

24884

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

HEMİKASTRE ADÖLESAN VE ERİŞKİN RATLARDA DENEYSEL
VARİKOSELİN TESTİS HİSTOLOJİSİ VE FERTİLİZASYONA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. RAMAZAN AŞCI

SAMSUN, 1992

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR.....	1
GİRİŞ.....	2
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	48
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

FSH.....	Folüküler uyaran hormon
GnRH.....	Gonadotropinleri uyaran hormon
K.....	Potasyum
mg.....	Miligram
Mm.....	Mikrometre
Na.....	Sodyum

GİRİŞ

Varikoselin infertilite ile birlikte anılması birkaç yüzyıldır bilinmektedir (1). Spermatik kordu saran pampiniform pleksus venlerinin dilatasyonu şeklinde tanımlanan varikoselin etiyoloji ve patofizyolojisi, Tulloch'un 1952 yılında infertil azospermik bir olgunun varikoselektomi sonrası normospermik ve fertil hale geldiğini rapor etmesinden sonra geniş bir şekilde araştırılmıştır (1-4).

Varikoselli subfertil erkeklerde spermogram değişiklikleri - stres patern - ortaya konulurken, varikoselle birlikte anormal testiküler histoloji de birçok araştırmanın konusu olmuştur (1, 5-13). Genel erkek nüfusunun % 15 (% 8 ile % 23)'inde varikozel saptanırken, infertil erkekler bu topluluğun ancak % 5'ini oluşturmakta ve geri kalan varikoselli erkekler fertil kalmaktadır (2). Gerçekten de varikoseli tedavi edilmemiş infertil olguların % 7 si ile % 50'si daha sonradan fertil bulunmuştur (14).

Varikozel infertil erkeklerin % 40'ında en önemli bulgu olurken, varikoselektomi sonrası gebelik hızında yaklaşık % 40'lık artış ve semen kalitesinde % 60 düzelme tespit edilmektedir (1). Buna karşılık varikoselektomi uygulanmış veya tıbbi tedavi verilmiş varikoselli infertil olguların fertilitéte oranları arasında fark bulunamamıştır (15). Varikozel genellikle tek taraflı olmasına rağmen infertiliteye yol

açmaktadır (1).

Varikoselin aynı ve karşı taraf testislerde yaptığı histolojik etkiler insanlarda ve deneysel varikosel oluşturulan hayvanlarda geniş olarak araştırılmıştır. Ancak varikoselin adölesan veya erişkin yaş grubunda ortaya çıktığında gebelik hızının nasıl etkilendiği etik nedenlerden dolayı kontrollü olarak çalışılamamıştır (1,2).

Nedeni ne olursa olsun bir testisini kaybetmiş (monorşik) adölesan veya erişkin olgularda karşı tarafta gelişecek varikoselin fertilitiyi ve aynı taraf testis histolojisini nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Sağ orşiektomize ve sol varikoseli olan olgularda fertilitenin ve testis morfolojisinin ne kadar ve nasıl etkilendiğini ortaya çıkarmak, varikoselin testis histolojisi ve fertilitiyeye pür etkisini araştırmak ve adölesan çağda oluşan varikoselin erişkin dönemde fertilizasyonu ne kadar etkileyeceğini saptamak amacıyla ratlarda prospektif kontrollü deneysel bir çalışma planladık.

GENEL BİLGİLER

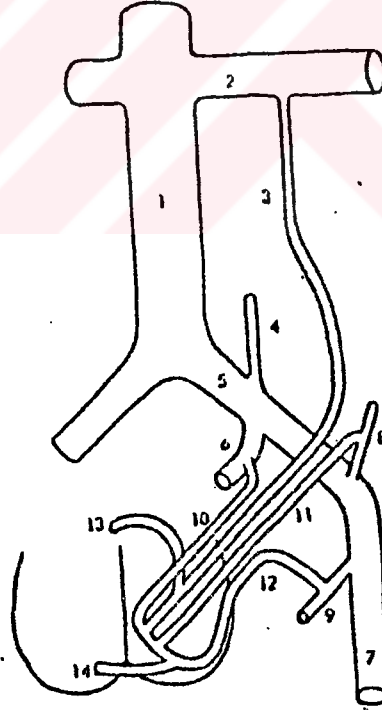
Tarihçe : Varikozel ilk kez i.S. 1. yüzyıl da Celsus tarafından "varikozelli taraf testis karşı taraf testisten daha küçüktür" diye tanımlanmış ve cerrahi tedavisi gösterilmiştir (1,3). Pare, 1550 yılında varikozeli "melankolik kanla dolu damar yumağı" olarak tanımlamıştır.

1952 yılına kadar varikozel ile infertilite arasındaki ilişki objektif olarak kurulamamıştır. Tulloch'un 1952 de varikozelli azospermik infertil bir erkeğin varikozelektomi sonrası normospermik ve fertil olduğunu rapor etmesiyle varikozel ile infertilite arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır. Scott 1962, Brown 1968, Dubin ve Amelar 1977 de yaptıkları araştırmaları varikozelin düşük fertilitate hızına yol açtığını ortaya koydular (1,2,16). Günümüze kadar varikozelin etiyolojisi, patofizyolojisi, fertilitate hızına ve testiküler histoloji üzerine etkileri klinik ve deneysel olarak pek çok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur.

Anatomi : Varikozelin tanımı, spermatik kord venlerinin dilatasyonu şeklinde yapılabilir (1-3). Pampiniform pleksus spermatik kord venlerini simgeler ve bu ad asma sarmalına (pampinustendril) benzediğinden verilmiştir (3).

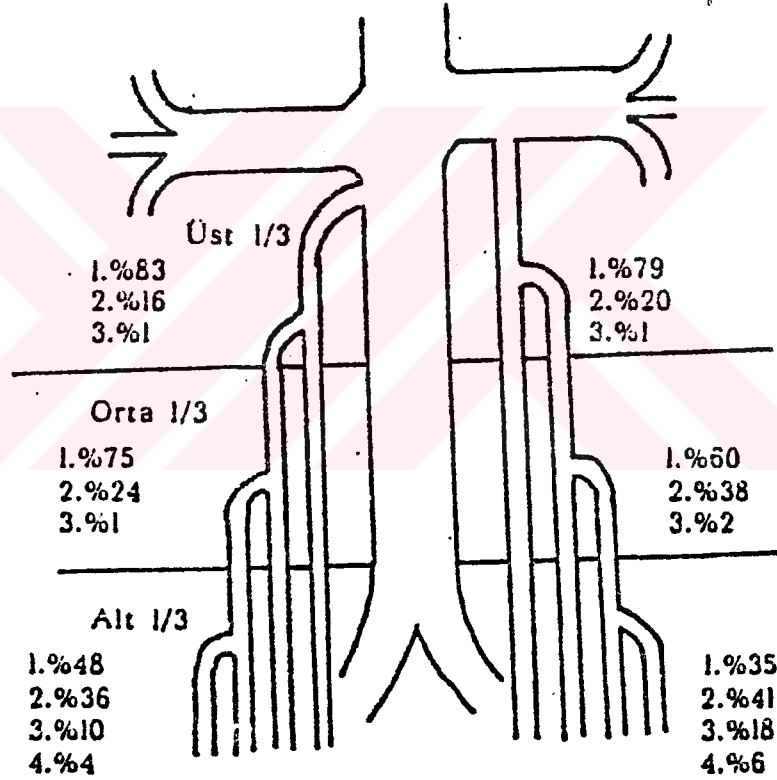
Testislerden çıkan birçok küçük ven, epididim venleri ile birleşerek skrotum içinde duktus deferensini saran pampiniform pleksusu oluştururlar. Pampiniform pleksus süperfisiyal

inguinal ringten inguinal kanala girer. internal inguinal ringten genellikle iki adet ven şeklinde ekstrapitoneal karın boşluğuna açılır. Psoas major kası üzerinde ve peritonun altından, yanında internal spermatic arter olduğu halde % 80 tek ven - internal spermatic ven - olarak yukarıya doğru seyreder. Sağ spermatic ven inferior vana kava'ya oblik, sol spermatic ven ise sol renal vene dik açılı ile dökülür (17,18). Venografik çalışmalarla testiküler venlerin kramasterik, eksternal pudental ve obturator venlerle, yine kramasterik ve epigastrik venlerin karşı taraf venlerle anastamoz yaptıkları ortaya konulmuştur (19). Testiküler venöz dolaşım şekil I 'de gösterilmiştir.



ŞEKIL I : Testiküler venöz dönüş. 1, inferior vena kava 2, renal ven. 3, internal spermatic ven. 4, çıkan lumbal ven 5, ana iliak ven. 6, internal iliak ven. 7, femoral ven. 8, inferior epigastrik ven. 9, safenöz ven 10, duktus deferens veni. 11, eksternal spermatic ven. 12, skrotal venler. 13, prepubik skrotal venler. 14, soldan sağa skrotal drenaj.

Sol spermatik ven, sağ spermatik venden 8-10 cm daha uzundur. Postmortem çalışmalarda erkeklerin % 54'ünde spermatik venlerde kapakcık tespit edilmiştir. Sağ ve sol spermatik venlerin distal, orta ve açılım yerlerinde sayısal olarak farklılık vardır (18). (Şekil II).



ŞEKİL II : Spermatik venlerin lokalizasyona göre sayısal değişim oranları görülmektedir.

İnsidans : Varikoselin görülme sıklığı yaşa göre değişmektedir. Varikosele en sık 14 ile 15 yaşlarında rastlanmaktadır (2,16,20). Adölesan yaşlarda sık görülmesinin nedeni pubertedeki fizyolojik değişimlere bağlanmıştır (20). On yaş altında çok nadir olmasına rağmen 1.5 yaşında bir olguda da görüldüğü bildirilmiştir (1).

İnfertilite nedeniyle değerlendirilen erkeklerin % 19 ile % 41'inde ve erkek nüfusun yaklaşık % 15'inde varikosele tespit edilmektedir (1,14,16,21,22). Erkek nüfusunun yaklaşık % 5'i infertil olduğuna göre her varikoselli infertil değildir (14).

Varikosele genellikle sol tarafta gelişim gösterir. Olguların % 70 ile 90'nında sol, % 0 ile 9'unda sadece sağ ve % 0 ile 23'ünde her iki tarafta görülmektedir (2,14,21,22).

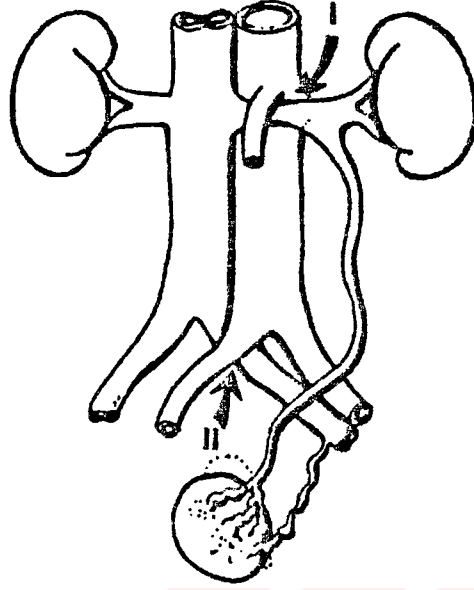
Etyoloji : Varikosele primer veya sekonder olabilir. En iyi bilinen sekonder varikosele nedeni renal ven invazyonu yapmış sağ böbrek tümörüdür. Retroperitonda yerleşen ve spermatic venlere baskı yapan her tümör veya kitle varikosele nedeni olabilir. Ancak infertilite ile birlikte olan çoğu varikosele primerdir (21).

Varikoselin % 70-90 sol tarafta görülmesinin nedeni, sağ ve sol spermatic venlerin farklı yerlere farklı açılarla dökülmesine bağlanmıştır. Buna ek olarak sol spermatic ven sağa göre 8-10 cm daha uzundur. Normal erkeklerde sol renal

ven basıncı ile inferior vena kava basıncı arasında fark bulunamadığı halde, artmış sol renal ven basıncı varikozel ve periüreteral varis oluşumuna yol açmaktadır (23). Bir başka çalışmada ise, varikozelli olguların ancak % 10'unda sol renal ven basıncında artış tespit edilmiştir (24).

Sol tarafta varikozelin daha fazla oluşmasının bir diğer nedeni de sol taraf spermatic vende kapakçık yetersizliği veya yokluğudur (1,18). Postmortem çalışmalarda varikozelli erkeklerin % 40'ında sol, % 23'ünde sağ spermatic vende kapakçık bulunamamıştır (1). Kapakçık yetersizliği internal spermatic venin dilatasyonuna sekonder gelişmiş olabileceğinden, kapak yokluğu ile varikozel oluşumu açıklanamamaktadır (21,25,26).

Bugün için "nutcracker fenomen" teorisi varikozel oluşumunu açıklamada daha çok kabul görmektedir (27). Bu teoriye göre kişi ayağa kalktığı zaman sol renal ven, süperior mezenterik arter ile abdominal aorta arasında sıkışmakta ve böylece sol renal ven basıncı duruşa bağlı olarak artmaktadır. Bazı yazarlar bu fenomenin sadece renal venin sıkışmasını (proksimal tip) değil, aynı zamanda ana iliak arterin arı iliak veni sıkıştırmasını da (distal tip) kapsadığına inanmaktadırlar (21,26). Takihara ve arkadaşları varikozel nedeniyle yüksek ven ligasyonu yaparken elde ettikleri proksimal spermatic venografide renal venin açık bir şekilde basıya uğradığını göstermişlerdir (21). (Şekil III).



ŞEKİL III : Varikoselin hemodinamik sınıflaması. Tip I, proksimal "nutcracker" ; tip II, distal "nutcracker" ve tip III, tip I + tip II.

Patofizyoloji : Varikosel ile infertilite arasında neden sonuç ilişkisi kesin olarak açıklanamamıştır. Erkek popülasyonunda varikosel görülme sıklığının infertiliteye göre daha yüksek olması ve tedavi edilmemiş varikoselli erkeklerin % 7 ile % 50' sinin daha sonradan fertil bulunması varikoselli her erkeğin infertil veya subfertil olmayacağını göstermektedir (16). Varikoselin infertiliteye nasıl yol açtığı sadece bir neden belirtilerek açıklanamaz. İnsanlarda çift kör kontrollü çalışmalar da yapılamadığından hayvan deneyleri ile neden sonuç ilişkisi araştırılmıştır.

Varikoselin erkek üreme sistemi üzerine etkisi - endokrin, hemodinamik, histolojik vb. - pek çok araştırmaya konu olmuştur. Etiyolojisi ne olursa olsun varikosel, spermatik vende basınç artışı ve pampiniform pleksusta dilatasyonla kendini gösteren bir kliniğe sahiptir. Hipotezler varikoselin infertiliteye nasıl yol açtığını açıklamaya yöneliktir.

Hipotezlerden birincisi varikoselli olgularda testiküler ısıda artış olmasıdır. Normalde skrotal ısı vücut ısısından 1 ile 2 °C daha düşüktür (3). Varikosel skrotal ısıyı artırmakta ve spermatogenez böylece bozulmaktadır. Zorngiotti ve MacLeod varikoselli olgularda intraskrotal ısı artışının testis işlevlerinde bozulmaya yol açtığını göstermişlerdir (1-3,21). Turner ve arkadaşları da tek taraflı varikosel oluşturdukları peripubertal ve erişkin ratlarda her iki testiküler kan akımında ve intratestiküler ısıda önemli artışlar tespit etmişlerdir (28). Takihara ve arkadaşları testiküler ısının varikoselin derecesi ve olgunun ayakta ya da yatar durumda olmasına bağlı olarak değiştiğini, Zorngiotti ise varikoselli taraftaki intraskrotal ısının karşı tarafa göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (3,7,21). Sonuç olarak varikoselin intraskrotal ısıda artış yaptığı ve artmış ısının sperm üretimini, sperm yapısını ve testiküler morfolojiyi bozduğu ortaya konulmuştur (29,30).

Hipotezlerden ikincisi, böbrek ve adrenal bezden gelen metabolitlerin internal spermatic ven yolu ile yüksek konsantrasyonlarda testise reflüsü ve bu maddelerin testis işlev bozukluğuna yol açmasıdır. Reflü bazı olgularda venografik olarak gösterilmiştir (1,24,31,32). Yapılan çalışmalarda spermatic ve periferik venlerde kortizol ve renin seviyeleri arasında fark bulunamazken, spermatic vendeki katokolamin ve prostaglandin seviyelerinin periferal venlerdekinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (1,3,33). Prostaglandinler ile epididimal kontraktile arasındaki ilişki gösterilmiştir (34). Prostaglandinlerin testislere reflüsü, belkide epididimlerdeki sperm olgunlaşmasını ve iletimini bozarak varikoselin infertilite etkisini oluşturmaktadır (21).

Üçüncü hipoteze göre ise varikosel ile venöz kan basıncının artmasına bağlı testiste staz, hipoksi ve doku dejenerasyonunun oluşmasıdır (1,3,21,35). Ancak, hipoksi ve staz varikoselin infertilite etkisini açıklayamaz. Çünkü, varikoselli olgularda internal spermatic ve periferal venlerdeki pH, pO₂ ve pCO₂ değerleri arasında fark bulunamamıştır (1). Buna karşın varikoselli olgularda spermatic ven kanında Na, K, ve üre konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (25). Bu varikoselin testiküler işlev bozukluğunu elektrolit inbalansı oluşturarak yapabileceğini düşündürmektedir.

Varikoselin hipotalamus-hipofiz ve gonadal aksı bozarak infertiliteye yol açabileceği dördüncü hipotezdir (1,2,21). Swerdloff ve Walsh varikoselli ve kontrol grubu olgularda ayrı ayrı periferik ven kanında estradiol, FSH, LH ve testosteron; spermatik ven kanında ise testosteron ve estradiol değerleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır (36). Serum FSH değerleri yüksek bulunduğu, spermatogenezin etkilendiği ve bunun da prognostik gösterge olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (37). Preoperatif gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) ve tirotopin salgılatan hormon (TRH) uyarı testlerine aşırı yanıt oluşan olguların varikoselektomi sonrası spermogramlarında belirgin düzelme görülebileceği bildirilmiştir (38). Ancak aşırı hormonal yanıtın spermatogenezdeki bozukluktan çok pantestiküler defekte bağlı olduğu düşünülmektedir.

Başka bir hipoteze göre de varikosel kan-testis bariyerini bozarak immünolojik infertiliteye yol açmaktadır. Gerçektende varikoselli olguların bir kısmında antispermatozoal antikor tespit edilmiştir (39,40). Bu hipoteze göre varikoselli olgularda venöz staz, lokal hipertermi gibi nedenler testiküler metabolizmayı olduğu kadar testis morfolojisinde bozmaktadır. Böylelikle germinal hücrelerle immün sistemde görev alan hücreler karşılaşarak antikor oluşur. Bu teori tek taraflı varikoselin karşı taraf testis normal olduğunda fertilitenin nasıl etkilendiğini açıklamakla birlikte

varikoselli olguların tümünde antisperm antikorları elde edilememiştir (21,39).

Varikoselin testis histolojisine olan etkisi :

Varikoselin adölesan ve erişkinde her iki testis histolojisinde yaptığı değişiklikler insanlarda ve deneysel olarak hayvanlarda genişçe araştırılmıştır (1,6-13,21,41,42).

Varikoselli olguların testis biyopsilerinde iki taraflı spermatogenezin depresyonu, seminifer tübüllerde kalınlaşma, olgunlaşmada duraklama, peritübüler kollajen birikimi ve germinal hücrelerin tüb lümenine erken dökülmesi gibi patolojiler tespit edilmiştir (1,42). Varikoselli adölesanlarda aynı taraf testisteki histolojik bozulma varikoselin derecesine bağlı olarak artmakta, karşı tarafta ise histoloji çok az etkilenmektedir (11). Histolojik bozulmanın varikoselektomi sonrası geriye dönüşebilirliği konusunda insanlarda yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Johnsen ve Agger varikoselektomi sonrası testislerde spermatogenezin iyi organize olduğunu, lümendeki spermatozoa sayısının arttığını ve seminifer tübül çaplarında artışlar olduğunu, ancak testislerin nadiren normale dönebileceğini bildirmişlerdir(43). Hadziselimovic ve arkadaşları varikoselli olguların testis biyopsilerinde Leydig hücrelerinde atrofi, onarım ve hiperplazi gibi üç değişik durum tespit etmişlerdir. Onlara göre testiküler histolojinin varikoselektomi sonrası geriye dönüşebilirliği Leydig hücrelerindeki patolojinin derecesine bağlıdır. Yani

germinal hücre harabiyeti ile Leydig hücre harabiyeti arasında doğru orantı vardır (12).

Varikoseldeki testis biyopsi bulgusu olgunun prognozunu ve tedavi şeklini belirlemede yardımcıdır (42). Testis biyopsi skoru 6'nın üstünde olan olgularda fertilitenin genellikle korunduğu bildirilmektedir (44).

İnsanlarda ve deneysel olarak hayvanlarda oluşturulan varikoselin testislerde atrofiye yol açtığı bilinmektedir (9,45,46). Normalde testis volümünün % 95 ile 98'ini seminifer tübül ve germinal hücreler oluşturur (10,20,45,46). Peripubertal çağda II. ve III. derece varikoselin testis volümünde önemli miktarlarda azalmaya yol açtığı epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur (20,47-49).

Adölesanlarda varikoselin derecesine bağlı olarak aynı taraf testiste atrofi gelişme zamanı, erişkinlere göre daha kısadır. Bundan dolayı varikoselli adölesanlarda iki testis arasındaki volüm farkı 0.5 ml'den fazla ise anlamlıdır (47). Erken adölesan devrede spermogram elde etme olanağı pek az olduğundan varikoselektomi endikasyonu testis volümündeki küçülme ve dinamik hormonal testlerle konabilmektedir.

Varikoselin spermogram üzerine olan etkileri : infertil olguların değerlendirilmesinde spermogram önemli ipuçları verir. Varikoselli olgularda anormal spermogram varikoselektomi endikasyonu olurken varikoselel tanısı koymaya da yardımcıdır (14,48,50-53). Fakat spermogram bozuklukları her zaman varikoseleli belirlemez. MacLeod, varikoselli olguların spermogramlarında "stres patern" i tanımlamıştır (5). Ona göre stres paterninin temel özelliği bir spermogramdaki toplam spermlerin en az % 15'inin sivri başlı olmasıdır. Stres paternin diğer özellikleri ise spermogramda olgunlaşmamış germinal hücrelerin görülmesi ve şiddetli oligospermidir. Bu rapordan sonra stres paterninin sadece varikosele özgül olmadığı, aynı zamanda viral hastalıklar ve antisperm antikörlerinin varlığında da görüldüğü anlaşılmıştır.

Varikoselli ve varikoselesiz infertil erkekler arasında sperm morfolojisi ve stres paterni bakımından fark bulunmazken, varikoselli ve varikoselesiz fertil olgularda ise spermogram değişkenleri açısından sadece varikoselli grupta sperm sayısının düşük olduğu gösterilmiştir (50,51). Özet olarak, varikoselli infertilin spermogramlarında sperm sayısında azalma, motilite azlığı ve morfolojik bozukluklar sıklıkla bulunur. Stres paterni sadece varikosele için patognomik değildir ve başka nedenlerle de oluşabilecek testis işlev bozukluğunu gösterir. Bundan dolayı spermogram varikoselel tanısında kullanılamaz, ancak infertiliteyi, prognozu ve tedaviyi belirlemede önemli bir tetkiktir.

Varikoselde tanı : Varikosel tanısı iyi bir fizik inceleme ile kolayca konabilir. Olgular ayakta ve yatarak muayene edilmelidir. Palpasyonla güç, ancak valsalva ile ayakta belirlenen varikosel derece I, palpasyonla kolayca tespit edilenler derece II ve uzaktan gözle görülebilenler ise derece III olarak sınıflandırılır. Doppler ultrason, skrotal termografi, radyoizotop anjiyografi ve skrotal ultrason subklinik varikoselin tanımlanmasında olduğu kadar ayrııcı tanı için de yardımcıdır (28-30,54-57). Venografinin, bazı araştırmacılar tarafından varikoseli tanımlamada en iyi yöntem olduğu kabul edilmekle birlikte, venografi standardize edilemediğinden ve invaziv bir teknik olduğundan varikosel araştırılmasında yaygın kullanılmamaktadır (27,58). Bunun yanı sıra venografi yineleyen varikosellerde aberran ven drenajının gösterilmesinde ve varikoselin emboliterapisinde kullanılır (59). Sonuç olarak, fizik inceleme varikoselin temel tanı yöntemidir (1,60).

Adölesan varikoseli : Adölesanlarda varikoselin görülme sıklığı % 12.4 ile % 25.8 arasında değişmektedir (1,47,61-63). On ile 15 yaşları arasında ise görülme sıklığı % 14.7 ve % 16.7 arasındadır (1,20). Peripubertal yaşlarda varikosel aynı taraf testiste atrofiye ve karşı taraf testiste histolojik bozukluğa yol açtığı için derece II ve III varikoseli olan adölesanlara görüldüklerinde varikoselektomi önerilmektedir (10,11,47,61,62,64,65).

Tedavi : Varikoselli infertil olgularda en iyi tedavi seçeneği varikoselin cerrahi olarak düzeltilmesidir (1). Varikoselektomi sonrası olguların üçte ikisinde semen kalitesi düzelmekte ve gebelik hızı ise % 43 artmaktadır (8,66). Tüm bu doğrulara rağmen, olguların heterojenitesinden ve etik nedenlerden dolayı varikoselli olguların prognozu hakkında kontrollü çift kör araştırma yapma olanağı yoktur. Örneğin Baker ve arkadaşları, hiç tedavi vermedikleri veya tıbbi tedavi ettikleri varikoselli olgularla cerrahi olarak tedavi ettikleri olguların gebelik hızları arasında fark bulamamışlardır (15). Varikoselli olgular heterojenite gösterirler. Bunlardan dolayı spermogram değışkenleri bozulmuş ve belirgin varikoseli olan infertil erkekler için varikoselektomi endikasyonu vardır (1). Ancak bazı araştırmacılar varikoselli azospermik olgulara spermatogenezin düzelemeyeceğini öne sürerek varikoselektomi önermemektedirler (4).

Varikoselektomi üç temel cerrahi yaklaşımla yapılabilir. Bunlar skrotal, inguinal ve retroperitoneal yaklaşımlardır (56). Skrotal yaklaşımla çok sayıda ven bağlanacağından işlem zamanı uzar ve bunun için pek önerilmez. Her üç yaklaşımın komplikasyonları (hidrosel, hematom ve yara enfeksiyonu) minimaldir. Rekürens hızının düşürülmesi ve spermatik arterlerin daha iyi korunabilmesi için mikrocerrahi ile varikoselektomi önerenler vardır (3,68). Varikoselin perkütan tedavisi son on yılda popüler olmaya başlamıştır. Femoral

veya juguler venler yolu ile spermatik venin sklerozu veya embolisi esasına dayalı bu yöntemin, varikoselektominin başarısız olduğu durumlarda veya ancak venografi ile tespit edilebilen varikoselin tedavisinde uygulanması önerilmektedir (1,27,32,66). Perkütan laparoskopik yöntemlerle varikosel tedavisi henüz araştırma aşamasındadır.

Deneysel varikosel çalışmaları : Bugüne kadar köpek, tavşan, maymun ve ratlarda sol renal venin kısmi olarak bağlanmasıyla deneysel varikosel oluşturulmuştur. Fussell ve arkadaşları 1981 de maymunlarda oluşturdukları deneysel varikoselin testiküler ısı ve testis histolojisine yaptığı etkileri, Harrison ve arkadaşları ise yine maymunlarda testiküler kan akımı ve semen parametrelerindeki değişimleri ortaya koymuşlardır (1,7). Nagler ratlarda intravital mikroskopik gözlemlerle testiküler hemodinamik değişiklikleri (35), Turner ve Lopez yine adölesan ratlarda varikoselin testislerde yaptığı hemodinamik ve ısı değişimlerini çalıştılar (28). Turner ve arkadaşları ratlarda oluşturulan deneysel varikoselin gonadotropinlere leydig hücre yanıtınsızlığı oluşturduğunu, Pryor ve arkadaşları, Hurt ve arkadaşları ratlarda varikoselin hormonal yönünü araştırdılar (8,9,44). Tek taraflı varikoselin hormonal ve histolojik etkileri deneysel olarak detaylı incelenmesine rağmen hemikastre olgularda tek taraflı varikoselin testiküler histoloji ve fertilitate hızına etkileri araştırılmamıştır. Hurt, sol varikosel oluşturduğu

ratlarda sol orşiektomi sonrası sağ testiköler kan akımında ve ısısında artış tespit etmiştir (9). Varikoselin karşı testise etki edebilmesi için aynı taraf testise gerek olmadığı ortaya koymuştur.



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinde 51 adet adölesan ve 51 adet erişkin erkek Sprague-Dawley ratda yapıldı. Dört ile 6 haftalık ratlar adölesan, 10 ile 12 haftalık ratlar erişkin olarak kabul edildiler (10,28,35,69).

Deneye alınan bütün ratların vücut ağırlıkları ölçüldü ve klinik muayeneleri yapıldı. Skrotal veya başka bir patolojisi olanlar ile aynı yaş grubunda oldukları halde vücut ağırlıkları arasında önemli fark bulunanlar deneye alınmadılar. Deney süresince bütün ratlar aynı oda ortamında tutuldu ve aynı yiyeceklerle beslendiler.

Çalışma Grupları : Adölesan ve erişkin ratlar ayrı ayrı 17'şerli 3'er gruba ayrıldı.

Grup I : sağ orşiektomi (adölesan)

Grup II : sağ orşiektomi + sol parsiyel renal ven ligasyonu (adölesan)

Grup III : sol parsiyel renal ven ligasyonu (adölesan)

Grup IV : sağ orşiektomi (erişkin)

Grup V : sağ orşiektomi + sol parsiyel renal ven ligasyonu (erişkin)

Grup VI : sol parsiyel renal ven ligasyonu (erişkin)

Her grup için 5'er rata sham operasyonu yapılarak her grup için ayrı ayrı kontrol grupları oluşturuldu.

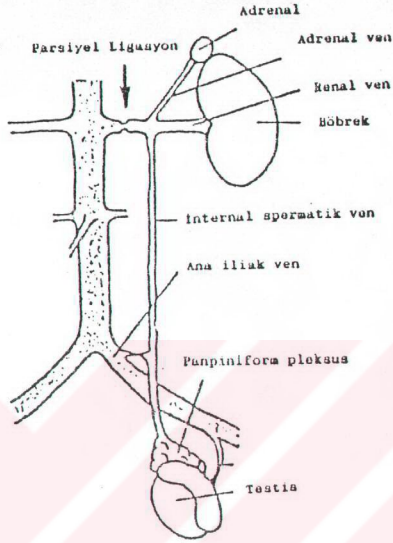
Varikose1 Oluşturma ve Hemikastrasyon : Deneysel varikose1 sol renal venin parsiyel ligasyonu ile oluşturuldu (10,28,35). Deney ve kontrol grubundaki bütün cerrahi işlemler karın duvarı temizlendikten sonra orta hat kesisi ile yapıldı.

Eter inhalasyon anestezisi altında karın orta hat kesisi ile karın boşluğuna ulaşıldı. Sol renal ven ortaya konuldu. Sol sürrenal ve sol spermatik venin açılım yerlerinin proksimalinden sol renal ven 4-0 ipek suture ile genişliğinin yaklaşık yarısı kadar daralacak şekilde bağlandı. Bütün hayvanlarda bağlama işleminden sonra renal venin hemen dolgunlaştığı görüldü. (Şekil IV ve Resim I).

Hemikastrasyon, karın orta hat kesisinden sağ testis doğurtuldu ve spermatik kord bağlanıp kesilerek yapıldı.

Sham operasyonları, grup I ve IV için karın orta hat kesisinden sağ testisin doğurtulup tekrar skrotuma yerleştirilmesi, grup II ve V için sol orşiektomi yapılıp sol renal venin sadece eksplorasyonu ve grup III ve VI için sadece sol renal ven eksplorasyonu şeklinde yapıldı.

Karın orta hat kesileri 3-0 ipek suturelerle tek kat halinde kapatıldı.



ŞEKİL IV : Deneysel varikoselin şematik gösterilmesi



RESİM I : Deneysel sol varikosel oluşturulmuş ratta dilate spermatic ven görülmektedir.

Fertilizasyonun Saptanması : Operasyondan 6-8 hafta sonra deney ve kontrol gruplarındaki bütün ratlar numaralandırıldı ve her biri, fertilizasyonu test edilmiş 2 erişkin dişi Sprague-Dawley rat ile aynı kafese konuldu. Dört hafta sonra dişilerin gebelikleri kaydedildi.

Varikoselin Histolojik Etkisinin Araştırılması :

Çiftleştirme sonrası erkek ratların her biri öldürüldü ve testisleri epididimden ayrılarak dışarıya alındı. Grup II ve V, grup III ve VI da internal spermatik veni dilate olan hayvanların fertilizasyon hızları ve testis histolojileri değerlendirmeye alındı. Hayvanların numarasına göre çıkartılan testisler ayrı ayrı tartıldı ve histolojik inceleme için Bouin'nin solusyonu ile fikse edildi. Histolojik inceleme testislerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen patologlarca yapıldı. Histolojik kesitler hemotoksilen ve eosin ile boyandı. Her testis için, ışık mikroskopunda 100X büyütmede oküler mikrometre ile 25'er tam yuvarlak seminifer tübül çapı ölçüldü ve her grup için ortalama seminifer tübül çapı hesaplandı. Yine her testis için ışık mikroskopunda Leydig hücre hiperplazisi, tübüler atrofi ve peritübüler hiyalinizasyon araştırılarak kaydedildi. Spermatogenezis tablo I'de gösterilen Johnsen ve Agger yöntemi kullanılarak değerlendirildi (43).

Tablo I : Testis biyopsi skor sayımı

Skor *	Tanım
10	Spermatogenez tam ve spermatozoa sayısı fazla
9	Sadece birçok spermatozoa var (5/tübül)
8	Olgun spermatozoa yok fakat geç spermatidler var (spermatozoa formlarında farklılık)
7	Farklılaşma bulgusu göstermeyen fazla sayıda spermatid
6	Sadece birçok spermatid var (5/tübül)
5	Fazla sayıda spermatosit var
4	Sadece birçok spermatosit var (5/tübül)
3	Sadece germ hücresi olarak spermatogonya var
2	Germ hücresi yoktur fakat Sertoli hücreleri var
1	Tübüllerde hiçbir hücre yoktur

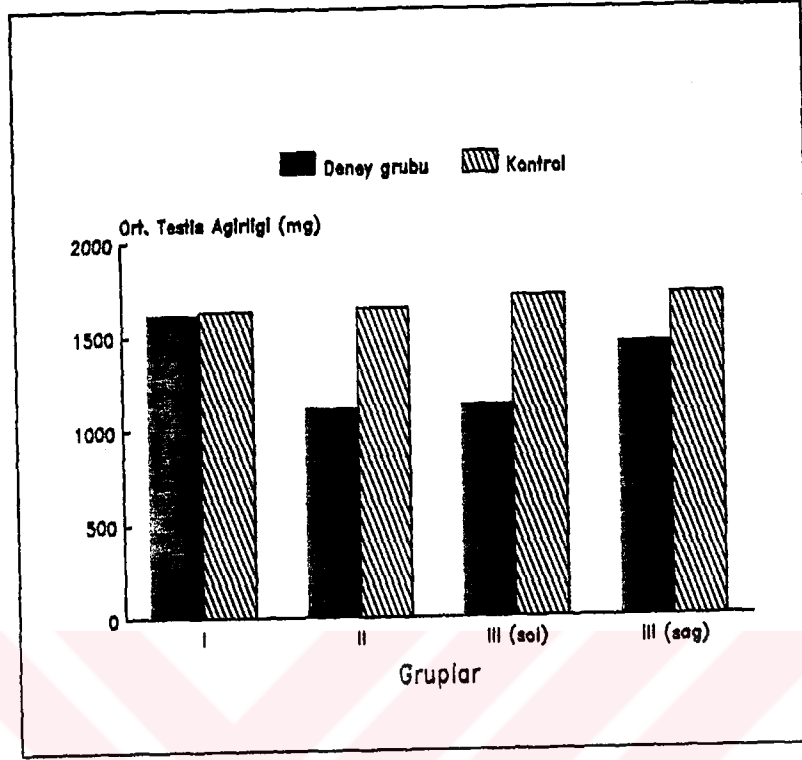
* Germinal epitel kötü organize olmuş ise düşük skor verilir.

İstatistiksel Değerlendirme : Bütün değerler ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak gösterildi. İki ortalama arasındaki farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile, iki eş arasındaki farkın önemliliği Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek testi ile ölçüldü (70). Fertilite hızı ve histolojik değişim yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Deneye alınan, 51'i adölesan ve 51'i erişkin olan toplam 102 rattan 43 adet adölesan ve 42 adet erişkin rat değerlendirmeye alınırken, kalan 17 rat ya ölüm ya da spermatik venlerin dilate olmaması nedeniyle değerlendirme dışı tutuldu lar.

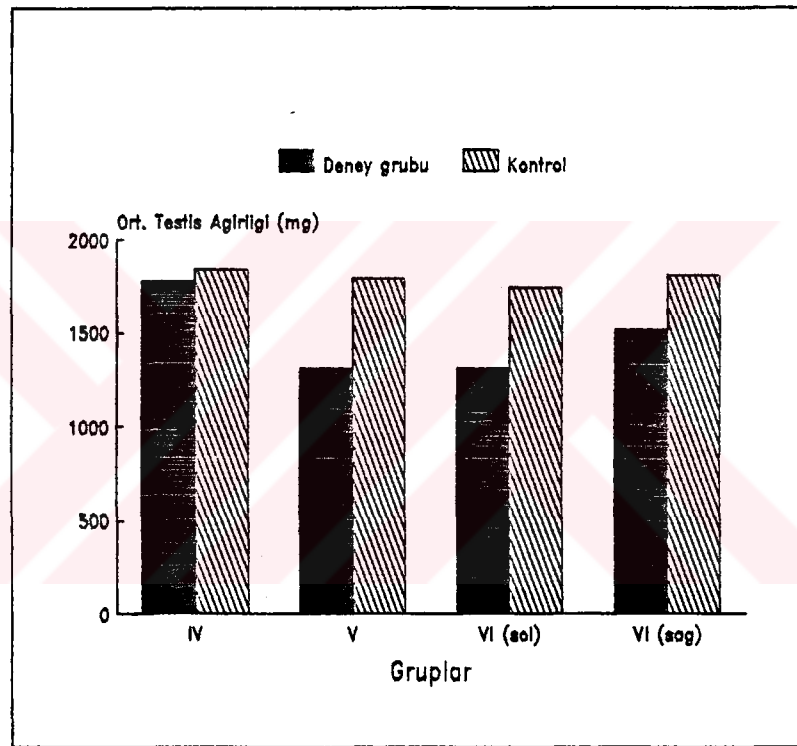
Testis Ağırlıkları : Adölesan ratlarda deney grubu II'nin ortalama sol testis ağırlığı (1117 \pm 125 mg) kontrolüne (1648 \pm 36 mg) göre, grup III'ün sol ve sağ ortalama testis ağırlıkları (sol testis 1133 \pm 23 mg, sağ testis 1462 \pm 38 mg) kontrollerine (kontrol sol testis 1710 \pm 67 mg, kontrol sağ 1714 \pm 27 mg) göre düşük bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Grup III'ün ortalama sol testis ağırlığı sağ testisinkine göre daha düşük bulunurken fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Grup II ve grup III'ün ortalama sol testis ağırlıkları grup I'inkine göre azalmış bulunurken, gruplar arasındaki ağırlık farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer gruplar arasında ortalama testis ağırlıkları bakımından istatistiksel anlamlı farklar yoktu. Adölesan ratlarda deneysel grupların ortalama testis ağırlıkları arasındaki ilişki grafik I'de gösterildi.



Grafik I: Adölesan ratlarda grupların ortalama testis ağırlıklarının karşılaştırılması ($p < 0.05$).

Erişkin ratlarda ortalama sol testis ağırlıkları, grup V'de (1311 ± 129 mg) kontrol grubuna (1790 ± 43 mg) ve grup IV'e (1771 ± 28 mg) göre daha düşük ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Grup VI'da ortalama sol testis ağırlığı (1312 ± 100 mg) kontrol grubuna (1740 ± 50 mg) ve grup IV'e göre daha düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Grup VI'nın ortalama sol testis ağırlığı, aynı grubun ortalama sağ testis ağırlığından daha düşük bulundu ($p < 0.05$).

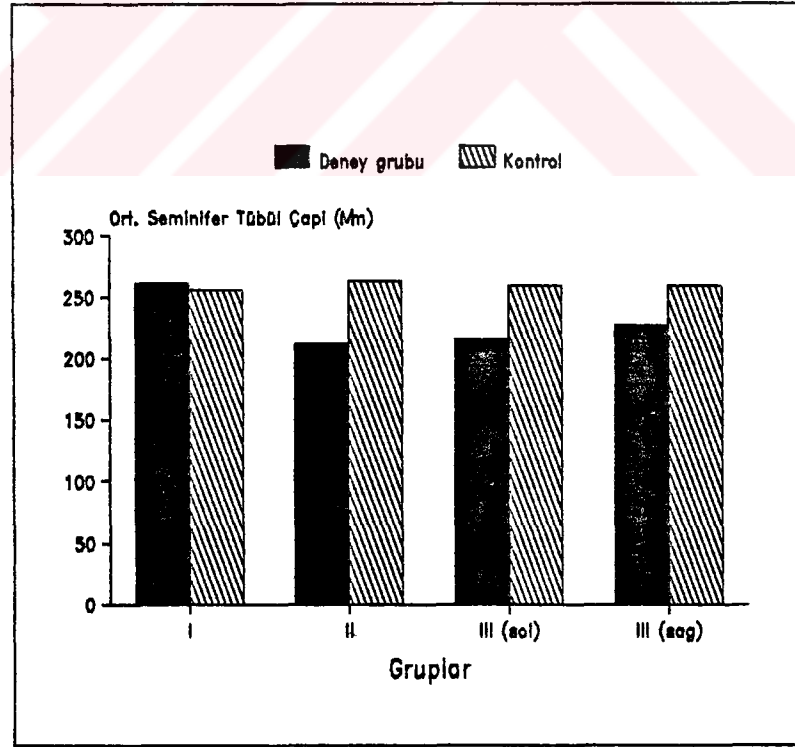
Grup V ve Grup VI'nın ortalama sol testis ağırlıkları arasında ve grup IV'ün ortalama sol testis ağırlığı ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Erişkin rat gruplarında ortalama testis ağırlıkları arasındaki ilişki grafik II'de gösterildi.



Grafik II: Erişkin ratlarda grupların ortalama testis ağırlıklarının karşılaştırılması ($p < 0.05$).

Seminifer tübül çapları: Adölesan ratlarda grup I'deki ortalama seminifer tübül çapı (261 ± 6 Mm) kontrol grubuna göre (256 ± 3 Mm) biraz daha büyük olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Grup II'nin ortalama seminifer tübül çapı (212 ± 17 Mm) kontrol

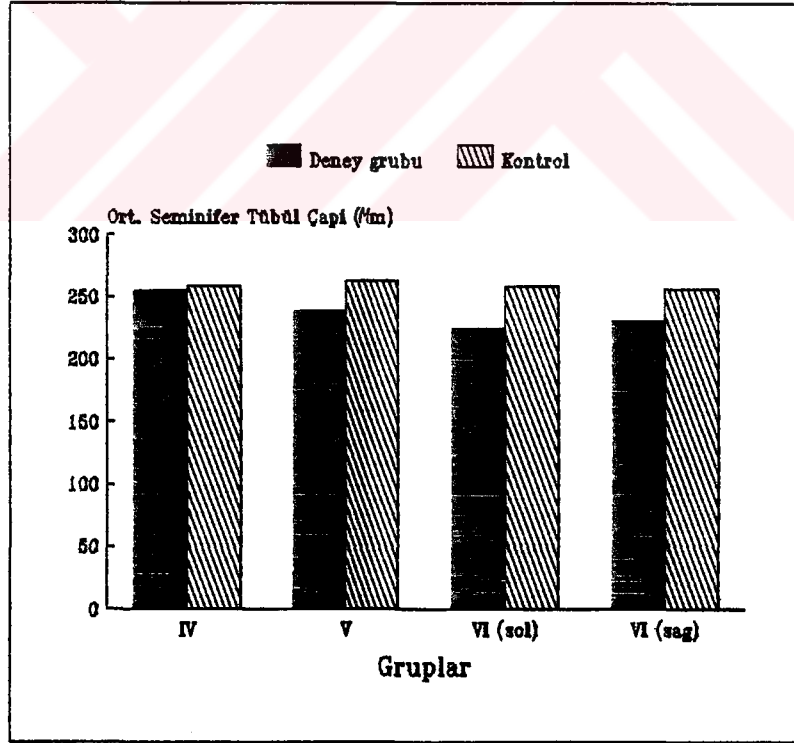
grubuna göre (263 ± 5 Mm) oldukça küçük olup aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yine grup III'ün sol ve sağ testis ortalama seminifer tübül çapları kontrol grubuna göre küçük bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Grup II'nin ve grup III'ün sol testislerinin ortalama seminifer tübül çapları, grup I'inkine göre daha küçük ölçülmüş olup aralarında istatistiksel önemli fark tespit edildi. Grup III'ün sağ ile sol ve grup II ile grup III'ün sol testislerinin ortalama seminifer tübül çapları arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunmadı (Grafik III).



Grafik III: Adölesan ratlarda ortalama seminifer tüp çaplarının karşılaştırılması ($p < 0.05$).

Erişkin ratlarda grup IV 'de sol testis ortalama seminifer tübül çapı (255 ± 4 Mm) kontrol grubuna göre daha küçük olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup V'in sol testislerinin ortalama seminifer tübül çapı (239 ± 9 Mm) kontrol grubundan daha küçük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($U = 33, p > 0.05$). Grup VI'nın sol testislerinin ortalama seminifer tübül çapı (225 ± 11 Mm) kontrol grubu ve grup IV'üne göre daha küçüktü ve aralarında istatistiksel olarak önemli fark tespit edildi ($p < 0.05$).

Diğer grupların seminifer tübül çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu (Grafik IV).



Grafik IV: Erişkin ratlarda grupların ortalama seminifer tübül çaplarının karşılaştırılması ($p < 0.05$).

Adölesan ratlarda grup II ve grup III'ün ortalama sol testis ağırlıkları ve seminifer tübül çapları kontrol gruplarına ve grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken, grup III'ün sol testisleri ile sağ testislerinin ortalama seminifer tübül çapları arasında anlamlı farklar tespit edilmedi. Ancak grup III'ün sol testislerinin ortalama ağırlıkları aynı grubun sağına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Grup II ile grup III'ün sol testislerinin ortalama ağırlıkları ile seminifer tübül çapları arasında anlamlı farklar yoktu. Adölesan gruplardaki ortalama testis ağırlıkları ile seminifer tübül çapları arasındaki ilişki tablo II'de gösterildi.

Tablo II: Adölesan ratlarda grupların ortalama testis ağırlıkları ve seminifer tübül çapları arasındaki ilişki

Gruplar	Rat sayısı	Testis ağırlığı (mg) *		Sem. Tüp. Çapı (Mm) *	
		Sol T.	Sağ T.	Sol T.	Sağ T.
Grup I	9	1612±55	-	261±6	-
Kontrol	5	1630±83	-	256±4	-
		@		#	
Grup II	11	1117±125	-	212±17	-
Kontrol	5	1648±36	-	263±5	-
		@	@	#	#
Grup III	8	1133±33	1462±38	216±9	227±4
Kontrol	5	1710±67	1714±27	259±4	259±4

* Ortalama ± ortalamanın standart hatası

@ Bu gruplarda ortalama testis ağırlığı kontrollerine ve grup I'e göre önemli derecede düşüktür (p < 0.05).

Bu gruplarda ortalama seminifer tübül çapları kontrollerine ve grup I'e göre önemli derecede küçüktür (p < 0.05).

Erişkin ratlarda, grup V'in ortalama sol testis ağırlıkları grup IV'ünkine göre anlamlı olarak düşük bulunurken, grup VI'nın ortalama sol testis ağırlığıyla aralarında önemli fark yoktu. Yine grup V ile grup IV'nin ortalama sol testis seminifer tübül çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu. Erişkin ratlarda grupların ortalama testis ağırlıkları ve seminifer tübül çapları arasındaki ilişki tablo III'de gösterildi.

Tablo III: Erişkin ratlarda grupların ortalama testis ağırlıkları ve seminifer tübül çapları arasındaki ilişki

Gruplar	Rat sayısı	Testis ağırlığı (mg) *		Sem. Tüp. Çapı (Mm) *	
		Sol T.	Sağ T.	Sol T.	Sağ T.
Grup IV	10	1771±28	-	255±4	-
Kontrol	5	1840±48	-	258±3	-
Grup V	9	1311±129	-	239±9	-
Kontrol	5	1790±43	-	263±2	-
Grup VI	8	1312±100	1518±55	225±11	231±16
Kontrol	5	1740±50	1810±64	258±5	257±3

* Ortalama ± ortalamanın standart hatası

@ Bu gruplarda ortalama testis ağırlığı kontrollerine ve grup I'e göre önemli derecede düşüktür (p < 0.05).

Bu grupta ortalama seminifer tübül çapı kontrolüne ve grup I'e göre önemli derecede küçüktür (p < 0.05).

Grup I ve Grup IV ratların sol testislerinde tespit edilen ortalama Johnsen skoru 10 bulunurken, grup II'de 11 sol testisten 5'inin skoru 6'nın altında (ortalama 6), grup V'de ise 9 sol testisten 3'ünün skoru 6'nın altında idi (ortalama 7). Grup III'ün sol testislerinden üçünün ve sağ testislerinden ikisinin Johnsen skoru 6'nın altında bulunurken, grup VI'nın sol testislerinden ikisinin ve sağ testislerinden birinin skoru 6'nın altında bulundu.

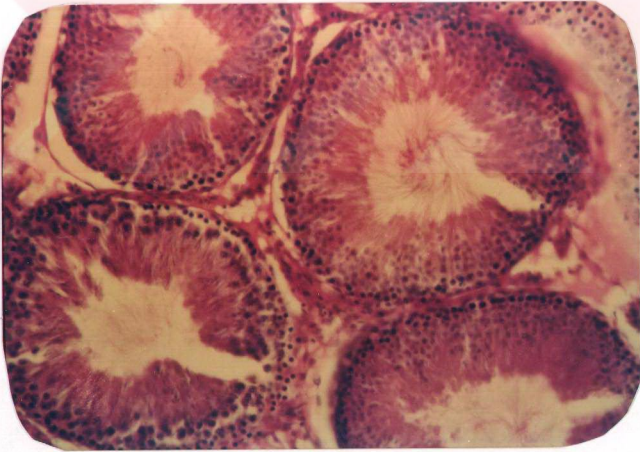
Adölesan ratlarda grup I'de testislerin hiçbirinde histolojik değişim saptanmazken, grup II'de testislerin % 55.5'inde, grup III'de sol testislerin % 37.5'inde ve grup III'ün sağ testislerinin % 12.5'inde önemli histolojik değişiklikler tespit edildi.

Erişkin ratlarda yine grup IV'de testislerin hiçbirinde histolojik değişiklik saptanmadı. Grup V'de testislerin % 33.3'ünde, grup VI'da sol testislerin % 25'inde ve grup VI'da sağ testislerin % 12.5'inde önemli histolojik değişiklikler saptandı (Tablo IV).

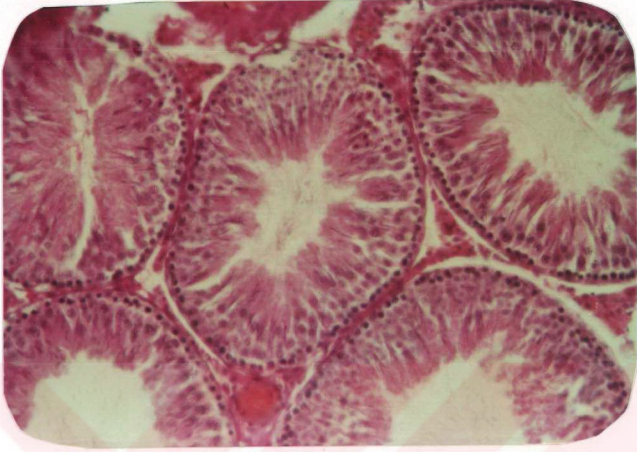
Tablo IV: Deney gruplarında önemli histolojik değişiklik görülen testis sayıları

Gruplar	Rat sayısı	Histolojik Değiş. Görülen Testis Sayısı	
		Sol (%)	Sağ (%)
Grup I	9	-	-
Grup II	11	6 (55.5)	-
Grup III	8	3 (37.5)	1 (12.5)
Grup IV	10	-	-
Grup V	9	3 (33.3)	-
Grup VI	8	2 (25.0)	1 (12.5)

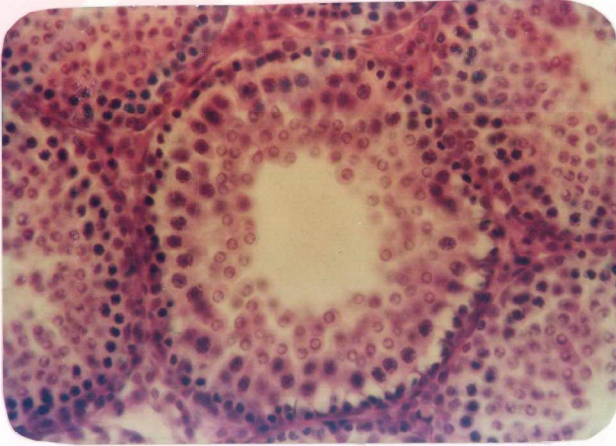
Histolojik Bulgular : Işıık mikroskopunda yapılan incelemelerde seminifer túbül duvarında incelme ve atrofi, spermatogenezde duraklama veya azalma, interstisyel ödem, peritúbüller hiyalinizasyon ve leydig hücre hiperplazisi en sık görülen patolojik değişikliklerdi. Seminifer túbüllerde sadece sertoli hücrelerinin görüldüğü germinal epitel az değildi. Bu değişiklikler testislerin çoğunluğunda fokal olarak izlendi. Bir testiküler kesitin 1/3'ünde bu değişiklikler izlenmiş ise testiküler histolojinin önemli derecede bozulmuş olduğu anlaşıldı (Resim II ve III).



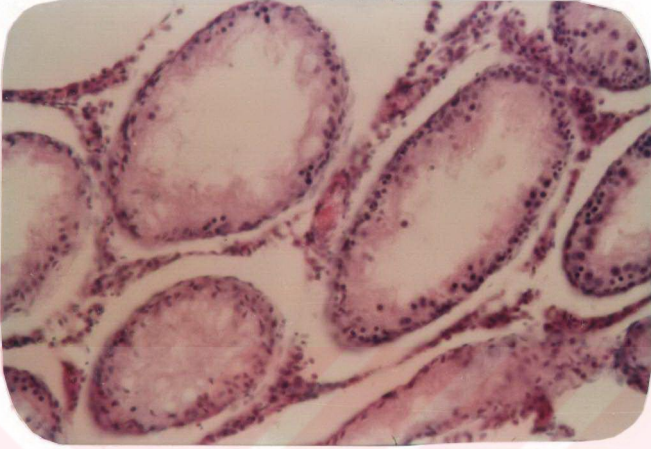
RESİM II: İçleri matür spermatozoa ile dolu seminifer túbüllerden oluşan normal histolojik görünümde erişkin rat testisi (X200 H.E)



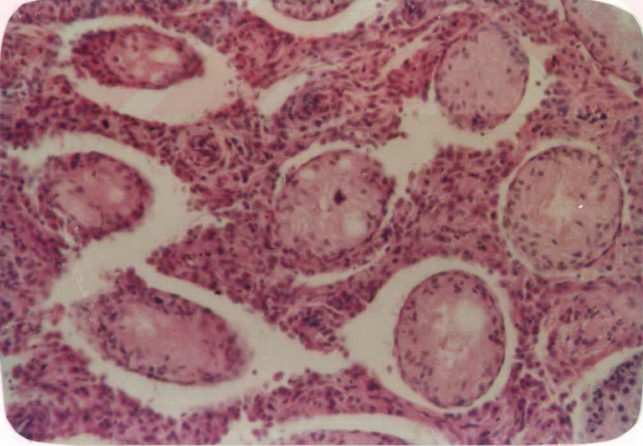
RESİM III a : Seminifer tübüllerde germinal aktivite spermatid seviyesinde kalmış olup Johnsen skorlamasına göre 7'ye uymaktadır. (X200 H.E)



RESİM III b : Matürasyon arresti gösteren bu seminifer tübüllerde germinal aktivite spermatosit seviyesinde kalmıştır. Johnsen skorlamasına göre 5'e uymaktadır. (X400 H.E)



RESİM III c : Bu kesitte seminifer tübüller sadece sertoli hücrelerinden oluşmuş olup hiç germinal hücre içermemektedir. Johnsen skorlamasına göre 2'ye uymaktadır. (X200 H.E)



RESİM III d : Sağ hemikastre varikosel oluşturulmuş ratların sol testislerinden birinde görülen leydig hücre hiperplazisi. (X200 H.E)

Fertilizasyon hızları: Adölesan grup I, erişkin grup IV ve kontrol gruplarındaki bütün hayvanlar fertil bulundu. Adölesan grup II'dekilerin % 44.5'i ve grup III'dekilerin % 25'i infertildi. Erişkin ratlarda ise grup V'dekilerin % 33.4'ü ve grup VI'dakilerin % 12.5'i infertil bulundu. Grupların fertilizasyon hızları ve ortalama Johnsen skorları tablo V'de gösterilmiştir.

Grup II ve V'de sol testislerinin Johnsen skoru 6'nın altında olan ratlar fertil bulunmadılar. Grup III ve VI'da sağ ve sol testis skorları 6'nın altında olan ratlar fertil değildi.

Tablo V: Deney gruplarının ortalama Johnsen skorları ve fertilizasyon hızları

Gruplar	Rat sayısı	Johnsen Skoru		Fertil sayısı	Oran (%)
		Sol T.	Sağ T.		
Grup I	9	10	-	9	(100.0)
Grup II	11	6	-	6	(55.5)
Grup III	8	8	9	6	(75.0)
Grup IV	10	10	-	10	(100.0)
Grup V	9	7	-	6	(66.6)
Grup VI	8	8	9	7	(87.5)

Adölesan Ve Erişkin Deney Gruplarının Karşılaştırılması:

Ortalama Testis Ağırlıkları: Adölesan grup I ile erişkin grup IV ve adölesan grup III ile erişkin grup VI'nın ortalama sol testis ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı farklar vardı ($p < 0.05$, Mann Whitney U test). Diğer gruplar arasında anlamlı farklar yoktu ($p > 0.05$).

Ortalama Seminifer Tübül Çapları: Aynı deney gruplarında adölesan ile erişkin ratların ortalama seminifer tübül çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

Histolojik Değişiklik : Aynı deney gruplarından grup I ile grup IV arasında histolojik değişim görülme sıklığı bakımından fark bulunamazken, grup II ile grup V ve grup III ile grup VI arasında adölesanlar aleyhine sırasıyla % 22.2 ve % 12.5 oranlarında histolojik bozulma farkı tespit edildi. Spermatogenezin göstergesi olan testiküler biyopsi skorları açısından grup II ile grup V arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunmadı.

Fertilizasyon Hızları: Grup I ile grup IV arasında gebelik hızları bakımından fark bulunamazken, grup II ile grup V ve grup III ile grup VI arasında sırasıyla % 11.1 ve % 12.5 oranlarında adölesanlar aleyhine farklar vardı.

TARTIŞMA

Varikosel genellikle erkek infertilitesine neden olduğu halde, infertilite ile arasındaki ilişki günümüzde dahi açıklıkla gösterilememektedir (1-3). Varikoselli infertil erkeklerin bir kısmı tedavi edilmedikleri halde sonradan fertil bulunabilmektedir. Yine varikoseli cerrahi olarak tedavi edilen infertil erkeklerle hiç tedavi verilmemiş ya da tıbbi tedavi verilmiş infertil varikoselli erkeklerin fertilizasyon hızları arasında fark bulunamamıştır (2). Bugün dahi en çok merak edilen konu tek taraflı varikoselin karşı testisi de etkiliyerek nasıl infertilite nedeni olduğudur.

Varikoselin ortaya çıktığı yaş ya da varikoselli kalınan sürenin fertiliteyi nasıl ve ne kadar etkilediği insanlarda etik nedenlerden dolayı araştırılamamaktadır. Adölesan veya erişkin devrede ortaya çıkan varikoselin fertilizasyonu hangi oranda etkileyeceği de kesin olarak bilinmemektedir.

Monorşik ya da iki testisi olan bireylerde oluşacak varikoselin testis histolojisi ve fertilizasyona etkileri arasında fark varmıdır ? Sol varikoselin sağ testis varlığında yada yokluğunda fertiliteyi hangi ölçüde etkilediği de bilinmemektedir.

Testis volümünün % 95 ile % 98'ini seminifer tübüller, dolayısıyla germinal hücreler oluşturmaktadır (10,20,45,77). Bu nedenle testis volümü, olguların fertilitate ve androlojik değerlendirmeleri için iyi bir gösterge sayılmaktadır. Varikozel testisleri germinal hücreleri azaltarak etkilemektedir. Adölesan devrede ortaya çıkan varikozelin testis gelişmesi ve histolojisine etkilerini araştıran klinik çalışmalar testiküller harabiyetin ilerleyici tipte olduğunu ve özellikle erken pubertede ortaya çıkarsa gelecekte infertilite nedeni olacağını göstermektedir (11,47,61,64,65).

Deneysel sol varikozelin erişkin maymun, tavşan ve ratlarda her iki testiküller kan akımında ve intraskrotal ısıda artış yaparak testiküller histolojiyi bozduğu ve testis ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (16,28,41,78). Çalışmamızda da adölesan ratlarda oluşturduğumuz sol varikozelin sol testisi daha fazla olmak üzere her iki testis ağırlığını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Tablo II'de de gösterildiği gibi her iki testis ortalama seminifer tübül çapları da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde küçük bulunmuştur. Bulgularımız Choi'nin adölesan ratlarda oluşturduğu varikozelin etkilerine ait çalışması ile uyumludur (10). Wang ve arkadaşları varikozelli infertil olguların sol ve sağ testisleri arasında histolojik bozulma bakımından fark bulamazken, Kass ve arkadaşları adölesanlarda varikozelin bulunduğu taraf testiste histolojik bozulmanın varikozelin derecesine bağlı

olarak karşı testisten daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (11,45). İnsanlarda yapılan bu iki çalışmanın sonuçları ile de deneyimizde elde ettiğimiz bulgular uyumludur. Bundan dolayı adölesanlarda ortaya çıkacak sol varikoselin solda daha belirgin olmak üzere her iki testisi önemli ölçüde hasara uğrattığı söylenebilir.

Liphshultz ve Corriere, varikoselli erişkin erkeklerin her iki testis volümünü varikoselsiz erkeklerinkine göre daha küçük bulmuşlardır (46). Ancak erişkinlerde tespit edilen varikoselin hangi yaşlarda ortaya çıktığı bilinemeyeceğinden varikoselli erişkin erkeklerin testis volümlerindeki değişim erişkin devrede ortaya çıkmış varikoselle açıklanamaz. Choi ve arkadaşları erişkin ratlarda oluşturulan sol varikoselin bir ay sonra sağ testis ağırlığını ve histolojisini etkilemediğini öne sürerken, bizim çalışmamızda deneysel sol varikoselin erişkin ratlarda karşı taraf testisin ağırlığını tablo III'de de görüldüğü gibi anlamlı şekilde azalttığı tespit edilmiştir (10). Bu çelişkili bulguyu varikoselli kalınan sürenin uzunluğuyla açıklamak olanaklıdır. Bizim çalışmamızda bu süre yaklaşık 3 aydır.

Varikoselin karşı taraf testiste oluşturduğu histolojik bozulmanın aynı taraf testise göre daha hafif ve varikoselektomi sonrası tamamen geriye dönüşebilir olduğu düşünülmektedir (77,79). Tablo II ve III'den de anlaşılacağı gibi adölesan ve erişkin ratlarda deneysel sol varikosel her iki tes-

testis ağırlılığını önemli ölçüde azaltırken, bu azalma sol testislerde daha belirgindir. Varikoselli adölesan ratlarda her iki testis seminifer tübül çapları istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçük bulunurken, varikoselli erişkin ratların sağ testis seminifer tübül çapları küçülmemiştir. Bu bulgulardan erişkin devrede oluşacak sol varikoselin kötü etkisine sağ testisin daha dirençli, ancak adölesanlarda ise daha duyarlı olduğu sonucu çıkartılabilir.

Kass ve Belman, onlu yaşlarda varikoselektomi sonrası olguların % 80'inde, Okuyama ve arkadaşları ise varikoselli adölesanların sol testis volümlerinin varikoselektomiden 1 ile 5 yıl sonra önemli ölçüde düzeldiğini göstermişlerdir (61,65). İnsanlarda yapılmış bir başka çalışmada ise testis boyutları normal olduğu halde varikoselli adölesanların % 45'inde hücresel düzeyde bozukluk saptanmıştır (47). Deneğimizde sol varikoselin adölesan ratlarda erişkin ratlara göre sol testis ağırlıklarını ve seminifer tübül çaplarını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha çok azalttığı, sağ testislerde ise bu azalmanın daha da fazla olduğu görülmektedir. Bu nedenle testiküler histoloji ve volümü korumak için adölesanlara erken varikoselektomi önerilmelidir.

Hemikastrasyonun diğer testis normal ise erkek üreme işlevi ve hormonal denge üzerine pek etkisi yoktur. Kalan testisi etkileyen çeşitli patolojik durumlar hormonal dengeyi

olmasada fertilitiyi etkilemektedir. Cuningham ve arkadaşları hemikastrasyonun 5 günlük ratlarda kalan testiste ilk 5 gün içinde belirgin derecede hipertrofi oluşturduğunu, 20'nci güne gelindiğinde ise hipertrofinin durakladığını tespit etmişlerdir (74). Frankel ve arkadaşları ise erişkin ratlarda hemikastrasyonun kalan testiste hipertrofi oluşturmadığını saptamışlardır (75). Başka bir çalışmada da hemikastrasyonun 30 günlük ratlarda % 33 ve 70 günlük ratlarda % 2 oranında hipertrofi oluşturduğu tespit edilmiştir (76). Çalışmamızda adölesan ve erişkin ratlarda hemikastrasyonun kalan testislerde hipertrofi oluşturmadığı saptandı. Gerçekten de doğumda ya da yaşamın ilk günlerindeki hemikastrasyonun ani inhibin düşüklüğü yaratarak hipofizden fazla miktarlarda FSH salgılanmasına yol açtığı saptanmıştır (69,73). Fazla miktarlardaki FSH kalan testisin total seminifer tübül uzunluğunu ve genişliğini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi adölesan ve erişkin ratlarda hemikastrasyona bağlı hipertrofi gelişmemektedir. İnsanlarda yapılmış bir çalışmada bir testisi palpe edilemeyen ve diğer testisi skrotumda olan çocukların skrotumlarındaki testis boyutları ölçülerek palpe edilemeyen testisin ajenetik yada kriptorşik olduğu anlaşılabilmektedir (72). İnsanlarda sınırlıda olsa yapılan bu araştırmalardan yaşamın ilk yıllarında ve pubertal devredeki hemikastrasyonun diğer testiste hipertrofi oluşturduğu anlaşılmaktadır (69,72,73).

Daha önceleri varikoselin önce aynı taraf testisi bozduğu ve bu testisten kalkan patonörolojik uyarılarla karşı taraf testisin de etkilendiği düşünülmekteydi (2,21,39,43). Bunu takiben Hurt ve arkadaşları sol varikosele oluşturdukları erişkin ratlara aynı zamanda sol orşiektomi yapmışlar ve 4 hafta sonra sağ testiküler kan akımında ve intratestiküler ısıda belirgin artış tespit etmişlerdir (9). Aynı araştırmacılar deneysel varikosele oluşturup sağ orşiektomi yaptıkları erişkin ratlar ile deneysel varikosele oluşturup sol orşiektomi yaptıkları erişkin ratlarda 4 hafta sonra kalan testislerinin kan akımı ve intratestiküler ısı artışları arasında fark bulamamışlardır. Yani hemikastrasyon varikoselin bozucu etkisini değiştirmemektedir. Gerçekten de sağ orşiektomi yaptığımız adölesan ratlarda oluşturulan sol varikoselin sol testis ağırlıklarında ve seminifer tübül çaplarında sadece sağ orşiektomi yapılanlara göre istatistiksel olarak anlamlı azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Benzer bulgular sadece deneysel sol varikosele oluşturulan adölesan ratların sol testislerinde de görülmüştür. Grafik I ve II'den anlaşılacağı gibi adölesan ratlarda sağ testisin varlığı veya yokluğu varikoselin sol testisteki bozucu etkisini değiştirmemektedir. Erişkin ratlarda da sağ hemikastrasyonun, deneysel varikoselin sol testise olan bozucu etkisini değiştirmediği grafik III ve IV'den anlaşılmaktadır.

Varikoselin testis histolojisinde yaptığı değişikliklerin genellikle fokal olduğu, bu değişikliklerin her iki

testiste de yaygın olması durumunda fertilitenin önemli ölçüde etkileneceği kabul edilmektedir (8-10,13,41, 78). Seminifer tübül çaplarında azalma, tübüler atrofi, tübül duvarında kalınlaşma, peritübüler hiyalinizasyon, Leydig hücre hiperplazisi, germinal hücrelerin tübül lümenine erken dökülmesi ve spermatogenezde duraklama gibi histolojik değişikliklerin bir testiküler kesitin 1/3'ünden fazla görülmesi histolojik bozulmanın göstergesi olarak kabul edilmektedir (10,12,42). Choi, adölesan ratlarda deneysel varikoselin 4 hafta sonra sol testislerin % 60'ında ve sağ testislerin % 10'unda; 8 hafta sonra ise sol testislerin % 38 ve sağ testislerin % 13'ünde önemli histolojik bozulma yaptığını saptamıştır (10). Aynı araştırmacı, erişkin ratlarda deneysel varikoselin 4 hafta sonra sol testislerin % 25'inde; 8 hafta sonra ise sol testislerin % 14'ünde önemli histolojik bozulma oluşturduğunu tespit ederken sağ testislerde histolojik bozulma bulamamıştır. Bizim çalışmamızda ise sadece deneysel varikosel oluşturulan adölesan ve erişkin ratların sol testislerinin sırasıyla % 37.5 ve % 25'inde; her iki grubun sağ testislerinin ise % 12.5'inde önemli histolojik bozukluk saptanmıştır (Tablo IV). Bizim çalışmamızda erişkin ratların sağ testislerinde önemli histolojik bozukluk görülmesi varikoselli kalma süresinin uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

İlginç olarak, çalışmamızda sağ hemikastre ve deneysel varikosel oluşturulmuş adölesan ve erişkin ratlarda sol tes-

testis histolojisinin sadece deneysel varikosel oluşturulmuş ratlarınkine göre daha çok bozulduğu tespit edilmiştir. Bu durum, deneysel varikoselin sağ hemikastre ratların sol testis seminifer tübül çaplarını hemikastrasyon yapılmamış ratlarınkiyle aynı ölçüde küçültürken varikoselin histolojik olarak sadece seminifer tübül çapında küçültme oluşturmamasıyla açıklanabilir. Histolojik bozulmanın germinal epiteldeki bozulma ile paralellik gösterdiği düşünülürse, sol varikoselin monorşik olgularda (sağ orşiektomize) sol testis işlevini iki testisi de olan olgulardan daha fazla etkilediği sonucu çıkarılabilir. Ek olarak, monorşik ve sol varikoselli adölesanların iki testisli ve sol varikoselli adölesanlara göre histolojik etkilenme bakımından daha büyük risk altında olduğu söylenebilir.

Varikoselin testiküler histolojiyi bozup testis volümünü önemli ölçüde küçülttüğü halde, her kişide infertiliteye yol açmadığı bilinmektedir (2). Vazektomi için başvuran fertil erkeklerin % 17'sinde belirgin ve % 40'ında subklinik varikosel tespit edilmiştir (80). Yani her varikoselli infertil değildir. Bu durum, çoğu olguda varikoselin oluşturduğu önemli histolojik değişikliklerin fokal olmasıyla açıklanabilir. Ancak prepubertal ve adölesan devrede ortaya çıkan varikosel aynı ve karşı taraf testislerde önemli işlev ve morfolojik bozulmaya neden olurken, infertilite nedeniyle araştırılan olgularda tespit edilen varikoselin ne zaman ortaya çıktığı

bilinememektedir (2,65). Çalışmamızda adölesan ratlarda oluşturulan varikozel erişkin devrede fertilizasyon hızını % 25 oranında azaltırken, erişkin ratlarda bu oran % 12.5 bulunmuştur. Wang ve arkadaşları, varikoselektomi yaptıkları infertil olguların sağ ve sol testis histolojileri arasında fark bulamazken, Johnsen skoru 6'dan büyük olan olguların 2 yıl içinde fertil hale geldiklerini rapor etmişlerdir (65). Gerçekten de çalışmamızda bütün fertil ratların sol testis Johnsen skorları 6'dan büyük bulunmuştur. Tablo V'de gösterildiği gibi hemikastre ve deneysel varikozel oluşturulan adölesan ratların ortalama sol testis Johnsen skoru diğer gruplardan daha küçüktür ve bu nedenle fertilizasyon hızı en az bulunmuştur. Hadziselimovic, Leydig hücrelerindeki bozulmanın derecesi ile varikozelin testis histolojisine yaptığı etkinin doğru orantılı olduğunu öne sürerken; Mcfadden ve Mehan varikoselektomi yaptıkları olguların testis biyopsilerinde tübüler kalınlaşma olanların % 32'sini ve Leydig hücre hiperplazisi olanların ancak % 5'ini fertil bulmuşlardır (12,42). Histolojik bozulmanın derecesi ve yaygınlığı ile infertilite arasında yakın paralellik vardır. Çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi deneysel varikozel özellikle adölesan ratlarda sol testis histolojisini ve buna bağlı fertilite yeteneğini önemli derecede bozmaktadır. Sağ hemikastre adölesan ratlarda bu bozulma daha da belirgindir.

İnsanlarda adölesan devrede ortaya çıkan varikozelin testisleri ve daha önemlisi fertiliteyi ne kadar etkileyeceği

kapsamlı şekilde araştırılmamaktadır. Hayvan deneyleri ile bu soruya yanıt aranmaktadır. Ancak hayvanlarla insanlar arasında anatomik, fizyolojik ve çevresel farkların olduğu unutulmamalıdır.

Verecken, 19 yaşından küçük 53 varikoselli olgunun küçük sol testislerinin varikoselektomiden 5 yıl sonra önemli ölçüde düzeldiğini; Kass ve Belman ise varikoselli adölesanlarda varikoselektominin küçük sol testisleri % 80 oranında büyüttüğünü ancak fertilitate yetenekleri konusunda bir şey söylenemeyeceğini bildirmişlerdir (64,65). Çalışmamızda deneysel varikoselin, sağ testis olsun ya da olmasın özellikle adölesan ratlarda sol testis histolojisini erişkin ratlara göre önemli ölçüde bozduğu ve fertilizasyon yeteneğini buna paralel olarak azalttığı görüldü.

Ayrıca deneysel varikoselin sağ hemikastre ratlarda fertilizasyon hızını, her iki testisi duran deneysel varikoselli ratlara göre % 20 oranında azalttığı tespit edildi.

Tüm bu nedenlerden dolayı adölesanlarda varikoselele bağlı küçük testislerin büyütülmesinden çok fertilitenin korunması için profilaktik varikoselektomi önerilmelidir.

SONUÇLAR

- * Adölesan ve erişkin ratlarda hemikastrasyon kalan testisin ağırlığı ve histolojisinde anlamlı değişiklikler oluşturmamaktadır. Ayrıca adölesan ve erişkin devrede yapılan hemikastrasyon infertilite oluşturmamaktadır.
- * Deneysel varikozel, sağ hemikastre adölesan ve erişkin ratlarda sol testis ağırlığını, seminifer tübül çapını ve biyopsi skorunu istatikselsel olarak anlamlı ölçüde azaltmaktadır.
- * Adölesan ve erişkin ratlarda oluşturulan deneysel varikozel, ortalama seminifer tübül çaplarında sağ hemikastre ratlarda olduğu gibi aynı ölçüde küçültürken, sağ hemikastre erişkin ratlardaki küçülme istatikselsel olarak anlamlı değildir.
- * Deneysel varikozel, sağ hemikastre adölesan ratlarda sol testis histolojisini % 55.5 oranında şiddetli bozarak ortalama biyopsi skorunu 6'ya düşürürken, sağ hemikastre erişkin ratlarda sol testis histolojisini % 33.3 oranında şiddetli bozmuş ve ortalama biyopsi skorunu da 7'ye düşürmüştür.

- * Deneysel varikozel oluşturulan sağ hemikastre adölesan ratların % 44.5'i, erişkin ratların % 33.4 'ü infertil bulunurken, sadece deneysel varikozel oluşturulan adölesan ratların % 25'i ve erişkin ratların % 12.5'i infertil tespit edildi.

- * Deneysel sol varikozel fertilite hızını sağ testis varlığında daha az etkilemektedir ve sağ testisin fertiliteye katkısı yaklaşık % 20 oranındadır.

- * Deneysel sol varikozel adölesan ratlarda erişkinlere göre testiküler histolojide benzer bozukluk oluşturduğu halde fertilite yeteneğini daha fazla azaltmaktadır.

ÖZET

Hemikastre adölesan ve erişkin ratlarda deneysel varikoselin, hemikastre olmayan varikoselli ratlara göre ortalama testis ağırlıkları, seminifer tübül çapları, biyopsi skorları ve fertilizasyona etkileri araştırıldı. Hemikastre ve deneysel varikosel oluşturulmuş adölesan ve erişkin ratların ortalama sol testis ağırlıkları, seminifer tübül çapları ve biyopsi skorları istatikselsel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu. Sol testislerde adölesanlarda % 55.5 ve erişkinlerde % 33.3 oranında önemli histolojik bozulma saptandı.

Sadece deneysel sol varikosel oluşturulan adölesan ve erişkin ratların hem sol hem de sağ testislerinin ağırlıklarının azaldığı, seminifer tübüllerin daraldığı ve biyopsi skorlarının düşük olduğu tespit edildi. Bu değişiklikler hemikastre ve deneysel varikosel oluşturulmuş ratlarda daha fazlaydı.

Hemikastre ve deneysel varikoselli adölesan ratların % 44.5'i ve erişkinlerin ise % 33.4'ü infertil bulunurken, hemikastre olmayan varikoselli ratlarda bu oran sırasıyla % 25 ve % 12.5 olarak bulundu. Varikoselli ratlarda sağ testisin fertiliteye % 20 oranında katkı yaptığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Pryor JL and Howards SS : Varicocele. Urol Clin North Am. 14(3):499-523, 1987
2. Turner TT : Varicocele : still an enigma. J Urol 129:695-699, 1983
3. Fenster H and McLoughlin M : Varicocele : Its Role in Male Infertility. In: Lipshultz LL and Howards SS (eds) Infertility In The Male. Churchill Livingstone, London. pp 209-220, 1983
4. La Nasa Jr JA and Lewis RW : Varicocele and its surgical management. Urol Clin North Am 14(1):127-136,1987
5. MacLeod J : Seminal cytology in the presence of varicocele . Fertil Steril 16:735-737, 1965
6. Coburn M, Wheeler T and Lipshultz LI : Testicular biopsy. Its use and limitations. Urol Clin North Am 14(3):551-561, 1987
7. Harrison RM, Lewis RW and Roberts JA : Pathophysiology of varicocele in nonhuman primates: long-term seminal and testicular changes. Fertil Steril 46(3):500-510, 1986
8. Pryor JI, Krieg KJ Jr, Evans WS et al : Luteinizing hormone secretion by male rat pituitary cells perfused in vitro : Effect of experimental left varicocele and orchietomy. J Androl 10(5): 372-377, 1988
9. Hurt GS, Howard SS and Turner TT : The effects of unilateral, experimental varicocele are not mediated through the ipsilateral testis. J Androl 8(6): 403-408, 1987
10. Choi H, Kim KS and Kim KM : The effect of experimental varicocele on the testes of adolescent rats. J Urol (part 2) 144:499-501, 1990
11. Kass EJ, Chandra RS and Belman AB : Testicular histology in the adolescent with varicocele. Pediatrics 79:996-998, 1987

12. Hadziselimovic F, Leibundgut B, DaRugna D and Buser MV : The value of testicular biopsy in patients with varicocele. J Urol 135:707-710, 1986
13. Shafik A, Wali MA, Azis YEA et al : Experimental model of varicocele. Eur Urol 16:298-303, 1989
14. Cockett ATK, Urry RL and Dougherty KA : The varicocele and semen characteristics. J Urol 121:435-436, 1979
15. Baker HWG, Burger HG and deKretser DM : Testicular vein ligation and fertility in men with varicocele. Br Med J 291:1678-1680, 1985
16. Saypol DC : Varicocele. J Androl 2:61-69, 1981
17. Gray H : Gray's Anatomy, 29 th ed. Edited by CM Goss. Lea & Febiger, p. 710, 1973
18. Lechter A, Lopez G, Martinez C et al : Anatomy of the gonadal veins: A reappraisal. Surgery 109(6): 735-739, 1991
19. Wishahi MM : Anatomy of the spermatic venous plexus (pampiniform plexus) in men with and without varicocele: Intraoperative venographic study. J Urol 147:1285-1289, 1992
20. Erkan I, Ozen HA, Ergen A and Remzi F : The effect of postpubertal varicocele on testicular volume. Br J Urol 66:541-545, 1990
21. Takihara H, Sakatoku J and Cockett AT : The pathophysiology of varicocele in male infertility . Fertil Steril 55(5):861-868, 1991
22. Amelar RD and Dubin L : Therapeutic implications of left, right and bilateral varicoelectomy. Urology 30(1):53-59, 1987
23. Beinart C, Sniderman KW, Tamura S et al : Left renal vein to inferior vena cava pressure relationship in humans. J Urol 127: 1070-1071, 1982
24. White RI Jr, Kaufman SL, Barth KH et al : Occlusion of varicoceles with detachable balloons. Radiology 139:327-331, 1981
25. Adamopoulos DA, Terzis T, Kontogeorgos L et al : Raised sodium, potassium, and urea concentrations in spermatic venous blood: an additional causative factor in the testicular dysfunction of varicocele ? Fertil Steril 48(2):331-333, 1987

26. Dennison AR and Tibbs DJ : Varicocele and varicose veins compared. A basis for logical surgery. Urology 28(3):211-217, 1986
27. Coolsaet BLRA : The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. J Urol 124:833-839, 1981
28. Turner TT and Lopez TJ : Testicular blood flow in peripubertal and older rats with unilateral experimental varicocele and investigation into the mechanism of the bilateral response to the unilateral lesion. J Urol 144: 1018-1021, 1990
29. Kandeel FR and Swerdloff RS : Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. Fertil Steril 49(1):1-23, 1988
30. Goldstein M and Eid JF : Elevation of the intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. J Urol 142:743-745, 1989
31. Disilverio F, Gentile V, Lapera G et al : Transbrachial approach in spermatic phlebography. Br J Urol 68:108-109, 1991
32. Halden W and White IW Jr : Outpatient embolotherapy of varicocele. Urol Clin North Am 14(1):137-144, 1987
33. Ito H, Fuse H, Minagawa H et al : Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. Fertil Steril 37:218-223, 1982
34. Consentino MJ, Takihara H, Burhop JW and Cockett ATK : Regulation of rat caput epididimal contractility by prostaglandins. J Androl 5:216-220, 1984
35. Nagler HM, Lizza EF, House SD et al : Testicular hemodynamic changes after the surgical creation of a varicocele in the rat. Intravital microscopic observations. J Androl 8:292-298, 1987
36. Swerdloff RS and Walsh PC : Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. Fertil Steril 26:1006-1010, 1975
37. Marks JL, McMahon R and Lipshultz LI : Predictive parameters of successful varicocele repair. J Urol 136:609-612, 1986
38. Hudson RW : The endocrinology of varicoceles. Fertil Steril 49:199-207, 1988

39. Golomb J, Vardinon N, Homonnai ZT et al : Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fertil Steril 45: 397-402, 1986
40. Gilbert BR, Witkin SS and Goldstein M : Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicocele. Fertil Steril 52:469-473, 1989
41. Syndle FE and Cameron DF : Surgical induction of varicocele in the rabbit. J Urol 130:1005-1009, 1983
42. Mcfadden MR and Mehan DJ : Testicular biopsies in 101 cases of varicocele. J Urol 119:372-374, 1978
43. Johnsen SG and Agger P : Quantitative evaluation of testicular biopsies before and after operation for varicocele. Fertil Steril 29:58-63, 1978
44. Turner TT, Evans WS and Lopez TJ : Gonadotropin and leydig cell responsiveness in the male rat. Effects of experimental left varicocele. J Androl 11: 555-562, 1990
45. Wang YX, Chandley AC, Lei C et al : Study of bilateral histology and meiotic analysis in men undergoing varicocele ligation. Fertil Steril 55:152-155, 1991
46. Lipshultz LI and Corriere JM Jr : Progressive testicular atrophy in the varicocele patients. J Urol 117:175-176, 1977
47. Kass EJ, Freitas JE and Bour JB : Adolescent varicocele: Objective indications for treatment. J Urol 142:579-582, 1989
48. Haans LCF, Laven JSE, Mali WPTM et al : Testis volumes, semen quality, and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele. Fertil Steril 56:731-736, 1991
49. Takihara H, Cosentino MJ, Sakatoku J and Cockett ATK : Significance of testicular size measurement in andrology: II. Correlation of testicular size with testicular function. J Urol 137:416-419, 1987
50. Fariss BL, Fenner DK, Plymate SR et al : Seminal characteristics in the presence of a varicocele as compared with those of expectant fathers and prevasectomy men. Fertil Steril 35:325-327, 1981

51. Ayodeji O and Baker HWG : is there a specific abnormality of sperm morphology in men with varicoceles? *Fertil Steril* 45:839-842, 1986
52. Nagao RR, Plymate SR, Berger RE, et al : Comparison of gonadal function between fertile and infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 46(5):930-933, 1986
53. Durphy BC, Neal LM and Cooke ID : The clinical value of conventional semen analysis. *Fertil Steril* 51(2):324-329, 1989
54. Bsath FA and Masabni R : Effectiveness of varicocelectomy in varicoceles diagnosed by physical examination versus doppler studies. *Fertil Steril* 50(2):321-323, 1988
55. Hirokawa M, Iwasaki A, Iwamoto T, et al : Clinical study of infertile males with varicocele showing no typical radionuclide blood pooling on dynamic image of scrotal scintigraphy. *Urology* 37(6):562-567, 1991
56. Marmar JL, Zeiger LS, De Benedictis TJ and Praiss DE : Comprehensive scrotal flow and scan technique for detection of varicoceles. *Urology* 25(5):505-510, 1985
57. Hirsh AV, Kellett MJ, Robertson G and Pryor JP : Doppler flow studies, venography and thermography in the evaluation of varicoceles of fertile and subfertile men. *Br J Urol* 52:560-565, 1980
58. Gill B, Kogan SS, Macdonado J, et al: Significance of intraoperative venographic patterns on the postoperative recurrence and surgical incision placement of pediatric varicoceles. *J Urol* 144:502-505, 1990
59. Zaontz MR and Firlit CF : Use of venography as an aid in varicocelectomy. *J Urol* 138:1041-1042, 1987
60. Demetriou E : Testicular self-examination and scrotal problems. *Current Opinion in Pediatrics* 3:580-586, 1991
61. Okuyama A, Nakamura M, Namiki M et al: Surgical repair of varicocele at puberty : Preventive treatment for fertility improvement. *J Urol* 139:562-564, 1988
62. Reitelman C, Burbige KA, Sawczuk IS and Hensle TW : Diagnosis and surgical correction of the pediatric varicocele. *J Urol* 138:1038-1040, 1987
63. Clarke BG : incidence of varicocele in normal men and young men of different ages. *JAMA* 198:1121-1122, 1966
64. Vereecken RL and Boeckx G : Does fertility improvement after varicocele treatment. Justify preventive treatment at puberty ? *Urology* 28(2):122-126, 1986

65. Kass EJ and Belman BA : Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. J Urol 137:475-479, 1987
66. Adamopoulos D, Lawrence DM, et al : Hormone levels in reproductive system of normospermic men and patients with oligospermia and varicocele. J Clin Endocrinol Metab 59(3):447-452, 1984
67. Fabbrini P, Bagolan P Ciprandi G et al: Microsurgical treatment of varicocele in children. Preliminary report of 25 cases. Pediatr Surg Int 4:254-259, 1989
68. Flati G, Prowska B, Flati D and Carboni M : Microsurgical treatment of varicocele: selecting most appropriate shunt. Urology 35(2):121-126, 1990
69. Brown JL, Dahl KD and Chakraborty PK : Effects of follicular fluid administration on serum bioactive and immunoreactive FSH concentrations and compensatory testosterone secretion in hemicastrated adult rats. J Androl 12:221-225, 1991
70. Sümbüloğlu K ve Sümbüloğlu V : Biyoistatistik. Hatipoğlu Yayınları 53, 3. Bası, Ankara, 1990 s:114-147
71. Woodard JR and Turlock TS : Complications of orchiopexy. Urol Clin North Am 10(3):537-541, 1983
72. Koff SA : Does compensatory testicular enlargement predict monorchism ? J Urol 146:632-633, 1991
73. Brown JL and Chacraborty PK : Comparison of compensatory pituitary and testicular responses to hemicastration between prepubertal and mature rats. J Androl, 12(2):119-125, 1991
74. Cunningham GR, Tindall DJ, Huckins C and Means AR : Mechanisms for the testicular hypertrophy which follows hemicastration. Endocrinology 102(1):16-23, 1978
75. Frankel AI and Wright WW : The hemicastrated rat : definition of testicular steroidogenesis. J Endocrinol 92(2):213-223, 1982
76. Putra DK and Blackshaw AW : Morphometric studies of compensatory testicular hypertrophy in the rat after hemicastration. Aust J Biol Sci (Abst) 35(3):287, 1982
77. Costabile RA, Skoog S and Radowich M : Testicular volume assessment in the adolescent with a varicocele. J Urol 147:1348-1350, 1992

78. Kay R, Alexander NJ and Baugham WL : Induced varicoceles in rhesus monkeys. Fertil Steril 31(2):195-199, 1979
79. Chehval MJ and Purcell MH : Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. Fertil Steril 57:174-177, 1992
80. Kursh ED : What is the incidence of varicocele in a fertile population ? Fertil Steril 48(3):510-511, 1987

