberg LM, Collins BS, Mathur S. Pathological and immunological effects of surgically induced varicocele in juvenile and adult rats. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;17(4):141-4.
46. Golomb J, Vardinon N, Homonnai ZT, Braf Z, Yust I. Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele-related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Fertil Steril* 1986;45(3):397-402.
47. Lee J, Richburg JH, Shipp EB, Meistrich ML, Boekelheide K. The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis is differentially up-regulated in Sertoli versus germ cell injury in the testis. *Endocrinology* 1999;140(2): 852-8.
48. Fuchs EJ, McKenna KA, Bedi A. P53-dependent DNA damage-induced apoptosis requires FAS/APO-1 independent activation of CPP32 beta. *Cancer Res* 1997;57(13):2550-4.
49. Woo M, Hakem R, Soengas MS, Duncan GS, Shahinian A, Kägi D, et al. Essential contribution of caspase 3/ CPP32 to apoptosis and its associated nuclear changes. *Genes Dev* 1998;12(6):806-19.
50. Fujisawa M, Ishikawa T. Soluble forms of Fas and Fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2363-5.
51. Barqawi A, Caruso A, Meacham RB. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat. *J Urol* 2004;171(1):501-3.
52. Kilinc F, Guvel S, Kayaselcuk F, Aygun C, Egilmez T, Ozkardes H. p53 expression and apoptosis in varicocele in the rat testes. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2475-8.
53. Weiss DB, Rodriguez-Rigau L, Smith KD, Chowdhury A, Steinberger E. Quantitation of Leydig cells in testicular biopsies or oligospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1978;30(3):305-12.
54. Tapanainen JS, Tilly JL, Vihko KK, Hsueh AJ. Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors. *Mol Endocrinol* 1993;7(5):643-50.
55. Sinha-Hikim AP, Swerdloff RS. Temporal and stage-specific effects of recombinant human follicular stimulating hormone on the maintenance of

- spermatogenesis in gonadotropin Releasing hormone antagonist treated rat. *Endocrinology* 1995;136(1):253-61.
56. Erkkilä K, Henriksen K, Hirvonen V, Rannikko S, Salo J, Parvinen M, et al. Testosterone regulates apoptosis in adult human seminiferous tubules in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2314-21.
 57. Yong EL, Wang Q, Tut TG, Ghadessya FJ, Nga SC. Male infertility and the androgen receptor: molecular, clinical and therapeutic aspects. *Reprod Med Rev* 1997;6:113-31.
 58. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ Jr. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003;80(6): 1431-6.
 59. Ku WW, Wine RN, Chae BY, Ghanayem BI, Chapin RE. Spermatoocyte toxicity of 2 methoxyethanol (ME) in rats and guinea pigs: evidence for the induction of apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 134(1):100-10.
 60. Peng BC, Tomashefsky P, Nagler HM. The cofactor effect: varicocele and infertility. *Fertil Steril* 1990;54(1):143-8.
 61. Setchell BP, Waites GM. Changes in permeability of the testicular capillaries and the 'blood-testis barrier' after injection of cadmium chloride in the rat. *J Endocrinol* 1970;47(1):81-6
 62. Benoff S, Hurley IR, Barcia M, Mandel FS, Cooper GW, Hershlag A. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril* 1997;67(2):336-47.
 63. Benoff S, Hurley I, Cooper GW, Mandel FS, Rosenfeld DL, Hershlag A. Head specific mannose-ligand receptor expression in human spermatozoa is dependent on capacitation associated membrane cholesterol loss. *Hum Reprod* 1993;8(12):2141-54.
 64. Florman HM. Sequential focal and global elevations of sperm intracellular Ca are initiated by the zona pellucida during acrosome exocytosis. *Dev Biol* 1994;165(1):152-64.
 65. Asci R. Epididymal physiology. In: Kadioglu A, Cayan S, Semerci B, Orhan I, Asci R, Yaman MO, et al, eds. *Male Reproductive System Disorders and Treatment*. İstanbul: Turkish Association of Andrology Press; 2004. p.124-33.
 66. Ozturk U, Kefeli M, Asci R, Akpolat I, Buyukalpelli R, Sarikaya S. The effects of experimental left varicocele on the epididymis. *Syst Biol Reprod Med* 2008;54(4-5):177-84.
 67. Ahmad G, Moinard N, Esquerré-Lamare C, Mieusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril* 2012;97(3):546-53.
 68. Turner TT, Jones CE, Roddy MS. Experimental varicocele does not affect the blood-testis barrier, epididymal electrolyte concentrations, or testicular blood gas concentrations. *Biol Reprod* 1987;36(4):926-32.
 69. Caflisch CR. Acidification of testicular and epididymal fluids in the rat after surgically- induced varicocele. *Int J Androl* 1992;15(3): 238-45.
 70. Zhang QY, Qiu SD, Ma XN, Yu HM, Wu YW. Effect of experimental varicocele on structure and function of epididymis in adolescent rats. *Asian J Androl* 2003;5(2):108-12.

71. Spanò M, Bonde JP, Hjøllund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil Steril* 2000;73(1):43-50.
72. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005;20(4):1018-21.
73. Agarwal A, Prabhakaran SA, Sikka SC. Clinical relevance of oxidative stress in patients with male factor infertility: evidence-based analysis. *AUA Update Series* 2007;26:1-12.
74. Wu TP, Huang BM, Tsai HC, Lui MC, Liu MY. Effects of nitric oxide on human spermatozoa activity, fertilization and Mouse embryonic development. *Arch Androl* 2004;50(3):173-9.
75. Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Prooxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl* 2004;6(1):59-65.
76. Oborna I, Fingerova H, Novotny J, Brezinova J, Svobodova M, Aziz N. Reactive oxygen species in human semen in relation to leukocyte contamination. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153(1):53-7.
77. Aitken J, Krausz C, Buckingham D. Relationships between biochemical markers for residual sperm cytoplasm, reactive oxygen species generation, and presence of leukocytes and precursor germ cells in human sperm suspensions. *Mol Reprod Dev* 1994;39(3): 268- 79.
78. Akyol O, Ozbek E, Uz E, Koçak I. Malondialdehyde level and total superoxide dismutase activity in seminal fluid from patients with varicocele. *Clin Exp Med* 2001;1(1):67-8.
79. Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Turkoz Y, Soylu A, Ilbey YO, Balbay MD. Comparison of antioxidant enzyme activity in the internal spermatic vein and brachial veins of patients with infertile varicocele. *Int Urol Nephrol* 2008;40(3):679-83.
80. Saalu LC. The incriminating role of reactive oxygen species in idiopathic male infertility: an evidence based evaluation. *Pak J Biol Sci* 2010;13(9):413-22.
81. Altunoluk B, Efe E, Kurutas EB, Gul AB, Atalay F, Eren M. Elevation of both reactive oxygen species and antioxidant enzymes in vein tissue of infertile men with varicocele. *Urol Int* 2012;88(1):102-6.
82. Lenzi A, Picardo M, Gandini L, Dondero F. Lipids of the sperm plasma membrane; from polyunsaturated fatty acids considered as markers of sperm function to possible scavenger *Hum Reprod Update* 1996;2(3):246-56.
83. Köksal IT, Tefekli A, Usta M, Erol H, Abbasoglu S, Kadioglu A. The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele. *BJU Int* 2000; 86(4):549-52.
84. Abd-Elmoaty MA, Saleh R, Sharma R, Agarwal A. Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2010;94(4):1531-4.
85. Mostafa T, Anis T, El Nashar A, Imam H, Osman I. Seminal plasma reactive oxygen species-antioxidants relationship with varicocele grade. *Andrologia* 2012;44(1):66-9.

86. Qu XW, Shan ZJ, Han QH, Hu JT, Zhang PH, Zhang SW. Effects of Qiangjing Capsule on the oxidative and antioxidative system in the epididymis of varicocele rats. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17(11):1039-42.
87. Fujisawa M, Yoshida S, Matsumoto O, Kojima K and Kamidono S. Deoxyribonucleic acid polymerase activity in the testes of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1988;50(5):795-800.
88. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005;20(4):1018-21.
89. Hendin BN, Kolettis PN, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol* 1999; 161(6):1831-4.
90. Ghabili K, Shoja MM, Agutter PS, Agarwal A. Hypothesis: intracellular acidification contributes to infertility in varicocele. *Fertil Steril* 2009;92(1):399-401.
91. Aitken RJ, Fisher HM, Fulton N, Gomez E, Knox W, Lewis B, et al. Reactive oxygen species generation by human spermatozoa is induced by exogenous NADPH and inhibited by the flavoprotein inhibitors diphenylene iodonium and quinacrine. *Mol Reprod Dev* 1997;47(4):468-82.
92. De Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. II. Depletion of adenosine triphosphate plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J Androl* 1992;13(5):379-86.
93. Kısa Ü, Başar MM, Ferhat M, Yılmaz E, Başar H, Çağlayan O, et al. Testicular tissue nitric oxide and thiobarbituric acid reactive substance levels: evaluation with respect to the pathogenesis of varicocele. *Urol Res* 2004; 32(3):196-9.
94. Ozbek E, Ilbey YY, Simşek A, Cekmen M, Balbay MD. Preoperative and postoperative seminal nitric oxide levels in patients with infertile varicocele. *Arch Ital Urol Androl* 2009;81(4): 248-50.
95. El-Taieb MA, Herwig R, Nada EA, Greilberger J, Marberger M. Oxidative stress and epididymal sperm transport, motility and morphological defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144 Suppl 1:S199-203.
96. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol* 2007;33(5):603-21.
97. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT, Soler TB, Fraietta R, Nichi M, et al. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJU Int* 2012;109(2):259-65.
98. Agarwal A. Oxidative stress is associated with increased apoptosis leading to spermatozoa DNA damage in patients with male factor infertility. *Fertil Steril* 2003;80(3):531-5.
99. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003; 79(4):829-43.
100. Onur R, Semerciöz A, Orhan İ, Yekeler H. The effect of melatonin and the antioxidant defence system on apoptosis regulatory proteins (Bax-Bcl-2) in experimentally induced varicocele. *Urol Res* 2004;32(3):204-8.
101. Duarte F, Blaya R, Telöken PE, Becker D, Fernandes M, Rhoden EL. The effects of N-acetylcysteine on spermatogenesis and degree of testicular germ cell apoptosis in an experimental model of varicocele in rats. *Int Urol Nephrol* 2010;42(3):603-8.

102. Tekcan M, Koksall IT, Tasatargil A, Kutlu O, Gungor E, Celik-Ozenci C. Potential role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of experimental leftvaricocele. *J Androl* 2012;33(1):122-32.
103. Mostafa T, Anis TH, El-Nashar A, Imam H, Othman IA. Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele. *Int J Androl* 2001;24(5): 261-5.
104. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60(4):796-808.
105. Nevoux P, Mitchell V, Chevallier D, Rigot JM, Marcelli F. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(3):151-7.
106. Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283-7.
107. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008;179(2):639-42.
108. Shiraishi K, Naito K. Effects of 4-hydroxy-2-nonenal, a marker of oxidative stress, on spermatogenesis and expression of p53 protein in male infertility. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 1):1012-7.
109. Abbasi M, Alizadeh R, Abolhassani F, Amidi F, Ragerdi KI, Fazelpour S, et al. Effect of aminoguanidine in sperm DNA fragmentation in varicocele rats: role of nitric oxide. *Reprod Sci* 2011;18(6):545-50.
110. Allamaneni SS, Naughton CK, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size. *Fertil Steril* 2004;82(6): 1684-6.
111. Marmar JL. Varicocele and male infertility: Part II. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information *Hum Reprod Update* 2001;7(5): 461-72.
112. Mostafa T, Anis T, Imam H, El-Nashar AR, Osman IA. Seminal reactive oxygen species antioxidant relationship in fertile males with and without varicocele. *Andrologia* 2009;41(2): 125-9
113. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA of spermatic vein as a biomarker of oxidative stress in patients with varicocele. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1):1418-21.
114. Tuğcu V, Gedikbaşı A, Mutlu B, Güner E, Uhri M, Andican G, et al. Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and inducible nitric oxide synthetase (iNOS) and nuclear factor κ B (NF- κ B) expressions in experimental rat varicocele. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82(4):148-53.
115. Simsek A, Ozbek E, Ilbey YO, Cekmen M, Somay A, Tasci AI. Potential role of p38-mitogene-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B expression in testicular dysfunction associated with varicocele: an experimental study. *Andrologia* 2011 Jun 15. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01145.x. [Epub ahead of print]
116. Gong S, San Gabriel MC, Zini A, Chan P, O'Flaherty C. Low Amounts and High Thiol Oxidation of Peroxiredoxins in Spermatozoa from Infertile Men. *J Androl* 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]

117. Juan ME, González-Pons E, Munuera T, Ballester J, Rodríguez-Gil JE, Planas JM. Trans-resveratrol, a natural antioxidant from grapes, increases sperm output in healthy rats. *J Nutr* 2005;135(4):757-60.
118. Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS. The role of carnitine in the male reproductive system. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:177-88.
119. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91(5): 1785-92.
120. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ: Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res* 2009;29(2):82-8.
121. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ: Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res* 2009;29(2):82-8.
122. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology* 2009;74(1):73-6.
123. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a doubleblind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009;181(2):741-51.
124. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26(3):349-53.
125. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta analysis to define the best technique. *J Androl*. 2009 jan feb;30(1):3340
126. Petros JA, Andriole GL, Middleton WD, Picus DA. Correlation of testicular color Doppler ultrasonography, physical examination and venography in the detection of left varicoceles in men with infertility. *J Urol* 1991; 145(4):785-8.
127. Cayan S, Woodhouse CR: The treatment of adolescents presenting with a varicocele. *BJU Int*. 2007;100(4):744-7.
128. Trum JW, Gubler FM, Laan R, van der Veen F. The value of palpation, varicoscopic contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996;11(6):1232-5.
129. Hoekstra T, Witt MA. The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow. *J Urol* 1995;153(1):82-4.
130. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol* 1996; 155(4):1287-90.
131. Cvitanic OA, Cronan JJ, Sigman M, Landau ST. Varicoceles: postoperative prevalence-a prospective study with color Doppler US. *Radiology* 1993;187(3):711-4.
132. Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography, and color Doppler sonography. *J Urol* 1994;151(6):1535-8.
133. Kocakoc E, Kiris A, Orhan I, Bozgeyik Z, Kanbay M, Ogur E. Incidence and importance of reflux in testicular veins of healthy men evaluated with color duplex sonography. *J Clin Ultrasound*. 2002;30(5):282-7.
134. Cornud F, Belin X, Amar E, Delafontaine D, Helenon O, Moreau JF. Varicocele: strategies in diagnosis and treatment. *Eur Radiol* 1999;9(3):536-45.

135. Chiou RK, Anderson JC, Wobig RK, Rosinsky DE, Matamoros A Jr, Chen WS, et al. Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination. *Urology* 1997;50(6):953-6.
136. Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, Torreggiani WC. Testicular varicoceles. *Clin Radiol* 2005;60(12):1248-55.
137. Oktar T, Ahmedov İ, Kadioğlu A. Varikosel teavisi: ‘Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi’ (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark.). Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, 2004; 463-472.
138. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R: Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77(5):873-882.
139. Çayan S, Akbay E. Adolesan Varikosel : ‘Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi’ (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark.). Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, 2004; 480-487.
140. Kadioğlu A, Tefekli A, Çayan S, Kandıralı E, Erdemir F, Tellaloğlu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 2001; 57: 328-333
141. Çayan S. Varikoselin cerrahi tedavisinde yüksek ligasyon ve mikrocerrahi Yüksek inguinal varikosektomi sonuçlarının karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul 1997.
142. Goluboff ET, Chang DT, et al: Incidence of external spermatic veins in patients undergoing inguinal varicocelectomy. *Urology* 1994; 44; 893-896.
143. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999;401(6750):282-6.
144. Jegou S, Cartier D, Dubessy C, Gonzalez BJ, Chatenet D, Tostivint H, et al. Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 2006;495(1):21-36.
145. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(2):H925-8.
146. Russell FD, Molenaar P, O’Brien DM. Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro. *Br J Pharmacol* 2001;132(1):5-9.
147. Ross B, McKendy K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298(5):R1156-72.
148. Coulouarn Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, et al. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(26):15803-8.
149. Vaudry H, Do Rego JC, Le Mevel JC, Chatenet D, Tostivint H, Fournier A, et al. Urotensin II, from fish to human. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1200:53-66.
150. Sugo T, Murakami Y, Shimomura Y, Harada M, Abe M, Ishibashi Y, et al. Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310(3):860-8.
151. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(1):1-5.

152. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004;176(1):117-23.
153. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *Lancet* 2002;359(9322):1990-7.
154. Chatenet D, Nguyen TT, Letourneau M, Fournier A. Update on the urotensinergic system: new trends in receptor localization, activation, and drug design. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:174.
155. Saetrum Opgaard O, Nothacker H, Ehlert FJ, Krause DN. Human urotensin II mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates. *Eur J Pharmacol* 2000;406(2):265-71.
156. Maguire JJ, Davenport AP. Is urotensin-II the new endothelin? *Br J Pharmacol* 2002;137(5):579-88.
157. Luscher TF. Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system. *Eur Heart J* 1991;12 Suppl E:2-11.
158. Takahashi K, Totsune K, Murakami O, Arihara Z, Noshiro T, Hayashi Y, et al. Expression of urotensin II and its receptor in adrenal tumors and stimulation of proliferation of cultured tumor cells by urotensin II. *Peptides* 2003;24(2):301-6.
159. Sauzeau V, Le Mellionec E, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin II-induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. *Circ Res* 2001;88(11):1102-4.
160. Papadopoulos P, Bousette N, Giaid A. Urotensin-II and cardiovascular remodeling. *Peptides* 2008;29(5):764-9.
161. Guidolin D, Albertin G, Ribatti D. Urotensin-II as an angiogenic factor. *Peptides* 2010;31(6):1219-24.
162. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its role in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(1):65-75.
163. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 807-21.
164. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci* 2003; 116: 217-24.
165. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
166. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-810.
167. Kang Y, Chen CR, Massague J. A self-enabling TGF-beta response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells. *Mol Cell* 2003; 11:915-26.

168. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling. *Nature* 2003; 425: 577-84.
169. Inman GJ, Nicolas FJ, Hill CS. Nucleocytoplasmic shuttling of Smads 2, 3, and 4 permits sensing of TGF-beta receptor activity. *Mol Cell* 2002; 10: 283- 94.
170. Moustakas A, Heldin CH. Non-Smad TGF-beta signals. *J Cell Sci* 2005; 118: 3573-84.

171. Chen JR, Kang Y, Siegel PM, Massague J. E2F4/5 and p107 as Smad cofactors linking the TGF-beta receptor to c-myc repression. *Cell* 2002; 110: 19-32
172. Tachibana I, Imoto M, Adjei PN, Gores GJ, Subramaniam M, Spelberg TC, Urrutia R. Overexpression of the TGFbeta-regulated zinc finger encoding gene, TIEG, induces apoptosis in pancreatic epithelial cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 2365-74.
173. Jang CW, Chen CH, Chen CC, Chen JY, Su YH, Chen RH. TGF-beta induces apoptosis through Smad-mediated expression of DAP-kinase. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 51-8.
174. Kim SG, Jong HS, Kim TY, Lee JW, Kim NK, Hong SH, Bang YJ. Transforming growth factor-beta 1 induces apoptosis through Fas ligand-independent activation of the Fas death pathway in human gastric SNU-620 carcinoma cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 420-34.
175. Larisch S, Yi Y, Lotan R, Kemer H, Ejmer IS, Tony Parks W, Gotfried Y, Birkey Reffey S, de Caestecker MP, Danjelpour D, Book-Melamed N, Timberg R, Ducked CS, Lechleider RJ, Steller H, Orly J, Kim SJ, Roberts AB. A novel mitochondrial septin-like protein ARTS, mediates apoptosis dependent on its P-loop motif. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 915-21.
176. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Falvell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146.
177. Massague J. TGFb in cancer. *Cell* 2008; 134: 215-30.
178. Levy L, Hill CS. Alteration in components of the TGF-beta superfamily signaling pathways in human cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 41-58.
179. Kaklamani V, Badi L, romsan D, Liu J, Ellis N, Oddoux C, Oster H, Chen Y, Ahsan H, Offit K, Pasche B. No major association between TGFBR1*6A and prostate cancer. *BMC Genet* 2004; 5: 28.
180. Sjoblom T, Jones S, wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N. The concensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314: 268-74.
181. Cerutti JM, Ebina KN, Matsuo SE, Martins L, Maciel RM, Kimura ET. Expression of Smad4 and Smad7 in human thyroid follicular carcinoma cell lines. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 516-21.
182. Jen J, Harper JW, Bigner SH, Bigner DD, Papadopoulos N, Markowitz S, Wilson JK, Kinzler KW, Vogelstein B. Deletion of p16 and p15 genes in brain tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 63-53-8.
183. Gupta GP, Perk J, Acharyya S, de Candia P, MittalV, Todorova-Manova K, Gerald WL, Brogi E, Benezra R, Mssague J. ID genes mediate tumor reinitiation during breast cancer lung metatstasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19506-11.
184. Padua D, Massague J. Roles of TGFb in metastasis. *Cell Res* 2009; 19: 89-102.
185. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-6.
186. Ozdamar B, Bose R, Barrios_Rodilers M, Wang HR, Zhang Y, Wrana JL. Regulation of the polarity protein Par6 by TGF-beta receptors controls epithelial cell plasticity. *Science* 2005; 307: 1603-9.
187. Altintas R, Ediz C, Celik H, Camtosun A, Tasdemir C, Tanbek K, Tekin S, Colak C, Alan C. The effect of varicocoelectomy on the relationship of oxidative stress in peripheral and internal spermatic vein with semen parameters. *Andrology*. 2016 May;4(3):442-6. doi:

188. Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl.* 2016 Mar-Apr;18(2):186-93.



8. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Osmaniye'nin Kadirli ilçesinde doğdum. ilköğretimimi Dervişpaşa İlköğretim Okulu ve Kadirli İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Ortaöğretimimi 2002-2005 yılları arasında Osmaniye Fen Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimimi 2005-2011 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladıktan sonra 2011 yılında Kadirli Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2011 Eylül TUS sınavını kazanarak Mustafa Kemal Üniversitesi Üroloji Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı klinikte görevime devam etmekteyim.

