

VARIKOSELLİ HASTALARDA TESTİS BİOPSİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

¹ Dr. Elif ÖZER, ² Dr. A. İhsan ARIK, ³ Dr. Banu BİLEZİKÇİ, ⁴ Dr. Cem UYGUR, ⁵ Yrd. Doç. Dr. Dilaver DEMİREL, ⁶ Doç. Dr. Hüseyin ÜSTÜN,

ÖZET: Testiküler varikozel; erkek infertilitesinin en yaygın sebebi olup genel popülasyonda % 10-15 oranında görülmektedir. En sık genç erişkin döneminde rastlanmakta ve testislerde belirgin hasar meydana getirmektedir. Bu çalışmada tek taraflı varikoseli olan 30 infertil hastanın (yaşlar 21-32) bilateral testis biopsilerini inceledik. Böbrek taşı şikayeti ile başvuran 25, 28 ve 30 yaşlarındaki 3 hasta kontrol grubumuzu oluşturdu. Bilateral testis biopsi örneklerinin değerlendirilmesinde; spermatogenez [Johnsen skoru (JS)], germ hücresi/Sertoli hücre oranı, ortalama seminifer tübül çapı ve Leydig hücre skoru parametrelerini kullandık. Varikoselli hastaların her iki testis dokusunda da, spermatogenezin değişik evrelerinde azalma izledik (7 hastada JS-8, 6 hastada JS-7, 6 hastada JS-6, 4 hastada JS-5, 4 hastada JS-4). Bazı hastalarda germ hücre aplazisine kadar ilerleyen ciddi hipospermatogenezis gördük (3 hasta). Leydig hücrelerinde hiperplazi gözlemledik (12 hasta). Germ hücre/Sertoli hücre oranında azalma ve germ hücrelerinin geç dönem formlarında (sekonder spermatosit, spermatid, spermatozoa) kayıp dikkatimizi çekti. Ayrıca bazı varikoselli hastalarda seminifer tübüllerde sklerozis (6 hasta), tübül lümenlerinde prematür germ hücre dökülümü (16 hasta) ve germ hücrelerinde dizilim bozukluğu (16 hasta) izledik. Kontrol grubunda bu değişikliklerin hiçbirini izlemedik.

ANAHTAR KELİMELEER: Varikosel, testis biopsisi.

SUMMARY: EVALUATION OF TESTIS BIOPSIES IN PATIENTS WITH VARICOCELES: Testicular varicocele is the most common cause of male infertility and its incidence is 10-15% in general male population. Varicocele is the most frequent in young adults. It may cause severe injury in testis. In this study, we examined testis biopsies, bilaterally in 30 infertile patients (ages 21-32) with unilateral varicocele. Three patients who are 25, 28, 30 years old with nephrolithiasis were selected as control group. Parameters used in the evaluation of bilateral testis biopsies were spermatogenesis as Johnsen score (JS), proportion of germ cell to Sertoli cell, mean diameter of seminiferous tubules and Leydig cell score. There was diminished spermatogenesis at different stages in both of testis of 27 patients and germ cell aplasia in 3 patients with varicocele. We saw Leydig cell hyperplasia in 12 patients. Decreased proportion of germ cell to Sertoli cell and loss of secondary spermatocyte, spermatid and spermatozoa were other significant changes. Biopsies revealed sclerosis at seminiferous tubules in six patients, premature germ cell exfoliation into the lumens of tubules in 16 patients, and disorganization of germ cells in 16 patients with varicocele. There was none of those changes in control group.

KEY WORDS: Varicocele, testis biopsy

GİRİŞ

Varikosel erkek infertilitesinin en yaygın nedeni olup, genel erkek popülasyonunda % 10-15 oranında gözlenmektedir (1). Varikoşel operasyonu geçiren hastaların fertilité oranları düzelmesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalarda bu sonuçların hala tartışmalı olduğu söylenmektedir (2). Varikoselli adult hastaların bilateral testislerinde çeşitli histopatolojik değişiklikler saptanmıştır (1,3,4,5). Biz de çalışmamızda tek taraflı varikoseli olan 30 infertil hastanın bilateral testislerinde görülen histopatolojik değişiklikleri inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 21 ile 32 olan (ortalama yaş 25.3) 30 hastanın bilateral testis biopsi örneklerini inceledik. Hastaların tek taraflı palpable varikoselleri mevcuttu. Biopsiler bilateral testislerden iğne biopsi yöntemi ile alındı ve Bouin solüsyonunda fiksede edildi. Fiksasyonu takiben rutin prosedür uygulandı, seri kesitler alınıp hematoksilin-eozin boyası

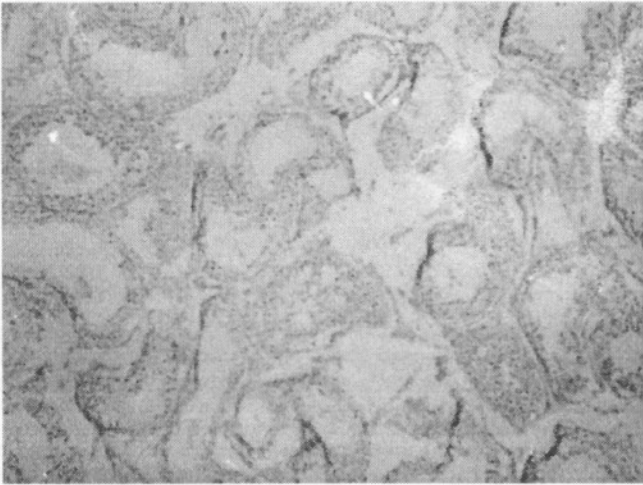


Resim 1- Seminifer tübüllerde sadece Sertoli hücreleri izlenmektedir. Sertoli hücrelerinde stoplazmik vakuolizasyon mevcuttur. Tübüllerin bazal membranlarında kalınlaşma görülmektedir. (H&E., x20)

ile boyandı. Kontrol örneklerini böbrek taşı şikayeti ile başvuran 25, 28 ve 30 yaşlarındaki (ortalama yaş 27.5) 3 hasta oluşturdu. Bu hastaların hiç birinde varikosel öyküsü yoktu.

Testis biopsi spesmenlerinin değerlendirilmesinde çeşitli skorlama yöntemleri kullanıldı. Spermatogenez 1 ile

1. S.B. Ankara Hastanesi, Patoloji Bölümü Asistanı,
2. S.B. Ankara Hastanesi, Üroloji Kliniği Asistanı,
3. S.B. Ankara Hastanesi, Patoloji Bölümü Uzmanı,
4. S.B. Ankara Hastanesi, Üroloji Kliniği Uzmanı,
5. GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servis Şefi,
6. S.B. Ankara Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi.



Resim 2- Germ hücrelerinin sayısında belirgin azalma mevcuttur. Çok az tübülde spermatid görülmektedir. Spermatozoa izlenmemektedir. (H&E., x20)

10 arasında değişen skorlarla Johnsen (1970) hücre skolası ile değerlendirildi (6).

SPERMATOGENEZ (JOHNSEN SKORU):

10. Komplet spermatogenez, mükemmel tübüller
3. Bol spermatozoa var, ancak spermatogenezde organizasyon bozuk
8. Az miktarda spermatozoa mevcut
7. Spermatozoa yok, bol spermatid var
6. Az miktarda spermatid var
5. Spermatozoa ve spermatid yok, bol miktarda spermatosit var
4. Az miktarda spermatosit var
3. Sadece spermatogonyum var
2. Hiç bir germ hücresi yok, sadece Sertoli hücreleri var
1. Tübüllerde hiç hücre yok

LEYDİĞ HÜCRE SKORU:

- LS 1. Leydig hücreleri komplet yok
 LS 2. Leydig hücrelerinde belirgin azalma
 LS 3. Leydig hücre sayıları normal
 LS 4-5. Leydig hücre sayısında artma var
 LS 6. Leydig hücrelerinde nodüller ya da diffüz hiperplazi var

Ayrıca testis biopsilerinde germ hücre/Sertoli hücre oranı ve ortalama seminifer tübül çapları da değerlendirildi. Germ hücre/Sertoli hücre oranı değerlendirilirken her biopside en az 30 tübülde germ hücreleri ve Sertoli hücreleri sayılıp birbirleriyle orantılandı. Normalde biopsilerde germ hücre/Sertoli hücre oranı 13/1'dir ve her normal tübülde Sertoli hücresi için en yüksek sayı 12'dir. Her normal tübülde germ hücrelerinin % 50'si spermatid seyresindedir (7). Seminifer tü-

büllerin iç çapları ölçülürken Makler ve Abramoviciirin (1978) tarif ettiği skoru (1 ile 5 arasında değişen skala) sistemi uygulandı.

Bu skala sistemine göre;

5. Normal tübül, 150-250 µm
4. Tübül çapı çok az azalmış, 100-150 µm
3. Tübül çapı orta derecede azalmış, 75-100 µm
2. Küçük tübüller, 50-75 µm
1. Oldukça küçük tübüller, 25-50 µm
0. Hemen hemen tümüyle oblitere tübüller

BULGULAR

Varikoselli hastalar yaşları 21 ile 32 arasında (ortalama yaş 25.3) değişen adult, primer infertil hastalardır. Kontrol grubu; 25, 28 ve 30 yaşlarında (ortalama yaş 27.5) varikoseli olmayan, fertil, böbrek taşı hastalarıdır. Tek taraflı varikosel hastalarının her iki taraf testis biopsi örneklerinde aynı patolojik özellikler izlendi. Tabloda çalışmamızı yönlendiren parametrelere göre elde ettiğimiz minimum ve maksimum sonuçlar ve ortalama değerleri görülmektedir. Buna göre; Johnsen spermatogenez skoru 8.2 ile 2.1 arasında (ortalama 4.8), Johnsen Leydig hücre skoru 3 ile 5 arasında (ortalama 4.9), germ hücre/Sertoli hücre oranı 4 ile 9 arasında (ortalama 5.2), ortalama seminifer tübül çapı 0 ile 4 arasında (ortalama 2.9) ölçüldü.

Bunlardan başka 9 hastada, tübüllerde % 22 ile % 84 oranında, değişen derecelerde tübüler sklerozis izlendi. Tübüler bazal membranda irregülarite ve kalınlaşma saptandı. Varikoselli hastalarda prematür germ hücrelerinin tübül lümenlerine dökülümü tüm biopsi örneklerinde görüldü. Bu, en sık rastlanan bulgu olup, her biopside % 50'den fazla tübülde izlendi. Germinal epitelde anormal germ hücreleri, sitoplazmik hipereozinofili ve nükleer piknozis ile karyorekzis dikkati çekti. Germ hücrelerine ilaveten Sertoli hücrelerinde de sitoplazmik fragmantasyon ve hipereozinofili gözlemlendi. Kontrol grubunda bu dejeneratif değişikliklerin hiçbirisi gözlenmedi.

7 hastada perivasküler alanlarda daha belirgin olmak üzere vasküler ve perivasküler fibrozis alanları gözlemlendi. Kontrol grubunda vasküler sklerozis izlenmedi.

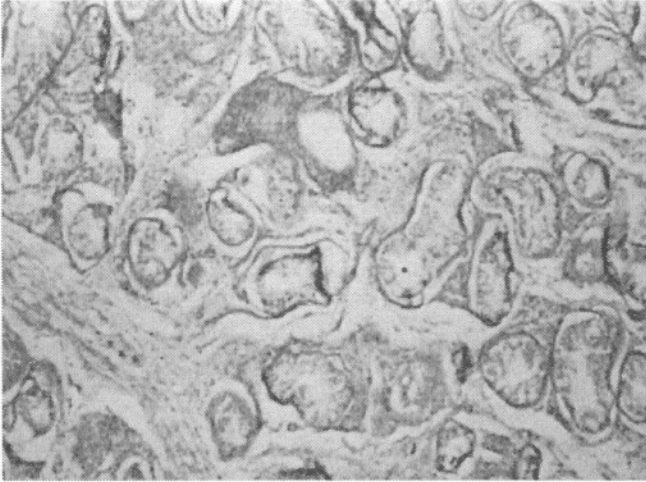
TARTIŞMA

Tek taraflı varikoseli olan hastaların hem kontralateral hem de ipsilateral testiküler biopsilerinde çeşitli

TABLO - TEK TARAFLI VARİKOSELİ OLAN 30 HASTANIN BİLATERAL TESTİSLERİNDE GÖRÜLEN PATOLOJİK ÖZELLİKLER (ORTALAMA DEĞERLER).

	Johnsen Skoru	Leydig Skoru	GH/SH*	Tübül Çapı
Varikoselli hastalar	2.1-8.2 (4.8)	3-5 (4.9)	4-9 (5.2)	0-4 (2.9)
Kontrol Grubu	9.0-9.4 (9.2)	3-3 (3.0)	12 (12)	5-5 (5)

* Germ hücre/Sertoli hücre oranı



Resim 3- İntertitiumdaki Leydig hücre sayısında artma ve peritübüler fibrozis izlenmektedir. (H&E., x20).

histopatolojik değişiklikler izlendi (1,2,6,7,8). Bu değişiklikler tübüler fibrozis ve hyalinizasyon, prematür germ hücrelerinde anormal formlar ile sloughing, matürasyon arresti ile spermatogenezde azalma, Sertoli cell only sendromu, lümendeki Sertoli hücrelerinde dejenerasyon, Leydig hücre hiperplazisi, intertital ve küçük damarlarda fibrozistir. Varikoseldeki bu histopatolojik değişikliklere neden olan faktörler, cerrahi olarak varikosel oluşturulan Rhesus maymunlarında araştırılmış ve varikoseldeki histopatolojik değişikliklere benzer bulgular saptanmıştır (7).

Peritübüler fibrozis, varikosel hastalarında görülen bir bulgu olup infertilite açısından kötü prognostik önemi vardır (1,7). Biz çalışmamızda 7 hastada değişen oranlarda peritübüler fibrozis gördük. Daha çok tübüler bazal membran çevresindeki fibromyositler hem kontraksiyona hem de kollagen sentezine yol açar. Varikoselli hastalarda fibromyosit aktivitesini stimüle eden faktör bilinmemektedir (1).

Bizim de çalışmamızda izlediğimiz gibi varikoselli hastaların hem arter hem de venlerinde sklerozis olur. Bu vasküler değişikliklerin etyolojisi belirsizdir. Ancak hipoksi ya da artmış hidrostatik basınç nedeniyle sekonder staz olabileceği düşünülmektedir (1,2,9). İlgili çekici olarak küçük damarlarında skleroz görülen 7 hastanın sadece 1 tanesinde belirgin tübüler sklerozis izledik.

Varikoselli hastaların sergen analizlerinde immatür

formların varlığı, tübül lümenlerine dökülen germ hücrelerini gösterir (2,4). Biz vakalarımızın tümünde germ hücrelerini değişen oranlarda tübül lümenlerinde izledik. Ayrıca germinal epitelde ve Sertoli hücrelerinin apikal bölümlerinde dejeneratif değişiklikler gözlemledik. Bu özelliklerle korele olarak Cameron ve Snyder'in ultrastrüktürel çalışmalarında da lümene yakın Sertoli hücre kompartmanlarında degenerasyon tarif etmişlerdir (1).

Daha önceki çalışmalarda tarif edilen germ hücre/Sertoli hücre oranında, germ hücrelerinin geç evre formlarında (spermatid ve spermatozoa) ve spermatogenez skor sayısında azalma bizim çalışmamızda da tespit edildi. Spermatogenez aktivitede azalmayı daha çok geç evre formlarında olmak üzere tüm evrelerde izledik. Fakat 4 hastada spermatogenez aktivitenin total germ hücre aplazisi (Sertoli cell only) derecesine kadar ilerlediğini gözlemledik.

Varikoselli hastaların ipsilateral testislerinde kaydedilen histopatolojik değişikliklerin tümü kontralateral testislerde de izlenir (1,3,4,6,7). Çalışmamızdaki tüm hastalardan bilateral biopsi alındı ve aynı histopatolojik değişiklikleri biz de kontralateral testislerde izledik. Bunun nedeni sağ ve sol testis arasındaki anastomotik venöz kanallar veya aynı anda bilateral varikosel birlikteliği olabilir (1,2).

Son zamanda yapılan çalışmalarda adolesan varikoselli hastalardaki histopatolojik değişikliklerin; yaşlı, infertil, varikosel hastalarındaki değişikliklere benzediği gösterilmiştir (1,7). İnfertilitenin önlenmesi için, patolojik değişikliklerin erken dönemde saptanıp erken cerrahi müdahaleyle varikoseldeki patolojinin düzeltilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jones MA., Sharp GH., Trainer TD.: The Adolescent Varicocoele. Am. J. Clin. Pathol., 89:321-328, 1988.
2. Schesinger MH., Wilets IF., Nagler HM.: Treatment outcome after varicocelectomy. Urol. Clin. North Am., 3:517-529, 1994.
3. Andres TE., Trainer TD., Lapenas DJ.: Small vessel alterations in the testes of infertile men with varicocoele, Am J. Clin. Pathol. 76:378-384, 1981.
4. Peterson Robert: Urologic Pathology. 2nd ed., 441-447, 1992.
5. Hadziselimovic F., Leibundgut B., Da Rugna D., Busser MW.: Value of testicular biopsy in patients with varicocoele. J. Urol 136:707-710, 1986.
6. Damjanov Ivan.: Pathology of infertility, 1st ed., 131-134, 1993.
7. Agger P., Johnsen S.: Quantitative evaluation of testicular biopsies in varicocoele. Fertil. Steril., 29:52-57, 1978.
8. Rosai Juan.: Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed., 1260-1264, 1996.
9. Cotran R., Kumar V., Robbins SL.: Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed., 1022-1023, 1994.