

# Varikosel patofizyolojisi 2019

## Pathophysiology of varicocele 2019

Ahmet Karakeçi<sup>1</sup>, İrfan Orhan<sup>2</sup>

### ÖZ

Erkek infertilitesinin en sık düzeltilebilir patolojisi olarak saptanan varikosel, normal popülasyonda yaklaşık olarak %13–15 oranlarında belirlenmektedir. Genel popülasyonda bu kadar yüksek oranlarda saptanması ve hastaların %11,7'sinde de semen parametrelerinin normal değerlerde tespit edilmesi, varikosel ve infertilite arasındaki patofizyolojik süreçlerin değerlendirilmesinde yeni araştırma konularını gündeme getirmiştir. Konvansiyonel olarak varikoselin erkek üreme sistemine olası patofizyolojik etkisi, beş ayrı mekanizma ile değerlendirilmektedir. Bu mekanizmalar; hipertermi, hipoksi, toksik sürrenal metabolitlerin reflüsü, hipogonadizm ve kadmium birikmesi olarak bildirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Varikosel, infertilite, patofizyoloji

### ABSTRACT

Varicocele, which is the most frequently treatable pathology of male infertility, is detected in approximately 13–15% of the normal population. Determination of such high rates in the general population and the detection of semen parameters in normal values in 11.7% of patients has led to new research topics to evaluation of the pathophysiological processes between varicocele and infertility. Conventionally, the possible pathophysiological effect of varicocele on male reproductive system is evaluated by five different mechanisms. These mechanisms are reported as hyperthermia, hypoxia, reflux of toxic cyclical metabolites, hypogonadism, and cadmium accumulation.

**Keywords:** Infertility, recurrent, pathophysiology

## GİRİŞ

Varikosel, Milattan sonra 1. yüzyılda Cornelius Celsus tarafından tanımlanmış ve bazı tedavi modelleri önerilmiş bir patoloji olmasına rağmen, hastalığın ilk farkındalığı Milattan önce 5. yüzyıla tarihlenen ve Reggio-İtalya'da bulunan "The Younger" heykelinde estetik olarak betimlenmiştir.<sup>[1]</sup> Yaklaşık 2500 yıllık tanımlanmış bir patoloji olmasına rağmen, zaman sürecinde, varikosel daha ziyade estetik kaygılar nedeniyle dikkate alınmıştır. Ancak, varikosel kanıta dayalı tıp zemininde değerlendirildiğinde, klinik olarak infertilite, ağrı, testis gelişiminde gerilik olmak üzere üç farklı tablo ile saptanabilmektedir.

Erkek infertilitesinin en sık düzeltilebilir patolojisi olarak saptanan varikosel, normal popülasyonda da yaklaşık olarak %13–15 oranlarında belirlenmektedir.<sup>[2]</sup> Genel popülasyonda bu kadar yüksek oranlarda saptanması ve hastaların %11,7'sinde de semen parametrelerinin normal

değerlerde tespit edilmesi, varikosel ve infertilite arasındaki patofizyolojik süreçlerin değerlendirilmesinde yeni araştırma konularını gündeme getirmiştir.<sup>[3]</sup>

Konvansiyonel olarak varikoselin erkek üreme sistemine olası patofizyolojik etkisi, beş ayrı mekanizma ile değerlendirilmektedir.<sup>[4]</sup> Bu mekanizmalar; hipertermi, hipoksi, toksik sürrenal metabolitlerin reflüsü, hipogonadizm ve kadmium birikmesi olarak bildirilmektedir.<sup>[4,5]</sup> Ancak, bu patofizyolojik mekanizmaların hangi moleküler ve alt etkileşim mekanizmalar ile etkili olduğu halen araştırma konularıdır.<sup>[5]</sup>

Güncel olarak varikoselin infertilite üzerine patofizyolojik etkisi çeşitli etyolojik faktörlerin kombine etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır.<sup>[5]</sup> Bu faktörler:

1. Hipertermi/Hipoksi
2. Oksidatif stress
3. Apoptozis
4. Genetik değişiklik
5. İnflamasyon
6. AR ekspresyon değişiklikleri
7. Hormonal imbalans
8. İnterstisyel lezyonlar
9. Otoimmünite şeklinde değerlendirilmektedir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakeçi  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, 23100 Elazığ, Türkiye  
Tel. +90 424 233 3555  
E-mail: akarakeci@firat.edu.tr

**Geliş / Received:** 30.04.2019

**Kabul / Accepted:** 11.05.2019

## HİPERTERMİ/HİPOKSI

Normal skrotal ısı, vücut ısısından yaklaşık olarak 2,5°C daha düşük olup, bu reproduktif fizyolojik süreçler için en uygun ortamsal ısı düzeyini oluşturmaktadır.<sup>[5]</sup> Varikoselde gerek venöz reflü gerekse staz nedeniyle, skrotal ısının olması gereken değerlerin 2,6°C üzerinde saptanabileceği bildirilmektedir.<sup>[6]</sup> Bu ısı artışının, testiküler dokuda serbest oksijen radikallerinin (SOR) suprafizyolojik düzeylerde saptanmasına ve DNA polimeraz enziminin etkinliğinin azalmasına neden olarak apoptozisi uyarması olası patofizyolojik etki mekanizması olarak değerlendirilmektedir.<sup>[2,7]</sup> Varikozel etkisi ile oluşan genetik olarak Heat-shock protein (HSP) ekspresyonundaki azalma da hiperterminin testiküler doku üzerine olası etkisinde önemli rol oynamaktadır.<sup>[8]</sup>

Hipoksi de özellikle SOR'nin suprafizyolojik seviyelere çıkması nedeniyle fertilitiyi olumsuz olarak etkilemektedir.<sup>[7]</sup> Dokularda hipoksik ortama karşı koruyucu mekanizma olarak fonksiyon gören vasküler epitelyal growth faktör (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin, varikozel nedeniyle testiküler dokuda sentezinin azalması diğer bir olası fertilitite sebebidir.<sup>[9]</sup>

## OKSİDATİF STRES

Serbest oksijen radikalleri, pek çok hücre metabolik süreçte etkin olan moleküllerdir. Genel olarak enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemlerle dengeli olarak fizyolojik süreçlerde etkin olan SOR'yi, antioksidan mekanizmalar ile dengesi bozulup, suprafizyolojik düzeylere çıktığında hücre ve dokularda toksik etkilere neden olmaktadır.

Özellikle spermatogenez gibi aktif olan süreçlerde bu toksik etki, apoptozisten genetik değişikliklere kadar pek mekanizmalarda patolojik sonuçlara neden olmaktadır.<sup>[4,5]</sup>

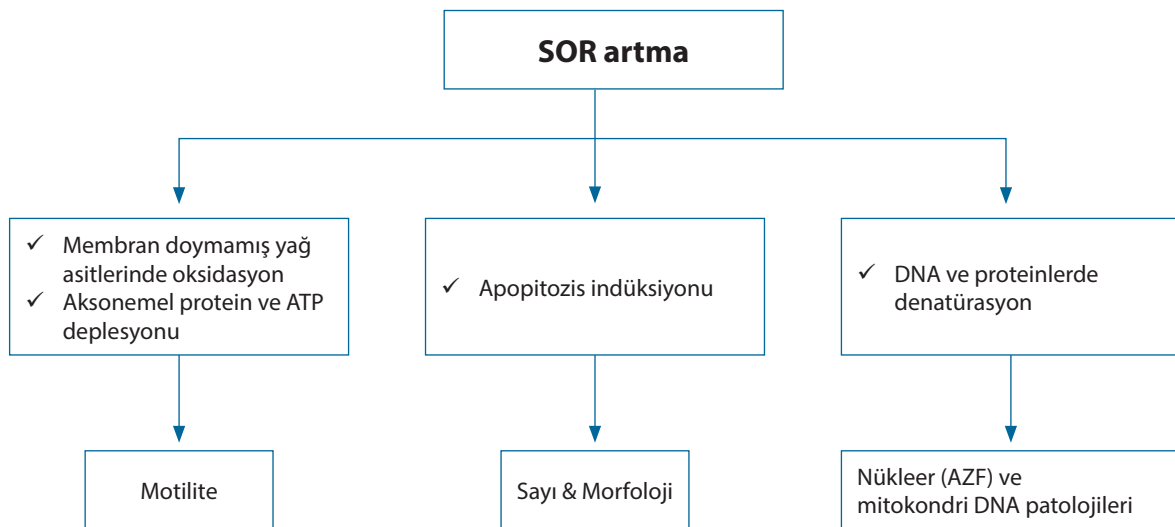
Varikoselde testiküler SOR'deki artış pek çok araştırmada ortaya konmuştur.<sup>[10,11]</sup> Hipertermi/hipoksi gibi faktörler SOR artışına neden olarak testiküler oksidatif stresi arttırmakla birlikte, varikozel nedeniyle ortaya çıkan gen polimorfizmleri de (glutasyon S-transferaz aktivitesinde azalma, nitrik oksit sentaz aktivitesinde artma), oksidatif stresin oluşmasına katkı yapabilmektedir.<sup>[12]</sup>

Testiküler oksidatif stresin SOR lehine artması pek çok mekanizma ile fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>[2]</sup> Suprafizyolojik düzeylerde artmış SOR'yi, membran doymamış yağ asitlerinde oksidasyon, aksonemal protein ve adenosin trifosfat (ATP) deplesyonu nedeniyle motilite, apoptozis indüksiyonu ile de sayı ve morfoloji üzerine olumsuz etki etmektedir.<sup>[2]</sup> Ayrıca DNA ve proteinlerde denatürasyon sonucu nükleer (azospermi faktörü) ve mitokondri DNA patolojileri saptanabilmektedir (Tablo 1).<sup>[13]</sup>

## APOPİTOZİS

Programlı hücre ölümü olan apoptozis, varikoselin fertilitiyi üzerine olumsuz etkisinde rol oynayan pek çok mekanizmanın keşişme noktasıdır.<sup>[2]</sup> Hipertermi/hipoksi, artmış oksidatif stres, testiküler kadmium birikimi, varikozel nedeniyle testiküler apoptozisin indüklenmesinde etkin etyolojik sebeplerdir.<sup>[14,15]</sup> Ayrıca genetik olarak BAX/BCL2 ekspresyonunda veya antiapoptotik protein sentezinde defekte sebep olacak genetik polimorfizmler, apoptozisin oluşmasında etkin olabilmektedir.<sup>[2,16]</sup>

**Tablo 1.** Serbest oksijen radikallerinin infertilite patogeneziindeki rolü



**SOR:** Serbest oksijen radikalleri  
**AZF:** Azospermi faktörü

## GENETİK PATOLOJİLER

Varikoselin erkek fertilitesi üzerindeki patofizyolojik etkileri arasında genetik faktörlerin etkinliği son dönemlerde yeni araştırma konularıdır. Özellikle somatik, seks ve sperm kromozom değişiklikleri, gen ekspresyon ve polimorfizm değişiklikleri ve mitokondrial DNA değişiklikleri, saptanabilecek başlıca patolojilerdir.<sup>[2]</sup>

### Somatik ve seks kromozom anomalileri

Varikoselin somatik hücreler üzerine inversiyon, translokasyon, delesyon gibi etkileri olmasının yanında, Y kromozom delesyonları ortaya çıkartarak fertilitede genetik de nova patolojilere de neden olabileceği bildirilmektedir.<sup>[2,17]</sup> Ayrıca mayoz bölünme anomalileri, seks kromozom diploidisi gibi sperm kromozom değişiklikleri de varikosel etkisi ile ortaya çıkabilecek patolojilerdir.<sup>[18]</sup> Varikoselektomi sonrası sperm mayoz bölünme anomalileri düzelebilmesine rağmen seks kromozom diploidisi düzelmemektedir.<sup>[2,17]</sup>

### Gen ekspresyon ve polimorfizm değişiklikleri

Gen ekspresyonunun ve polimorfizmindeki değişiklikler pek çok hastalık patofizyolojisinde etkili olduğu gibi varikoselin fertilitate üzerine olumsuz etkisinde de rol oynayabilmektedirler.<sup>[2]</sup> Özellikle HSP, ve metallothionein-1M ekspresyon değişiklikleri SOR defans mekanizmalarını olumsuz etkileyerek indirekt, BAX/BCL2 protein ekspresyon değişiklikleri ise direkt olarak apoptozis üzerine etki etmektedirler.<sup>[8,16,18]</sup> Ayrıca DNA kondansasyonunda etkili Protamin-2 ve nükleus bütünlüğünde etkili Kalisin (CCIN) ekspresyon değişiklikleri saptanabilecek diğer patolojilerdir.<sup>[2]</sup>

Glutasyon S-transferaz ve Nitrik oksit sentaz (NOS) polimorfizmi, antioksidan defans mekanizmaları üzerinde spermatogeneze etki edebilmektedirler.<sup>[2]</sup> Özellikle bu polimorfik değişiklikler sonucu, Leydig hücre iNOS aktivitesinin artması ve O<sup>2-</sup> ile etkileşme sonucu oluşan peroksinitrit ve peroksinitrik asit gibi oksidan metabolitler, dokular üzerine oldukça toksik etkide bulunurlar.<sup>[12,19]</sup>

### Mitokondrial DNA değişiklikleri

Sperm mitokondrial DNA delesyon ve polimorfizmi, özellikle sperm motilitesi üzerine etki ederek fertilitateyi olumsuz olarak etkileyebilmektedir.<sup>[20]</sup>

## İNFLAMASYON

Varikoselin fertilitate üzerine olumsuz etkisi ile ilgili patofizyolojik mekanizmalar içerisinde en çok değerlendirilen parametrelerden biri inflamasyondur. Varikosel sonucu

testiküler dokuda, seminal epitelial nötrofil aktive edici faktör-78 (ENA-78), IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin artmış olmasının pek çok mekanizma ile infertiliteye sebep olabileceği bildirilmektedir.<sup>[21,22]</sup> Artmış olan bu sitokinler, tunika albuginea, interstisyel dokular ile germ hücre ve seminifer tübüllerde hasara neden olabilmektedir.

## AROMATAZ RESEPTÖR (AR) EKSPRESYON DEĞİŞİKLİKLERİ

Varikosel androjen reseptör ekspresyonunu azaltarak, özellikle, Dihidrotestosteronun sperm hücresine kolesterol girişi etkisinde azalmaya sebep olur.<sup>[23]</sup> Ayrıca AR ekspresyonundaki azalma, kapasitasyonu da olumsuz etkilemektedir.<sup>[23]</sup>

## HORMONAL İMBALANS

Varikosel nedeniyle Leydig hücre disfonksiyonu ve ortaya çıkabilecek hormonal imbalans klinik çalışmalar ile ortaya konmuştur.<sup>[24,25]</sup> Ayrıca varikosel nedeniyle testiküler leptin ve leptin reseptör düzeyinde artış saptanabileceği, bunun da epididimal sperm sayısında ve seminifer tübül çapı-seminifer epitel kalınlığında azalmaya neden olabileceği bildirilmektedir.<sup>[26]</sup>

## İNERSTİSYEL LEZYONLAR

Varikosel etkisiyle testiküler interstisyel dokuda tubuler bazal membranda kalınlaşma (Tip 4 kollojen artışı), interstisyel damar duvarında kalınlaşma, lümende daralma, fibröz doku birikimi, Sertoli hücrelerinde E-cadherin ve  $\alpha$ -catenin ekspresyonunda azalma (Kan-testis bariyerinde disfonksiyon) ve mast hücre artışı (Triptaz ve Kinaz enzim artışıyla testiküler fibrozise ve spermatogeneze azalmaya neden olur) saptanabilmektedir.<sup>[25,27,28]</sup> İnterstisyel dokudaki bu değişiklikler varikoselin infertilite oluşturmada etkili etkisinde önemli rol oynamaktadır.

## OTOİMMÜNİTE

Varikoselin çeşitli mekanizmalar ile otoimmün infertiliteye sebep olabileceği bildirilmektedir.<sup>[2]</sup> Özellikle Sertoli hücrelerinde E-cadherin ve  $\alpha$ -catenin ekspresyonundaki azalmanın ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF $\alpha$ , Cd45, Cd3 g, Cd3 d9) burada etkin olması muhtemel mekanizmalardır.<sup>[29,30]</sup>

## SONUÇ

Bu patofizyolojik etkenlerin, varikosel sonucu ortaya çıkan infertilitedeki hücresel ve moleküler etki mekanizmaları halen araştırma konularıdır. Bu derlemede varikosel patofizyolojisindeki temel etyolojik faktörlerin etki mekanizmaları, güncel hipotezler bağlamında tartışılmıştır.

## Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

## Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

## Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

## Peer-review

Externally peer-reviewed.

## Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

## Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

1. Marte A. The history of varicocele: from antiquity to the modern ERA. *Int Braz J Urol* 2018;44:563–76. [CrossRef]
2. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 1993;42:541–3. [CrossRef]
3. World Health Organization (WHO). The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992;57:1289–93. [CrossRef]
4. 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;18:186–93. [CrossRef]
5. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology* 2018;6:654–61. [CrossRef]
6. Garolla A, Torino M, Miola B, Caretta N, Pizzol D, Menegazzo M, et al. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. *Hum Reprod* 2015;30:1006–13. [CrossRef]
7. Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, Lei H. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl* 2015;17:668–75. [CrossRef]
8. Ji Z, Lu R, Mou L, Duan YG, Zhang Q, Wang Y, et al. Expressions of miR-15a and its target gene HSPA1B in the spermatozoa of patients with varicocele. *Reproduction* 2014;14:693–701. [CrossRef]
9. Kiliç F, Kayaselçuk F, Aygun C, Guvel S, Egilmez T, Ozkardes H. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol* 2004;172:1188–91. [CrossRef]
10. Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *J Androl* 2008;29:488–98. [CrossRef]
11. Liang M, Wen J, Dong Q, Zhao LG, Shi BK. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats. *Andrologia* 2015;47:1175–82. [CrossRef]
12. Kahraman CY, Tasdemir S, Sahin I, Marzioglu Ozdemir E, Yarali O, Ziypak T, et al. The Relationship Between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (NOS3) Polymorphisms, NOS3 Expression, and Varicocele. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20:191–6. [CrossRef]
13. Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology* 2009;73:461–9. [CrossRef]
14. Aitken RJ, Baker MA, Nixon B. Are sperm capacitation and apoptosis the opposite ends of a continuum driven by oxidative stress? *Asian J Androl* 2015;17:633–9. [CrossRef]
15. Benoff SH, Millan C, Hurley IR, Napolitano B, Marmar JL. Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. *Hum Reprod* 2004;19:616–27. [CrossRef]
16. Almeida C, Correia S, Rocha E, Alves A, Ferraz L, Silva J, et al. Caspase signalling pathways in human spermatogenesis. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:487–95. [CrossRef]
17. Santana VP, Miranda-Furtado CL, de Oliveira-Gennaro FG, dos Reis RM. Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:839–47. [CrossRef]
18. Oliveira A, Neto A, Almeida C, Silva-Ramos M, Versos R, Barros A, et al. Comparative study of gene expression in patients with varicocele by microarray technology. *Andrologia* 2012;44:260–5. [CrossRef]
19. Wu Q, Xing J, Xue W, Sun J, Wang X, Jin X. Influence of polymorphism of glutathione S-transferase T1 on Chinese infertile patients with varicocele. *Fertil Steril* 2009;91:960–2. [CrossRef]
20. Gashti NG, Salehi Z, Madani AH, Dalivandan ST. 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele. *Andrologia* 2014;46:258–62. [CrossRef]
21. Demirer Z, Karademir I, Uslu AU, Güragac A, Aksu Y. The relationship between inflammation and mean platelet volume in varicocele pathophysiology. *Rev Int Androl* 2018;16:137–42. [CrossRef]
22. Coban S, Keles İ, Biyik İ, Guzelsoy M, Turkoglu AR, Ocak N. Does varicocele correction lead to normalization of preoperatively elevated mean platelet volume levels? *Can Urol Assoc J* 2015;9:E5–9. [CrossRef]
23. Guido C, Santoro M, De Amicis F, Perrotta I, Panza S, Rago V, et al. Human sperm anatomy and endocrinology in varicocele: role of androgen receptor. *Reproduction* 2014;147:589–98. [CrossRef]
24. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, Kandirali E, Tefekli A, Tellaloglu S. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 1999;84:1046–9. [CrossRef]
25. Yamanaka K, Fujisawa M, Tanaka H, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility. *Hum Reprod* 2000;15:1543–7. [CrossRef]
26. Chen B, Guo JH, Lu YN, Ying XL, Hu K, Xiang ZQ, et al. Leptin and varicocele-related spermatogenesis dysfunction: animal experiment and clinical study. *Int J Androl* 2009;32:532–41. [CrossRef]
27. Sirvent JJ, Bernat R, Navarro MA, Rodriguez Tolra J, Guspi R, Bosch R. Leydig cell in idiopathic varicocele. *Eur Urol* 1990;17:257–61. [CrossRef]
28. Abdel-Meguid TA, Farsi HM, Al-Sayyad A, Tayib A, Mosli HA, Halawani AH. Effects of varicocele on serum testosterone and changes of testosterone after varicocelectomy: a prospective controlled study. *Urology* 2014;84:1081–7. [CrossRef]
29. Oh YS, Jo NH, Park JK, Gye MC. Changes in Inflammatory Cytokines Accompany Deregulation of Claudin-11, Resulting in Inter-Sertoli Tight Junctions in Varicocele Rat Testes. *J Urol* 2016;196:1303–12. [CrossRef]
30. Koksall IT, Ishak Y, Usta M, Danisman A, Guntekin E, Bassorgun IC, Ciftcioglu A. Varicocele-induced testicular dysfunction may be associated with disruption of blood–testis barrier. *Arch Androl* 2007;53:43–8. [CrossRef]