

# İNFERİL HASTALARDA SERUM FSH DÜZEYİ İLE TESTİS HACİMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

## THE RELATION BETWEEN SERUM FSH LEVEL AND TESTICULAR VOLUME IN INFERTILE PATIENTS

BAYRAKTAR, Z., TAŞCI, A.İ., ÇAŞKURLU, T., DİNÇEL, Ç., ÇEK, M., SEVİN, G.

### ÖZET

Serum Folikül Stimulan Hormon(FSH) düzeyi, germinal epitel sayı ve fonksiyonunun bir göstergesi kabul edilebilir. Bu çalışmada infertil hastaların FSH düzeyleri ile testis hacimleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

1995-1998 yılları arasında androloji polikliniğimize başvuran 425 infertil hasta irdelendi ve araştırma programı için yeterli teknik incelemeye sahip 410 hasta çalışma kapsamına alındı. 15 hasta teknik yetersizlikler nedeniyle çalışma kapsamından çıkarıldı. 410 hastanın fizik muayene ve skrotal ultrasonografi ile ölçülen testis hacimleri ve FSH düzeyleri dokümente edildi. Testisler için 15-25 cc, FSH düzeyi için 1,5-14.0 mIU/mL normal kabul edildi. Elde edilen sonuçlar, üroloji polikliniğine başvuran minor ürolojik problemli ve fertil 50 hastalık kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak Students-t testi kullanıldı.

Hastalar, 16-44 yaşlarında ( $28.3 \pm 9.2$ ) ve infertilite süreleri 1-17 yıl arasında ( $4.2 \pm 3.1$ ) idi. 410 hastanın 338' inde (%82,4) testisler normal hacimde olup, bu hastalardan sadece 72'sinde(%17,5) testis atrofi si mevcuttu. Testis hacimleri normal olan(>15cc) hastaların tümünde(%100), serum FSH düzeyleri de normal bulundu ( $4.4 \pm 3.1$ ). Buna karşılık, testisleri atrofik bulunan 72 hastanın serum FSH düzeyleri, atrofi derecesine göre değişmekte olup 42 sinde (%58,3) normal, 30'unda (%41,6) ise yüksekti. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda, testis atrofi si olan hastaların FSH değerleri yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı. İstatistiksel anlamlılık, atrofi derecesine göre değişmekte idi (testis hacmi:<5cc/5-10cc/10-15cc için sırasıyla,  $p<0,001/p<0,01/p<0,01$ ).

Testiküler atrofi ile FSH düzeyindeki artışın atrofi ilerledikçe daha belirgin hale gelmesi klasik bilgilerle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, infertilite araştırması için testis hacimleri normal olan hastalarda, FSH tayininin çok gerekli olmadığı görülmüştür.

### ABSTRACT

Serum Follicle Stimulating Hormone (FSH) levels are often regarded as an indicator of the amount and function of germinal epithelium. We evaluated the relation between serum FSH levels and testicular volumes of infertile patients.

425 infertile patients were evaluated between 1995-1998 and 410 of these patients with adequate technical examination were included to this study. 15 of these patients were excluded from this study due to technical insufficiency. Testicular volumes of the remaining 410 patients were measured by physical examination and by scrotal ultrasonography while serum FSH levels were also measured and recorded. Normal limits for testicular volume were accepted to be 15 to 25 mL, and normal limits for serum FSH levels were 1.5 to 14.0 mIU/ mL. The results were compared by the control group with minor urological disease and fertile patients. It was used Students-t statistical method.

**ANAHTAR KELİMELE:** İnfertilite, FSH, Testiküler hacim

**KEY WORDS:** Infertility, FSH, Testicular volume

Geriye geliş tarihi: 20.11.1998

Yayına kabul tarihi: 28.08.1999

Vakıf Gureba Hastanesi Üroloji Kliniği/İSTANBUL

The ages of the patients were between 16 and 44 ( $28.3 \pm 9.2$ ) and duration of infertility was between 1 and 17 years ( $4.2 \pm 3.1$ ). 338 (82.4%) of the 410 patients had testes of normal volume. All these 338 patients (100%) with normal testicular volume ( $<15\text{cc}$ ) had normal serum FSH levels ( $4.4 \pm 3.1$ ). Serum FSH levels of the 72 patients (17.5%) with atrophic testes were variable with grade of testicular atrophy. 42 (58.3%) of these had normal serum FSH levels while 30 (41.6%) of these had elevated serum FSH levels. Serum FSH levels of the 72 patients with atrophic testes were compared with control group and higher than control group and were significant statistically. The statistical difference was variable by grade of testicular atrophy (testicular volumes:  $<5\text{cc}/5-10\text{cc}/10-15\text{cc}$ ;  $p < 0.001/p < 0.01/p < 0.01$  respectively).

The correlation between the grade of testicular atrophy and the level of FSH is in accord with current literature. We also suggest that it is unnecessary to measure FSH levels in infertile patients with testes of normal volume.

## GİRİŞ

Serum FSH düzeyi, germinal epitel sayı ve fonksiyonunun bir göstergesi olarak önemli bilgiler verebilir. İnfertilitede, testis ve hipotalamo - hipofizer aks üzerinde pozitif ve negatif feedback etkiyle gonadotropin düzeyinde değişimler meydana gelir ve infertil hastalarda genellikle FSH yüksekliği problem oluşur. Testiküler fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı gelişen volüm azalması da sıklıkla hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki negatif baskıyı ortadan kaldırarak serum FSH düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu çalışma ile infertil hastalarda, serum FSH düzeyi ile testis hacimleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

## MATERYAL VE METOD

1995-1998 yılları arasında infertilite nedeniyle androloji polikliniğimize başvuran 425 infertil erkek hasta irdelendi ve araştırma programı için yeterli teknik incelemeye sahip 410 hasta çalışma kapsamına alındı. Sağ-sol testisinde 1 cc' den fazla hacim farkı olan 3 hasta, tek testisli 4 hasta ve tetkiklerinde şüpheli sonuçları bulunan 8 hasta (toplam 15 hasta) çalışma dışı tutuldu. 410 hastanın hem fizik muayene hem de skrotal ultrasonografi ile tespit edilen testis hacimleri ve FSH düzeyleri dökümente edildi. Testisler için 15-25 cc, FSH düzeyi için 1.5-14.0 mIU/ mL' lik değerler normal kabul edildi. Kontrol grubu dışında testis hacimlerine göre hastalar, atrofik testisli (3 grup) ve normal testiküler hacimli (1 grup) olmak üzere 4 farklı gruba ayrıldı. Testisleri atrofik olan hastalar, atrofi derecesine göre; I.grup:  $<5\text{cc}$  / II.grup:  $5-10\text{cc}$  ve III.grup:  $10-15\text{cc}$

şeklinde 3 gruba ayrıldı. Testis hacimleri 15cc üzerinde olan hastalar normal ve IV.grup olarak kabul edildi. Böylece kontrol grubu ile birlikte toplam 5 grup elde edilmiş oldu. Kontrol grubu olarak Üroloji polikliniğine başvuran minor ürolojik problemlili (kolik tarzında ağrı nedeniyle başvuran ve mikro nefroüretrolitiazisli hastalar, komplike olmayan üriner enfeksiyonlular, basit renal kistli hastalar vb.) ve fertil (son 2 yıl içinde çocuk sahibi olmuş hastalar olup klinik ve subklinik varikosel ekarte edilmiştir) olan 50 hasta seçildi. Bu hastaların da aynı şekilde klinik ve ultrasonografik olarak testis hacimleri ile serum FSH düzeyleri ölçüldü. Elde edilen değerler infertil hasta değerleriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak Students-t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Hastalar 16-44 yaşlarında ( $28.3 \pm 9.2$ ) idi ve infertilite süreleri 1-17 yıl ( $4.2 \pm 3.1$ ) arasında değişiyordu. Bu hastaların 360'ında (%87) oligospermi, 33'ünde (%8) azospermi ve 17'sinde (%4,14) normospermi mevcut idi.

410 hastanın 338'inde (%82,4) testisler normal hacimde olup, bu hastalardan sadece 72'sinde (%17,5) testis atrofi si mevcuttu. Testis hacimleri normal olan ( $>15\text{cc}$ ) hastaların tümünde (%100), serum FSH düzeyleri de normal bulundu ( $4.4 \pm 3.1$ ; IV.grup). Buna karşılık, testisleri atrofik bulunan 72 hastanın serum FSH düzeyleri, atrofi derecesine göre değişmekte olup 42 sinde (%58,3) normal, 30'unda (%41,6) ise yüksekti.

Testisleri atrofik olan bu 72 hastanın 12 sinde testisler 5 cc altında idi ve bu hastaların

serum FSH düzeyleri 15,4-72,6 arasında değişiyordu ( $31,4 \pm 27,6$ ; I grup) Testisleri 5-10 cc arasında olan 24 hastanın serum FSH düzeyleri 6,0-20,8 arasında idi ( $7,7 \pm 4,9$ ; II grup). Testisleri 10-15 cc arasında olan 36 hastanın FSH düzeyleri ise 4,6-24 arasındaydı ( $6,6 \pm 5,0$ ; III grup).

Kontrol grubundaki hastaların yaşları 25-42 arasında idi ( $31,2 \pm 7,3$ ). Bu hastalarda tespit edilen testis hacimleri 14-26 ( $17,2 \pm 4,1$ ) olup, serum FSH düzeyleri 2,9-9,6 ( $4,9 \pm 3,0$ ) şeklinde idi.

| Testis Hacmi | n   | FSH ;Yüksek | FSH ; Normal | (ortal. $\pm$ SD)   | P      |
|--------------|-----|-------------|--------------|---------------------|--------|
| I: <5 cc     | 12  | 12 (%100)   | (-) (%0,0)   | ( $31,4 \pm 27,6$ ) | <0,001 |
| II: 5-10 cc  | 24  | 3 (%12,5)   | 21 (%87,5)   | ( $7,7 \pm 4,9$ )   | <0,01  |
| III:10-15 cc | 36  | 30 (%83,3)  | 6 (%16,7)    | ( $6,6 \pm 5,0$ )   | <0,01  |
| IV: >15 cc   | 338 | (-) (%0,00) | 338 (%100)   | ( $4,4 \pm 3,1$ )   | <0,05  |
| Kontrol      | 50  | (-) (%0,0)  | 50 (%100)    | ( $4,9 \pm 3,0$ )   |        |

Tablo I: İnfertil hastalarda testiküler hacim ile serum FSH düzeyleri arasındaki ilişki

Tespit edilen bu verilerle yapılan istatistiksel analizde, serum FSH düzeyi için şu sonuçlar elde edildi; Testisleri 5 cc altında olan (I. grup) hastaların hem kontrol grubu ile hemde normal testiküler volümlü (IV.grup) hastalarla yapılan karşılaştırılmasında FSH düzeyi yüksek ve çok ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Ayrıca, testisleri 5-10cc (II. grup) ve 10-15cc (III.grup) olan hastaların FSH düzeyleri ile yapılan karşılaştırmada da FSH düzeyi yüksek ve ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Aynı şekilde hem II. hem de III. gruptaki FSH değerleri, kontrol grubu ve testis hacimleri normal olan (IV.grup) hastaların FSH düzeylerine göre yüksekti ve anlamlı derecede istatistiksel farklılık mevcuttu ( $p < 0,01$ ). Ancak, II. ve III. grubun kendi aralarında yapılan istatistiksel analizinde, bu iki grup arasında FSH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Aynı şekilde testis hacimleri normal olan (IV.grup) infertil hastaların FSH düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p < 0,05$ ). (Tüm bu istatistiksel değerlendirmeler %95 güven aralığına göre ve Stu-

Students- t testi ile yapılmıştır).

Bu sonuçlara göre, testisleri 15 cc altında olan hastaların FSH düzeyleri ile, 15 cc üstünde olan hastaların FSH düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut olup, bu farklılık atrofi derecesi arttıkça daha belirgin hale gelmektedir. Hatta atrofi hastalardaki FSH düzeyleri dahi, kendi aralarında yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır (5cc altında olanlar, 5-10 cc arası ve 10-15 cc arasında olanlar gibi).

## TARTIŞMA

Folikül Stimulan Hormon (FSH), hipofizde sentez edilerek, sistemik dolaşıma hipotalamik bir glikoprotein olan gonadotropin serbestleştirici hormon (Gn RH) uyarıları ile pulsatil olarak salınır ve gonadlar üzerine etki gösterir<sup>1,2,3</sup>. Serum FSH konsantrasyonu sürekli değişim göstererek gün boyu pulsatil salınımına bağlı olarak farklılık arzeder<sup>4,5,6,7,8</sup>. Testislerdeki fonksiyon düzeyi, testosteron üretimi ve hipotalamik-hipofizer aks arasında bir denge mevcut olup (-) ve (+) feed-back kontrol ile gonadotropinlerin (FSH ve LH) salınımı pulsatil olarak sağlanmış olur<sup>9,10</sup>.

Serum FSH düzeyi, germinal epitel sayı ve fonksiyonunun önemli bir göstergesi olup özellikle diffüz testiküler hasara, testiküler yetmezliğe, seminifer tubulus hasarına ve Sertoli hücreleri tarafından üretilen İnhibin'e bağlı olarak değişir<sup>11,12</sup>. Germinal epitel sayısında azalma ve atrofiye bağlı olarak gelişen spermatogenez bozukluğu negatif feed back etkisi ile FSH

seviyesini yükseltmektedir. FSH'da ki bu yükselme genellikle azospermi veya ağır oligospermi ile birlikte olup, FSH yüksekliği ile beraber normal spermatogenez varlığı nadir bir durumdur<sup>13</sup>. FSH yüksekliği ile beraber tespit edilen testiküler atrofi, genelde irreversibl seminifer tubulus hasarının bir göstergesi olmakla beraber bazan sadece spermatogenezdeki arrestler, testislerin volumünü ve FSH seviyesini etkilemeden de azospermiye neden olabilir<sup>9</sup>. FSH düzeyinin, normalin 3 katı veya daha fazla yükseldiği durumlarda ise genellikle testiküler atrofi mevcuttur ve bu hastalardaki testiküler hasarın irreversibl olduğu görüşü yaygındır<sup>14,15</sup>. Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada ise, FSH düzeyi normalin 3 katı veya daha yüksek olan 44 azospermik hastanın 19'unda (%43), spermatogenez yokluğu, hipospermatogenez ve matürasyon arresti tespit edilmiştir<sup>16</sup>.

FSH yüksekliği bulunan infertil hastalarda problem, genelde primer testiküler yetmezlik olup, bu hastalarda ampirik tedavilerle alınan sonuçlarda yüz güldürücü değildir. Hatta FSH yüksekliğinin özellikle ampirik tedavi amacıyla kullanılan antiöstrojen preparatlar (klomifen sitrat, tamoxifen vs.) için relatif kontrendikasyon oluşturduğu ve bu hastalarda spermatogenezin süprese olduğunu bildiren birçok yazar mevcuttur<sup>17,18,19,20</sup>. Arai ve arkadaşları, 486 infertil erkek üzerinde yaptıkları çalışmada, testiküler hacim ile FSH düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve testiküler hacim ile FSH düzeyi arasında çok güçlü bir negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir<sup>21</sup>. Bu çalışmada testis hacimleri ile sperm konsantrasyonunun doğru orantılı olduğu belirtilerek, testisleri 10 cc altında olanların azospermik, 20 cc altında olanların ise ağır oligospermik olduğu bildirilmekte ve FSH düzeyinin çok önemli bir gösterge olduğu yazılmaktadır. Aynı çalışmada normal bir testiküler fonksiyon için gerekli görülen testis hacminin yaklaşık 30 cc olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda elde edilen verilerinde, literatürde bildirilen sonuçlara paralel olduğu söylenebilir. Zira, testis hacimleri normal bulunan hastaların tümünde, serum FSH düzeyinin de normal olması, beraberinde testis hacimleri 5 cc altında olan hastaların hepsinde FSH yüksekliğinin tespit edilmesi,

testiküler hacim ile serum FSH konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymaktadır.

O halde, testiküler atrofinin, FSH düzeyi ile çok yakından ilgisi mevcut olup bu ilişki ters orantılıdır. Testiküler atrofi ne kadar belirgin ise FSH yüksekliği de o kadar belirgin hale gelir. Bir diğer sonuç olarak, infertilite araştırmasında testis hacmi normal olan hastalarda, serum FSH düzeyinin de yüksek olmayacağı söylenebilir. Maliyet hesapları göz önüne alınarak, testis hacimleri normal olan hastalarda serum FSH düzeyi her zaman tespit edilmeyebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Urban, RJ et al: Endogenous androgen and estrogen modulate immunoradiometric and bioactive FSH secretion and clearance in young and elderly men. *J Androl.* 13;579,1992
- 2- Urban,RJ., Johnson, ML.,Veldhuis,JD.;In vivo biological validation and biophysical modeling of the sensitivity and positive accuracy of endocrine peak detection: II. The FSH pulse signal. *Endocrinology* 128;2008, 1991
- 3- Urban, RJ et al;Metabolic clearance of human follicle-stimulating hormone assessed by radioimmunoassay, immunoradiometric assay, and in vitro Sertoli cell bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 73;818, 1991
- 4- Urban, RJ et al; Specific regulatory actions of dihydrotestosterone and estradiol on the dynamics of FSH secretion and clearance in man. *J Androl* 12;27, 1991
- 5- Veldhuis, JD, et al;Random and non-random coincidence between luteinizing hormone peaks and follicle-stimulating hormone, alfa subunit, prolactin, and gonadotropin-releasing hormone pulsations. *J Neuroendocrinol.* 1;185,1989
- 6- Veldhuis, JD et al;Twenty-four hour rhythmus in plasma concentrations of adenohipophyseal hormones are generated by distinct amplitude and/or frequency modulation of underlying pituitary secretory bursts. *J Clin Endocrinol Metab* 71;1616,1990
- 7- Veldhuis, JD.,Johnson ML.,Seneta, E.;Analysis of the co-pulsatility of anterior pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 73;569, 1991
- 8- Veldhuis, JD et al;Operating characteristics of the male hypothalamo pituitary-gonadal axis; pulsatile release of testosterone and follicle-stimulating hormone and their temporal coupling

with luteinizing hormone. *J Clin. Endocr. Metab.* 65;929, 1987

McConnel JD: Endocrine evaluation of the infertile male, In: Common problems in infertility and impotence, Rajfer J (Ed), Year Book Medical Pub, Chicago, 22, 1990

Wu FCW, Taylor PL, Sellar RE: Luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in normal and infertile men. *J. Endocrinol.* 123; 149, 1989

Chavarria, ME et al; Inhibin shows different relationships with gonadotropins, steroids and semen analysis in fertile and infertile men. *ARTA* 4;137, 1993

Veldhuis, JD; The hypothalamic-pituitary-testicular axis. In Yen SSC and Jaffe RB. editors; *Reproductive endocrinology*, ed 3, Philadelphia, WB Saunders Co. 1991

Wu FCW: Endocrinology of male infertility, In: *Male Infertility*, Hardgrave TB, (Ed), second ed. Springer-Verlag. London, 191, 1994

McCluer RD: Endocrine investigation and therapy, In: *Contemporary management of impotence and infertility*. Tanagho EA, Lue TF, McClure RD (Ed), Williams & Wilkins, Baltimore, 222, 1988

- 15- Gil-Salom, M. et al; Pregnancy in an azoospermic patient with markedly elevated serum FSH levels. *Fertil Steril* 64;1218, 1995
- 16- Gilbaugh, JH et al; Testis biopsy findings in azoospermic patients with markedly elevated serum FSH levels. *Fertil Steril* (October suppl), abstract 0-130, S63, 1994
- 17- Jarow, J.P.: Nonsurgical treatment of male infertility: Empirical therapy. In: *Infertility in the male*, Edited by Lipshultz, L.I. and Howards, S.S.; Third Edition St. Louis, Mosby, Ch.23, pp.410-419, 1994
- 18- Glass, A.R.: Paradoxical suppression of spermatogenesis during tamoxifen treatment of oligospermia. *Fertil. Steril.*, 49:376, 1988.
- 19- Glass, A.R.: Oligospermia: Medical therapy. In: *Common problems in infertility and impotence*. Edited by Rajfer, J., Chicago, pp.108-113, 1990
- 20- Vermeulen, A., And Comhair, F.: Hormonal effects of an antiestrogen, tamoxifen, in normal and oligospermic men. *Fertil. Steril.*, 29: 320, 1978
- 21- Arai, T., Kitahara, S., Horiuchi, S., et al; Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil Womens Med*. Jan-Feb; 43 (1): 40-47, 1998.