

Varikosel Patofizyolojisi 2023

Varicocele Pathophysiology 2023

İrem Orhan¹, İrfan Orhan², Ahmet Karakeçi²

ÖZ

Erkek infertilitesinin en sık düzeltilebilir patolojisi olarak saptanan varikosel, normal popülasyonda yaklaşık olarak % 15 oranlarında belirlenmektedir. Genel popülasyonda bu kadar yüksek oranlarda saptanması ve erkeklerin sadece %20'sinin infertil olup geri kalan %80'inde fertilitenin etkilenmemiş olması, 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 15 % of the normal population. The fact that it is detected at such high rates in the general population and that only 20% of the men are infertile and the remaining 80% of them are unaffected, has brought up new research issues in the 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.^[1] 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, genel popülasyonda yaklaşık olarak %15 oranlarında belirlenmektedir.^[2] Primer infertilite ile başvuran erkekler arasında varikosel prevalansı %35

civarında olduğu düşünülmektedir.^[3] Bu sayı sekonder infertilite ile başvuran erkeklerde (%70–80'e kadar) daha da yüksektir ve bu durum sekonder infertilitenin en yaygın nedenidir.^[4]

Genel popülasyonda bu kadar yüksek oranlarda saptanması ve erkeklerin sadece %20'sinin infertil olup geri kalan %80'inde fertilitenin etkilenmemiş olması, varikosel ve infertilite arasındaki patofizyolojik süreçlerin değerlendirilmesinde yeni araştırma konularını gündeme getirmiştir.^[5]

Konvansiyonel olarak varikoselin erkek üreme sistemine olası patofizyolojik etkisi, beş ayrı mekanizma ile değerlendirilmektedir.^[6] Bu mekanizmalar; hipertermi, hipoksi, toksik sürrenal metabolitlerin reflüsü, hipogonadizm ve kadmium birikmesi olarak bildirilmektedir.^[6,7] Ancak bu patofizyolojik mekanizmaların hangi moleküler ve alt etkileşim mekanizmaları ile etkili olduğu halen araştırma konularıdır.^[7]

Güncel olarak varikoselin infertilite üzerine patofizyolojik etkisi çeşitli etiyolojik faktörlerin kombine etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır.^[7] Bu faktörler:

1. Hipertermi / hipoksi
2. Oksidatif stress
3. Apoptozis
4. Genetik değişiklik

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Prof. Dr. İrfan Orhan
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı 23119 Elazığ - Türkiye
Tel: +90 533 656 60 12
E-mail: irfanorhan@yahoo.com

Geliş/ Received: 24.07.2023

Kabul/ Accepted: 28.08.2023

5. İnflamasyon
6. Aromataz reseptör ekspresyon değişiklikleri
7. Hormonal imbalans
8. İnterstisyel lezyonlar
9. Otoimmünite şeklinde değerlendirilmektedir.

HİPERTERMİ / HİPOKSI

Normal skrotal ısı, vücut ısısından yaklaşık olarak 2,5° C daha düşük olup, bu reprodüktif fizyolojik süreçler için en uygun ortamsal ısı düzeyini oluşturmaktadır.^[7] Varikoselde gerek venöz reflü gerekse staz nedeniyle, skrotal ısının olası gereken değerlerin 2,6° C üzerinde saptanabileceği bildirilmektedir.^[8] Bu ısı artışının, testiküler dokuda serbest oksijen radikallerinin (SOR) suprafizyolojik düzeylerde saptanmasına ve DNA polimeraz enziminin etkinliğinin azalmasına neden olarak germ hücre apoptozisini uyarması olası patofizyolojik etki mekanizması olarak değerlendirilmektedir.^[2,9] Varikosel etkisi ile oluşan genetik olarak heat-shock protein (HSP) ekspresyonundaki azalma da hiperterminin testiküler doku üzerine olası etkisinde önemli rol oynamaktadır.^[10] Benzer şekilde skrotal hiperterminin Leydig hücre fonksiyonlarını etkileyerek androjen üretimini bozabildiği tespit edilmiştir.^[11] Varikoselde vasküler değişikliklere ve skrotal hipertermiye sekonder hipoksi gelişebilir.^[12] Hipoksi de özellikle SOR'nin suprafizyolojik seviyelere çıkması nedeniyle fertilitiyi olumsuz olarak etkilemektedir.^[9] Dokularda hipoksik ortama karşı koruyucu mekanizma olarak fonksiyon gören vasküler epitelial growth faktör (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin, varikosel nedeniyle testiküler dokuda sentezinin azalması diğer bir olası infertilite sebebidir.^[13] Hipoksik koşullarda, artan hypoxia induced factor 1 alpha (HIF-1a) seviyelerinin, leptin ekspresyonunu artırarak, serum testosteron üretimini azaltıp seminifer tübüllerde hasara neden olarak spermatogenez

fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir.^[14] Başka bir çalışmada HIF-1a artışının testiküler dokuda apoptozis artışına neden olduğu ortaya konmuştur.^[15]

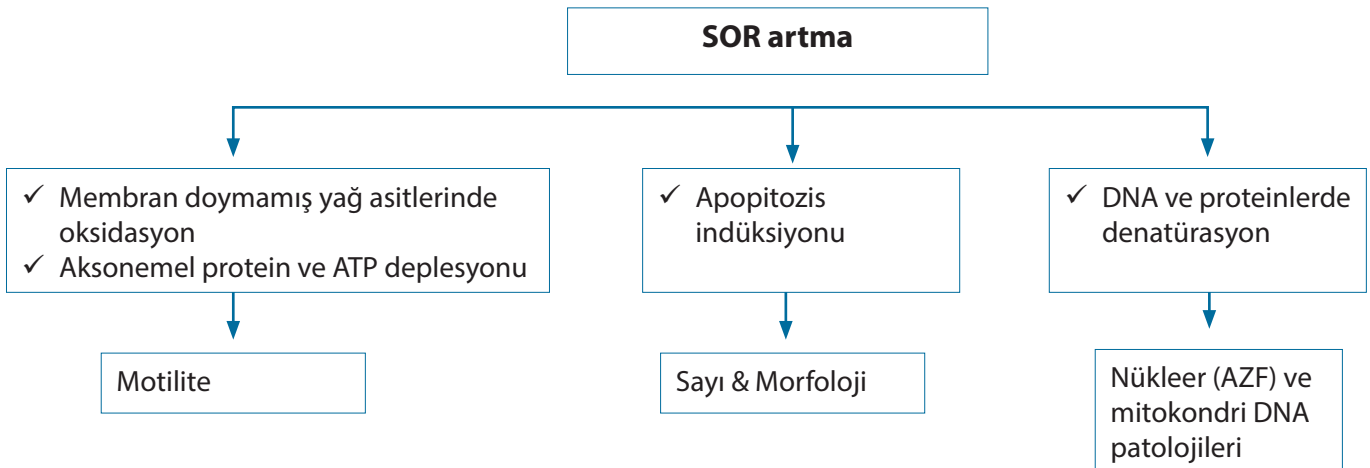
OKSİDATİF STRES

Serbest oksijen radikalleri, pek çok hücrel metabolik süreçte etkin olan moleküllerdir. Genel olarak enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemlerle dengeli olarak fizyolojik süreçlerde etkin olan SOR'i, 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.^[6,7]

Varikoselde testiküler SOR'indeki artış pek çok çalışmada ortaya konmuştur.^[16,17] Hipertermi/hipoksi, metabolitlerin reflüsü, testiküler hipoksi gibi faktörler SOR artışına neden olarak testiküler oksidatif stresi artırmakla birlikte, varikosel nedeniyle ortaya çıkan gen polimorfizmleri de (Glutatyon S- transferaz aktivitesinde azalma, Nitrik oksit sentaz aktivitesinde artma), oksidatif stresin oluşmasına katkı yapabilmektedirler.^[18]

Testiküler oksidatif stresin SOR lehine artması pek çok mekanizma ile fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir.^[2] Suprafizyolojik düzeylerde artmış SOR'i, membran doymamış yağ asitlerinde oksidasyon, aksonemal protein ve adenosin trifosfat (ATP) depleasyonu nedeniyle motilite, p53 seviyesinin artışı ve apoptozis endüksiyonu ile de sayı ve morfoloji üzerine olumsuz etki etmektedir.^[2] Ayrıca DNA ve proteinlerde denatürasyon sonucu nükleer (azospermi faktörü) ve mitokondri DNA patolojileri saptanabilmektedir (Tablo 1).^[19]

Tablo 1. Serbest oksijen radikallerinin infertilite patogenezindeki rolü



SOR: Serbest oksijen radikalleri
AZF: Azospermi faktörü

APOPTOZİS

Programlı hücre ölümü olan apoptozis, varikoselin fertilité üzerine olumsuz etkisinde rol oynayan pek çok mekanizmanın kesişme noktasıdır.^[2] Hipertermi/hipoksi, artmış oksidatif stres, testiküler kadmium birikimi, varikösel nedeniyle testiküler apoptozisin indüklenmesinde etkin etiyolojik sebeplerdir.^[20,21] Ayrıca genetik olarak BAX/ BCL2 ekspresyonunda veya antiapoptotik protein sentezinde defekte sebep olacak genetik polimorfizmler, apoptozisin oluşmasında etkin olabilmektedir.^[2,22]

GENETİK PATOLOJİLER

Varikoselin erkek fertilité 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.^[2]

Somatik ve Seks Kromozom Anomalileri

Varikoselin somatik hücreler üzerine inversiyon, translokasyon, delesyon gibi etkileri olmasının yanında, Y kromozom delesyonları ortaya çıkartarak fertilitéde genetik de nova patolojilere de neden olabileceği bildirilmektedir.^[2,23] Ayrıca mayoz bölünme anomalileri, seks kromozom diploidisi gibi sperm kromozom değişiklikleri de varikösel etkisi ile ortaya çıkabilecek patolojilerdir.^[24] Varikösektomi sonrası sperm mayoz bölünme anomalileri düzelebilmesine rağmen seks kromozom diploidisi düzelmemektedir.^[2,23]

Gen Ekspresyon ve Polimorfizm Değişiklikleri

Gen ekspresyonun ve polimorfizmindeki değişiklikler pek çok hastalık patofizyolojisinde etkili olduğu gibi varikoselin fertilité üzerine olumsuz etkisinde de rol oynayabilmektedirler.^[2] 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.^[10,22,24] Ayrıca DNA kondansasyonunda etkili Protamin-2 ve nükleus bütünlüğünde etkili Kalisin (CCIN) ekspresyon değişiklikleri saptanabilecek diğer patolojilerdir.^[2]

Glutasyon S-transferaz ve nitrik oksit sentaz (NOS) polimorfizmi, antioksidan defans mekanizmaları üzerinde spermatogeneze etki edebilmektedirler.^[2] Özellikle bu polimorfik değişiklikler sonucu, Leydig hücre iNOS

aktivitesinin artması ve O⁻² ile etkileşme sonucu oluşan peroksinitrit ve peroksinitrik asit gibi oksidan metabolitler, dokular üzerine oldukça toksik etkide bulunurlar.^[18,25]

Mitokondrial DNA Değişiklikleri

Sperm mitokondrial DNA delesyon ve polimorfizmi, özellikle sperm motilité üzerine etki ederek fertilitéyi olumsuz olarak etkileyebilmektedir.^[26]

DNA Fragmentasyonu

Yüksek düzeydeki SOR sperm genomunda doğrudan ve dolaylı değişikliklere neden olarak hem mitokondriyal hem de sperm DNA'sını etkiler. Varikösektominin, ortalama %3,37 ile %5,46'lık oran ile sperm DNA bütünlüğünü düzeltebildiği bulunmuştur. Sistematik meta-analizde, klinik variköseli olan 1070 infertil erkeğin varikösektomi sonrası sperm DNA fragmentasyon oranlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir.^[27,28] Açıklanamayan infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı, embriyogenez ve implantasyon başarısızlığı dâhil olmak üzere yardımcı üreme tekniklerinin başarısızlığı olan erkeklerde DNA fragmentasyon değerlendirmesi önerilmektedir.^[29]

İNFLAMASYON

Varikoselin fertilité üzerine olumsuz etkisi ile ilgili patofizyolojik mekanizmalar içerisinde en çok değerlendirilen parametrelerden biri enflamasyondur. Varikösel sonucu testiküler dokuda, seminal epitelial nötrofil aktive edici faktör-78 (ENA-78), IL-1 β gibi sitokinlerin artmış olmasının pek çok mekanizma ile infertiliteye sebep olabileceği bildirilmektedir.^[30,31] Artmış olan bu sitokinler, tunika albuginea, interstisyel dokular ile germ hücre ve seminifer tübüllerde hasara neden olabilmektedirler.

AROMATAZ RESEPTÖR (AR) EKSPRESYON DEĞİŞİKLİKLERİ

Varikösel androjen reseptör ekspresyonunu azaltarak, özellikle, Dihidrotestosteronun sperm hücresine kolesterol girişi etkisinde azalmaya sebep olur.^[32] Ayrıca AR ekspresyonundaki azalma, kapasitasyonu da olumsuz etkilemektedir.^[32]

HORMONAL İMBALANS

Varikösel nedeniyle Leydig hücre disfonksiyonu ve ortaya çıkabilecek hormonal imbalans klinik çalışmalar ile ortaya konmuştur.^[33,34] Klinik variköseli olan hipogonadal erkeklerin varikösel cerrahisinden fayda sağlayabileceği

düşünülmektedir. Bu konuda yapılan metaanalizde varikoselektomi sonrası ortalama serum testosteronunun ameliyat öncesi seviyelerine kıyasla 34,3 ng/dL arttığı gösterilmiştir.^[35] Ayrıca varikozel 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.^[36]

İTERSTİSYEL LEZYONLAR

Varikozel 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 α -catenin ekspresyonunda azalma (Kan-testis bariyerinde disfonksiyon) ve mast hücre artışı (Triptaz ve Kinaz enzim artışıyla testiküler fibrozise ve spermatogenezde azalmaya neden olur) saptanabilmektedir.^[34,37,38] İnterstisyel dokudaki bu değişiklikler varikozelin infertilite oluşturmasındaki etkisinde önemli rol oynamaktadır.

OTOİMMÜNİTE

Varikozelin çeşitli mekanizmalar ile otoimmün infertiliteye sebep olabileceği bildirilmektedir.^[2] Özellikle Sertoli hücrelerinde sıkı bağlantıların çok önemli bir bileşeni olup germ hücrelerinin Sertoli hücrelerine bağlanmasında rol oynayan E-cadherin ve E-cadherin'i hücre iskeleti aktine bağlayan hücre içi protein olan α -catenin ekspresyonundaki azalmanın ve proenflamatuvar sitokinlerin (TNF α , Cd45, Cd3g, Cd3d9) burada etkin olması muhtemel mekanizmalardır.^[39,40]

SONUÇ

Klinik varikozel tanısı konan infertil erkeklerde varikoselektomi sonrası sperm parametrelerinde iyileşme ve gebelik oranında artış saptanacağı bildirilmiş olması, varikozel ve infertilite arasındaki patofizyolojik mekanizmaların araştırılmasını zaruri kılmaktadır. Pek çok mekanizma ile infertiliteye sebep olduğu bildirilen varikozelde, özellikle son yıllarda DNA fragmantasyonu başta olmak üzere genetik anomaliler ve hipogonadizm tedavisi yeni endikasyon alanları olarak araştırılmaktadır. Bunun yanında skrotal hipertermi, hipoksi, toksik sürrenal metabolitlerin reflüsü gibi konvansiyonel nedenler de patofizyolojik zeminde araştırılması gereken konular olarak durmaktadır.

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. Int Braz J Urol. 2018;44:563–76. [CrossRef]
2. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: newer insights into its pathophysiology. Indian J Urol. 2011;27:58–64. [CrossRef]
3. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. Hum Reprod Update. 2001;7:473–81. [CrossRef]
4. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? Urology. 1993;42:541–3. [CrossRef]
5. Alsaikhan B, Alrabeeh K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. Asian J Androl. 2016;18:179–81. [CrossRef]
6. 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]
7. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. Andrology. 2018;6:654–61. [CrossRef]
8. Garolla A, Torino M, Miola P, 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]
9. Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, Zhu CH. 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]
10. 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]
11. Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. World J Urol. 2010;28:359–64. [CrossRef]
12. Jankovic Velickovic L, Stefanovic V. Hypoxia and spermatogenesis. Int Urol Nephrol. 2014;46:887–94. [CrossRef]
13. Kilinç F, Kayaselcuk F, Aygun C, Guvel S, Egilmez T, Ozkardes H. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. J Urol. 2004;172:1188–91. [CrossRef]
14. Ni K, Steger K, Yang H, Wang H, Hu K, Chen B. Expression and role of leptin under hypoxic conditions in human testis: organotypic in vitro culture experiment and clinical study on patients with varicocele. J Urol. 2015;193:360–7. [CrossRef]

15. 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. [\[CrossRef\]](#)
16. Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *J Androl*. 2008;29:488–98. [\[CrossRef\]](#)
17. 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. [\[CrossRef\]](#)
18. 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. [\[CrossRef\]](#)
19. 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. [\[CrossRef\]](#)
20. 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. [\[CrossRef\]](#)
21. 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. [\[CrossRef\]](#)
22. 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. [\[CrossRef\]](#)
23. 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. [\[CrossRef\]](#)
24. 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. [\[CrossRef\]](#)
25. 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. [\[CrossRef\]](#)
26. Gashti NG, Salehi Z, Madani AH, Dalivandan ST. 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele. *Andrologia*. 2014;46:258–62. [\[CrossRef\]](#)
27. Soetandar A, Noegroho BS, Siregar S, Adriansjah R, Mustafa A. Microsurgical varicocelectomy effects on sperm DNA fragmentation and sperm parameters in infertile male patients: a systematic review and meta-analysis of more recent evidence. *Arch Ital Urol Androl*. 2022;94:360–365. [\[CrossRef\]](#)
28. Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116:696–712. [\[CrossRef\]](#)
29. Agarwal A, Cho CL, Majzoub A, Esteves SC. The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility. *Transl Androl Urol*. 2017;6:S720–33. [\[CrossRef\]](#)
30. 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. [\[CrossRef\]](#)
31. Coban S, Keles I, 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. [\[CrossRef\]](#)
32. 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. [\[CrossRef\]](#)
33. 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. [\[CrossRef\]](#)
34. 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. [\[CrossRef\]](#)
35. Chen X, Yang D, Lin G, Bao J, Wang J, Tan W. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: a meta-analysis. *Andrologia*. 2017;49(10). [\[CrossRef\]](#)
36. 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. [\[CrossRef\]](#)
37. Sirvent JJ, Bernat R, Navarro MA, Rodriguez Tolra J, Guspi R, Bosch R. Leydig cell in idiopathic varicocele. *Eur Urol*. 1990;17:257–61. [\[CrossRef\]](#)
38. 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. [\[CrossRef\]](#)
39. 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. [\[CrossRef\]](#)
40. 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. [\[CrossRef\]](#)