

Varikosel ve hipogonadizm

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), hipotalamustaki nöronlardan salınmakta ve ön hipofize geçerek gonadotropinler olarak bilinen Follikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinize edici hormonların (LH) salınımına neden olmaktadır. Sözkonusu bu gonadotropinler, sistemik dolaşıma katılarak hedef doku olan testise ulaşırlar. Testisin %80-85'ini oluşturan ve FSH etkisi ile spermatogenezin gerçekleştiği alan seminifer tübülüslerdir. Testisin %10-15'ini ise lenfoid hücreler, mast hücreleri, bağ doku ve Leydig hücrelerinden oluşan interstisyel alan oluşturmaktadır. LH, Leydig hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak kolesterolden testosteron sentezini sağlamaktadır (1). Oluşan testosteron, Leydig hücre sayısı ve hücrelerin testosteron üretme kapasiteleri ile yakından ilişkilidir ve ilerleyen yaşla birlikte ise testosteron kapasitesinin azaldığı görülmektedir. Pasif difüzyonla interstisyel alana geçerek androjen bağlayan proteinlere bağlanan testosteron, bir taraftan seminifer tübülüs içinde spermatogenezin oluşumunda görev alırken, bir taraftan da sistemik dolaşıma geçerek hematopoetik sistem, kemik yapılar, kaslar, penis ve benzeri pek çok sistemin normal işleyişinin sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Testosteronun üretimini bozan primer ve sekonder olmak üzere birçok neden bulunmaktadır. Bu nedenler; santral sinir sistemi hasarı, tümör, hipofizer yetmezlik, santral ya da testiküler radyoterapi uygulamaları, kemoterapi, orşit, torsiyon, konjenital enzim defektleri ve varikosel olarak sayılabilir (1, 2). Pleksus pampiniformisin anormal dilatasyonu olarak adlandırılan ve erişkin erkeklerin %10-15'inde, primer infertil erkeklerin %19-41'inde ve sekonder infertil erkeklerin ise %80'ine yakınında görülen varikosel, erkek infertilitesinin cerrahi olarak düzeltilebilir en sık nedenidir (1, 3). Varikosel, birçok mekanizmaya bağlı olarak testis üzerine olumsuz etki gösterip erkek fertilizasyon kapasitesini bozabilmektedir. Buna göre, sol renal venin sol testiküler vene olan giriş açısı ile daha superiordan girmesinin testiste venöz basıncı arttırması, tes-

tiküler venlerde valvlerin yetersiz oluşunun basınç artışına neden olması, Nutcracker (fındıkkıran) fenomeni, oksidatif hasar, interstisyel sıvı artışı, hipoksi, apoptozis, adrenalenden ya da böbreklerden katekolamin ve prostoglandinler gibi metabolitlerin testise ulaşması gibi nedenlere ilave olarak skrotal ısı artışı gibi mekanizmalarla testis hasarının oluştuğu bildirilmektedir (4). Testislerde ısı artışı spermatogenez bozduğu gibi kolesterolden testosteron sentezini sağlayan enzimlerin çalışmasını da bozabilmektedir (4). Varikoselin testislere olan hasarı, yapılan patolojik incelemelerde seminifer tübül çaplarının azalması, peritübüler fibrozis ve Leydig hücre hiperplazisi ile kendini göstermektedir (1-3). Yine Rajfer ve arkadaşlarının çalışmalarında testosteron üreten Leydig hücre sayısının da azaldığı belirtilmiştir (5). Deneysel çalışmalarda ise, ratlarda varikosel modeli oluşturulması sonrası HCG'ye zayıf testosteron yanıtının olduğu ve yine HCG'nin Leydig hücrelerine zayıf bağlandığı gösterilmiştir (6). Luo ve arkadaşları varikosel oluşturulan ratlarda kolesterolün transferinde görevli olan StAR (Steroidojenik Akut Regülatör Protein) proteininin azalmasının intratestiküler testosteron azalması ile ilişkili olduğunu ve Leydig hücrelerinde apoptozis olduğunu belirtmişlerdir (7). Benzer şekilde, Zheng ve arkadaşlarının çalışmalarında kontrol grubu ve varikosel oluşturulan ratlarda testosteron seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sırasıyla 4.78 ± 1.07 ng/g ve 2.92 ± 0.85 ng/g şeklinde saptanmıştır (8). İnsan çalışmalarında da varikoselli erkeklerde varikoseli olmayan kontrol grubuna göre testosteron seviyesinin düşük olduğu ortaya konulmuştur. Ando ve arkadaşlarının araştırmalarında varikoseli olan ve olmayan gruplarda serum testosteron seviyeleri sırasıyla 416 ± 12.9 ng/ml ve 487 ± 19.9 ng/ml olarak saptanmıştır (9). Benzer şekilde, Tanrikut ve arkadaşlarının araştırmalarında da varikoseli olan grupta 412.2 ng/dL olarak saptanan ortalama serum testosteron değeri varikoseli olmayan kontrol grubunda 462.6 ng/dL olarak tespit edilmiştir (10).

Yaklaşık 200 sene kadar önce tedavi yaklaşımı olarak yapılan varikoselektominin günümüzde gerek klinik çalışmalar gerekse de metaanalizlerle etkinliği ortaya konulmuştur (11). Buna göre, varikoselektomi ameliyatı sonrası sperm sayısı, hareket ve motilitesinin arttığı spontan gebelik oranlarının ise %60'lara kadar yaklaştığı bilinmektedir. Literatür incelenecek olursa bugüne kadar yapılan varikoselektomi ile ilgili çalışmaların ağırlıklı olarak infertilite ve semen parametreleri üzerinde yoğunlaştığı, varikoselektominin ağrı ve hormon parametreleri ile ilişkisini ortaya koyan çalışmaların nispeten sınırlı olduğu görülecektir. Varikoselektomi-hormon parametreleri ilişkisinin araştırılması sırasında literatürlerin iki dönem halinde incelenmesi gerektiği ilk dönem çalışmalarında elde edilen sonuçların çoğu zaman anlamlı olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla ilişkili olarak toplam 14 ve 24 olgunun varikoselektomi yapılarak takip edildiği iki ayrı çalışmada sperm parametrelerinin anlamlı olarak artmasına ve spontan gebeliklerin oluşmasına rağmen serum testosteron düzeylerinin anlamlı olarak artmadığı bildirilmektedir. Hudson ve Segenreich'in 1985 ve 1986 yıllarında yaptıkları bu iki çalışma incelendiğinde, preoperatif dönemde serum testosteron düzeylerinin normal seviyelerde olacağı görülecektir (12, 13). Bu çalışmalar; olguların preoperatif dönemde normal testostereona sahip olmaları, küçük hasta gruplarının yeterince istatistiksel sonuç veremeyeceği, mikrocerrahi varikoselektomi yöntemlerinin kullanılmayışı, subklinik varikoselli olguların dahil edilmesi, retrospektif olmaları ve bu döneme ait deneysel çalışmaların yetersiz oluşu gibi nedenlerle eleştirilmektedir. Kesin bir sınır olmamakla birlikte 2000 yılı ve öncesinde yapılan ve ilk dönem çalışmaları olarak kabul edilen araştırmaların aksi-

ne sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda varikoselektominin testosteron parametreleri üzerine olumlu etkisinin olduğu hatta düşük testosteron seviyesinin ögonadal düzeylere ulaştığı belirtilmiştir.

1990'lı yılların öncesine kıyasla yeni dönemde, olgu sayısının giderek arttığı çalışmaların ön plana çıktığı görülmektedir. Gerek prospektif gerekse de retrospektif çalışmalarda serum testosteron seviyelerinde anlamlı artışların olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 1). Bunun gibi 9 çalışmadaki toplam 814 olgunun değerlendirildiği bir metaanalizde de varikoselektominin testosteron seviyesi üzerine anlamlı olarak etki ettiği ve ortalama testosteron artışının 97.5 ng/dL olduğu belirtilmektedir (14). Bu metaanalizde, varikoselelin Leydig hücre fonksiyonunu bozduğu ve bu durumun azalmış testosteron sentezi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Genel olarak çalışmalar incelenecek olursa, serilerde testosteron seviyesindeki ortalama artışın %3.5-55.4 arasında olduğu görülmektedir (Tablo 1). Olguların ise %12.9 ile %83'üne yakınında testosteron seviyesinin arttığı görülmektedir. Çalışmalar biraz daha ayrıntılı incelenip alt gruplar oluşturulduğunda varikoselektomi öncesi testosteron seviyeleri düşük olan hipogonadik olgular göz önüne alındığında bu olgulardaki artış %40.1 ile %83 arasında değişmektedir (15-24). Hatta, bu olguların %79'una yakınında testosteron düzeyleri ögonadal seviyelere kadar gelebilmektedir. Buradan çıkan sonuç, testosteron seviyelerindeki artışın özellikle preoperatif dönemde düşük testosteron seviyesine sahip olan olgularda daha fazla olduğu gerçektir. Abdul-Meguid ve arkadaşlarının yaşları 29.3-32.4 yıl arasında değişen olguları infertilitesi olup varikoselektomi geçirenler (n=66), varikoseli ve infertilitesi olup opere edilmeyenler (n=33), varikoseli olup fertil olanlar (n=33) ve

Tablo 1. Varikoselektomi yapılan olgularda serum testosteron düzeylerindeki artışlar

Çalışma	Yıl	Olgu sayısı	Takip süresi (Ay)	Preoperatif testosteron	Artış
Su (15)	1995	53	3	409±23	90
Çayan (16)	1999	78	12	837±220	274
Fujisawa (17)	2001	52	6	470±190	10
Lee (18)	2007	18	3	358±12	10
Zheng (8)	2009	104	12	627.4±161.7	12.7
Tanrikut (10)	2011	325	12	454±168	254
Hsiao (19)	2011	109	9	431±170.2	109
Sathya (20)	2011	100	12	301±43	124
Zodhy (21)	2011	103	6	450±170	71
Pierik (22)	2001	30	3	542±31	29
Ozden (23)	2008	30	6	660±130	60
Rodriguez (24)	2009	202	6	648±156	61

varikoseli olmayan olgularla (n=33) karşılaştırdıkları çalışmalarında gruptaki preoperatif testosteron oranları sırası ile 347.4 ng/dL, 339.7 ng/dL, 396.6 ng/dL ve 504.8 ng/dL olarak saptanırken postoperatif dönemde varikoselektomi geçirenlerde bu oran anlamlı olacak şekilde 399 ng/dL olarak belirtilmiştir (25). Bu çalışmada da hipogonadal düzeyde olan testosteron oranının arttığı anlaşılmaktadır. Literatüre bu şekilde baktığımız zaman preoperatif dönemde yüksek testosteron düzeyine sahip olgularda postoperatif dönemde testosteron düzeylerinin çoğu zaman anlamlı olarak artmadığı görülmektedir (Tablo 2) (26, 27).

Yukarıdakine benzer mantıkla preoperatif dönemde düşük testosteron seviyesine sahip olan olguları içeren çalışmalar yan yana getirilip incelendiğinde postoperatif dönemde testosteron seviyelerindeki artışın çoğu zaman anlamlı olduğu anlaşılabilecektir (Tablo 3) (28).

Su ve arkadaşlarının 53 infertil olguyu inceledikleri çalışmalarında da varikoselektomi öncesi 319 ng/dL olan testosteron seviyelerinin postoperatif dönemde 409 ng/dL olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir (15). Araştırmacılar bu çalışmalarında da özellikle preoperatif dönemde hipogonadik olanlardaki testosteron artışının daha anlamlı olduğunu belirtmek-

tedirler. Literatür ayrıntılı olarak incelendiğinde aslında 1975 yılında Comhaire isimli araştırmacının da bu sonuca ulaştığı görülecektir (29). Comhaire ve arkadaşlarının cinsel işlev bozukluğu ve varikoseli olan 10 olgu ile cinsel işlev bozukluğu olmayan 23 olguyu iki gruba ayırarak inceledikleri çalışmalarında ilk ve ikinci gruptaki testosteron düzeylerinin sırasıyla 346 ng/dL ve 546 ng/dL olduğu varikoselektomi sonrası ilk grupta testosteron seviyelerinin normal düzeylere çıktığı belirtilmiştir (29). Tanrikut ve arkadaşlarının da 200 palpabl varikoselli olguyu vazektomi geçirmiş ve varikoseli olmayan 510 olgu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında ilk ve ikinci grupta testosteron seviyeleri sırası ile 254 ve 469 olarak bildirilmiştir. Varikoselektomi sonrası serum testosteron düzeyindeki artışın ortalama 178 ng/dL olarak saptandığı bu çalışmada, preoperatif dönemde serum testosteron düzeyi <300 ng/dL olan olguların %79'unda, >300 ng/dL olan olguların ise %12'sinde testosteron düzeyinin arttığı ortaya konulmuştur. Ancak, bu çalışmada testosteron seviyesindeki artış ile testis volümü, hasta yaşı, varikoselektomi derecesi ve varikoselektomi tarafı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (10). Zohdy ve arkadaşlarının ortalama yaşları 33.5±5.8 yıl olan çalışmalarında da preoperatif ortalama 10.46±3.3 mL olan

Tablo 2. Preoperatif normal serum testosteron seviyesi olan olgularda varikoselektomi sonrası olan değişiklikler

Çalışma	Çalışma türü	Olgu sayısı testosteron	Preoperatif testosteron	Postoperatif	p
Rodriguez (24)	Prospektif	202	648±156	709±232	Anlamsız
Pasqualatto FF (26)	Prospektif	50 (Tek)	617.2±160.2	671.3±136.1	Anlamsız
	62 (İki)	639.2±190.3	680.3±143.2		
Zheng (89)	Prospektif	53	599±157	619±160	Anlamsız
	51	615±159	627±162		
Di Bisceglie (27)	Retrospektif	38	650±50	660±50	Anlamsız
Hsiao (19)	Retrospektif				
Testosteron düzeyi;					
<400		49	309±7	431±16	Anlamsız
>400		57	498±17	463±31	

Tablo 3. Preoperatif düşük serum testosteron seviyesi olan olgularda varikoselektomi sonrası olan değişiklikler

Çalışma	Çalışma Türü	Olgu Sayısı testosteron	Preoperatif testosteron	Postoperatif	p
Su (15)	Retrospektif	53	319±12	409±23	Anlamlı
Gat (28)	Retrospektif	83	348±175	496±243	Anlamlı
Sathya (20)	Prospektif	100	177±18	301±43	Anlamlı
Tanrikut (10)	Retrospektif	325	358±126	454±168	Anlamlı
Hsiao (19)	Retrospektif	49	309±7	431±16	Anlamlı
Zohdy (21)	Prospektif	103	379±206	450±170	Anlamlı

testis volümlerinin testosteron artışı ile korele olmadığı bildirilmektedir (8). Benzer şekilde, Zheng ve arkadaşlarının çalışmalarında da sol klinik ve sağ subklinik varikoseli olup opere edilen olgular retroperitoneal yaklaşımla tedavi edilmişlerdir. İki taraflı varikoseli olan 51 olguda (Grup 1) ortalama serum testosteron düzeyi 614.7 ± 159.4 ng/dL olarak belirtilirken tek taraflı varikoseli olan 53 olguda (Grup 2) ortalama serum testosteron düzeyi 598.6 ± 157.3 ng/dL olarak saptanmıştır. Sayı, motilite ve morfolojinin anlamlı olarak arttığı bu çalışmada, varikosel tarafının ve testis volümünün testosteron seviyelerindeki artış ile korele olmadığı belirtilmiştir (21).

Her ne kadar iki taraflı varikoseli olanlarda serum testosteron seviyelerindeki artışın tek taraflı varikoseli olanlara göre sayısal olarak daha fazla olduğu görülse de bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşılmaktadır. Su ve arkadaşlarının 53 infertil olguyu inceledikleri çalışmalarında bu sonuca ulaşıldığı görülmektedir. Bundan başka varikosel derecesinin de testosteron seviyesindeki artış ile korele olmadığı anlaşılmaktadır (15). Hsiao ve arkadaşlarının çalışmalarında da ortalama yaşları 35.6 ± 1.2 yıl olan iki taraflı varikoseli olan 59 olguda grade 3, grade 2 ve grade 1 varikoseli olan olguların oranları sırasıyla %59, %29 ve %12 olarak verilirken ortalama yaşları 38.8 ± 2.1 yıl olan 19 tek taraflı varikoseli olan olguda grade 3 ve grade 2 varikosel oranları sırasıyla %42 ve %58 olarak belirtilmektedir (19). Burada genel olarak ortalama serum testosteron artışı 308.4 ng/dL'den 417.5 ng/dL'ye yükselmiştir. Serum testosteron seviyesindeki artış <300 ng/dL ve 300-400 ng/dL olarak alındığında anlamlı artışların olduğu ancak her iki aralık arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Hsiao'nun çalışmasında da, varikosel derecesi ile testosteron seviyesi artışı arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmektedir (19). Bu sonuçlara göre, derecesi yüksek varikoselli olgularda semen parametrelerinin daha fazla bozulduğu ve bu olguların varikoselektomiden daha fazla yarar gördükleri düşüncesi testosteron seviyeleri için geçerli olmamaktadır. Tersine Ali ve arkadaşlarının klinik varikosel ve infertilite nedeniyle değerlendirdikleri ve ortalama yaşları 29.6 yıl olan 716 olguluk çalışmalarında grade 3 varikoselli olgularda (5.7 ± 0.2 nmol/L) testosteron seviyelerinin grade 1 (4.9 ± 0.2 nmol/L) ve grade 2 (5.0 ± 0.1 nmol/L) olgulara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (30). Su ve arkadaşlarının çalışmalarında ise varikoselektomi sonrası testosteron seviyelerinin grade 1

varikosellerde daha fazla arttığı gösterilmiştir (15). Ancak Pasqualatto ve arkadaşlarının çalışmalarında ven sayısı arttıkça testosteron seviyesindeki artışında buna paralel olarak anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (26).

Bir başka nokta ise, yaş ve testosteron düzeylerindeki varikoselektomi sonrası olan ilişkidir. Burada da genel olarak yaş grupları ile testosteron artışı arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmektedir. Bununla ilişkili olarak Hsiao ve arkadaşlarının çalışmalarında <30 yaş, 30-39 yaş ve >40 yaş olmak üzere 3 gruba ayrılan varikoselektomili olgularda testosteron düzeylerindeki artış gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (19). Yine Zheng ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada, arter korunan ratlarda intratestiküler testosteron seviyelerindeki artışın anlamlı olduğu görünmektedir (8). Bir başka çalışmada ise varikoselektomi sonrası artan testosteron ile bağlantılı olarak testis volümünün 1.508 cc olarak anlamlı olacak şekilde arttığı belirtilmektedir (20).

Varikoselektomi sonrası en temel soru, semen parametrelerinin artıp artmadığı gerçeğidir. Buna göre testosteron seviyelerindeki artış ile semen parametrelerindeki artışın çoğu zaman korele olduğu görülmektedir. Gat ve arkadaşlarının varikoselektomili olguları embolizasyon ile tedavi ettikleri çalışmalarında yaş ve varikosel derecesinin testosteron artışıyla korele olmadığı çalışmada LH ve FSH'in değişmediği, buna karşın testosteron artışı ile semen parametrelerindeki artışın korele olduğu görülmektedir (28). Çayan ve arkadaşlarının çalışmalarında ise varikoselektomi sonrası testosteron düzeylerinin anlamlı olarak arttığı anlaşılmaktadır. Serum testosteron düzeyleri artan olguları içeren gruplardaki sayı ve motilitenin de anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (16). Bir başka çalışmada, ortalama yaşları 34.0 ± 5.8 yıl olup varikoselektomi geçiren ve preoperatif testosteron düzeyi <300 ng/dL olan 49 olgu (Grup 1) ile ortalama yaşları 33.1 ± 5.9 yıl olup varikoselektomi geçiren ve serum testosteron düzeyleri >300 ng/dL olan 54 olgunun (Grup 2) karşılaştırılması ile ilk grupta sadece sayının, ikinci grupta ise sayı ve motilitenin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (21). Yine klinik varikoseli olup mikrocerrahi varikoselektomi geçiren 100 olgu, varikoseli olup opere edilmeyen ve yardımcı üreme yöntemleri ile gebelik sağlanmaya çalışan 100 olgu ile karşılaştırılmış olup bu çalışmada ilk grupta 30.04 yıl olan yaş ortalaması ile preoperatif dönemde 12.18 ± 5.53 milyon/mL olan sperm sayısının postoperatif dönemde 17.43 ± 6.17 milyon/mL ($p < 0.001$)

olduğu bildirilmiştir (20). Serum testosteron düzeylerinin ise preoperatif ve postoperatif olarak sırasıyla 1.77 ng/mL ve 3.01 ng/mL olduğu belirtilmiştir. Bu gruptaki LH ve FSH düşüşünün anlamlı olmadığı belirtilmektedir. Grup 2'de ise 31.73 yıl olan yaş ortalaması ile takiplerde sperm sayısı başlangıç ve son takiplerde sırasıyla 12.75 milyon/mL ve 12.44 milyon/mL olarak bildirilmiştir (20).

Varikoselektomili olgularda serum testosteron düzeyi ile cinsel işlev bozukluğu ilişkisinin de birkaç çalışmada incelendiği görülmektedir. Bir çalışmaya göre, preoperatif ortalama serum testosteron düzeyinin <300 ng/dl olan olgularda postoperatif normale dönmenin sağlanmasıyla IIEF skorlarında 17.1±2.6'den 19.7±1.8'e artış olduğu gösterilmiştir (21). Yine pek çok çalışmada erektil fonksiyonların postoperatif dönemde arttığı bildirilmiştir (31). Cinsel işlevlerdeki artışın %50-70 oranında olduğu ve bu düzelmenin özellikle hipogonadiklerde tespit edildiği bil-

dirilmektedir (31).

Bir başka parametre ise varikoselektomi sonrası serum testosteron seviyesindeki değişikliklerle diğer hormonlar olan gonadotropinler arasındaki ilişkidir. Genel olarak bakıldığında FSH ve LH seviyelerinde anlamlı değişikliklerin olmadığı anlaşılmaktadır (10, 15, 16, 19, 20). Sadece Zohdy isimli araştırmacının çalışmasında, ortalama yaşları 33.5±5.8 yıl olan olgulardan özellikle preoperatif serum testosteron seviyesi <300 ng/dL olan olgularda serum testosteron seviyesindeki anlamlı artış ile birlikte LH seviyesinin de anlamlı olarak azaldığı görülmektedir (21).

Bu sonuçlara göre varikoselektomili testostereon yetmezliğine neden olabileceği anlaşılmaktadır. Varikoselektomi sonrası özellikle preoperatif dönemde testosteron düzeyi düşük olan olgularda testosteron seviyelerinin anlamlı olarak arttığı hatta normal seviyelere ulaştığı ve durumun sperm sayısı ve hareketi ile korele olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

- Karagüzel E. Leydig Hücresi ve işlevleri. Erkek üreme sistemi hastalıkları ve tedavisi. Editörler: Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M, Ekmekçioğlu O, Kadioğlu A. İstanbul Tıp Kitabevi. 2013;79-86.
- Sabanegh E, Agarwal A. Male Infertility. Campbell Walsh Urology. Tenth Edition. Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Volume 1. Chapter 21. 2012;617-42.
- Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaire H. EAU Kılavuzları. 2014;30-2.
- Tek M. Varikozel Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi. Erkek üreme sistemi hastalıkları ve tedavisi. Editörler: Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M, Ekmekçioğlu O, Kadioğlu A. İstanbul Tıp Kitabevi. 2013;581-94.
- Rajfer J, Turner TT, Rivera F, Howards SS, and Sikka SC. "Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats." *Biology of Reproduction*. 1987;4:933-7.
- Kazama T. Effect of experimental left varicocele on rat Leydig cell function. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1995;86(2):308-15.
- Luo DY, Yang G, Liu JJ, Yang YR, Dong Q. Effects of varicocele on testosterone, apoptosis and expression of StAR mRNA in rat Leydig cells. *Asian J Androl*. 2011;13(2):287-91.
- Zheng YQ, Zhang XB, Zhou JQ, Cheng F, Rao T, Yao Y. The effects of artery-ligating and artery-preserving varicocele on the ipsilateral testes in rats. *Urology*. 2008;72(5):1179-84.
- Andò S, Giacchetto C, Beraldi E, Panno ML, Carpino A, Brancati C. Progesterone, 17-OH-progesterone, androstenedione and testosterone plasma levels in spermatic venous blood of normal men and varicocele patients. *Horm Metab Res*. 1985;17(2):99-103.
- Tanrikut C1, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int*. 2011;108(9):1480-4.
- Erdemir F, Kilciler M. Varikozel. *Habitat Yayıncılık*. 2013;1-32.
- Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelelectomy. *Fertil Steril*. 1985;43(6):905-10.
- Sege Reich E, Shmuely H, Singer R, Servadio C. Andrological parameters in patients with varicocele and fertility disorders treated by high ligation of the left spermatic vein. *Int J Fertil*. 1986;31(3):200-3.
- Li F, Yue H, Yamaguchi K, et al. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a metaanalysis. *Int J Urol*. 2012;19:149-54.
- Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol*. 1995;154(5):1752-5.
- Çayan S, Kadioğlu A, Orhan İ, Kandirali E, Tefekli A, Tellaloglu S. The effect of microsurgical varicocelelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int*. 1999;84(9):1046-9.
- Fujisawa M1, Dobashi M, Yamasaki T, Kanzaki M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelelectomy. *Hum Reprod*. 2001 Sep;16(9):1945-9.
- Lee RK, Li PS, Goldstein M. Simultaneous vasectomy and varicocelelectomy: indications and technique. *Urology*. 2007;70(2):362-5.
- Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, Greenwood EA, Goldstein M. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelelectomy. *J Urol*. 2011;185(2):620-5.
- Sathya Srinivasa V, Belur Veerachari S. Does varicocelelectomy improve gonadal function in men with hypogonadism and infertility? Analytic of a prospective study. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:916380. doi: 10.1155/2011/916380.
- Zohdy W, Ghazi S, Arafa M. Impact of varicocelelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility. *J Sex Med*. 2011;8(3):885-93.
- Pierik FH, Abdesselam SA, Vreeburg JT, Dohle GR, De Jong FH, Weber RF. Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment. *Clin Endocrinol*. 2001;54:775-80.
- Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicocelelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(5):441-3.
- Rodriguez Penˆa M, Alescio L, Russell A, et al. Predictors of improved seminal parameters and fertility after varicocele repair in young adults. *Andrologia*. 2009;41:277-81.
- 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 Varicocelelectomy: A Prospective Controlled Study. *Urology*. 2014 Sep 8. pii: S0090-4295(14)00563-9.
- Pasqualotto FF, Lucon AM, de Goes PM, et al. Semen profile, testicular volume, and hormonal levels in infertile patients with varicoceles compared with fertile men with and without varicoceles. *Fertil Steril*. 2005;83:74-7.
- Di Bisceglie C, Bertagna A, Baldi M, Lanfranco F, Tagliabue M, Gazzera C,

- Gandini G, Manieri C. Varicocele sclerotherapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters. *Int J Androl.* 2007;30(6):531-6.
28. Gat Y, Gornish M, Belenky A, Bachar GN. Elevation of serum testosterone and free testosterone after embolization of the internal spermatic vein for the treatment of varicocele in infertile men. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2303-6.
29. Comhaire F, Vermeulen A. Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(5):824-9.
30. Al-Ali BM, Marszalek M, Shamloul R, et al. Clinical parameters and semen analysis in 716 Austrian patients with varicocele. *Urology* 2010; 75:1069-1073.
31. Younes AK. Improvement of sexual activity, pregnancy rate, and low plasma testosterone after bilateral varicoectomy in impotence and male infertility patients. *Arch Androl.* 2003;49(3):219-28.