

Konu 43

Varikosel ve İnfertilite

Dr. Murat Y. UĞRAŞ

Varikosel, testisin venöz kanını taşıyan pampiniform pleksusun anormal genişlemesi olarak tarif edilmekte olup, erkek infertilitesinin en sık nedenidir (1). Hastalık, yaklaşık 2 bin yıldır bilinmektedir: varikosel ile ilgili ilk tarif, MS ilk yüzyılda Celsius tarafından yapılmış ve testis atrofisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). Zaman içinde varikoselin infertilite ile ilişkisi ortaya konmuş ve hastalığın tedavisinin infertilite şikayeti üzerine düzeltici etkisi belirlenmiştir. Bu bölümde, varikosel ile ilgili anatomik yapılar ve fizyopatolojik süreçler kısaca anlatılacak, hastalığın ve tedavisinin infertiliteye etkisi ise detaylı olarak tartışılacaktır.

Varikosel ile ilgili anatomi

Testisin venöz kanını taşıyan yüzeysel ve mediastinal venler, vas deferens venleri ile birleşerek pleksus pampiniformis'i oluşturur. Testis venleri, arterleri, lenfatikleri, vas deferens, kremasterik kas lifleri, genitofemoral sinirin genital dalı ve fasyalar ile birlikte, testisten internal inguinal halka seviyesine kadar uzanan spermatic kordu oluşturur. Pleksus pampiniformis içindeki venler, spermatic kord boyunca birleşerek ve kollateral bağlantılar oluşturarak ilerler; internal inguinal halka hizasında ven sayısı 2-3 kadardır. Pleksus pampiniformis, dar ve kısa bir eksternal spermatic ven aracılığıyla inferior epigastric vene; daha büyük çaplı ve uzun olan internal spermatic ven aracılığı ile

de (sıklıkla) solda renal vene, sağda ise doğrudan vena cava inferiora dökülür. Pleksus pampiniformis venleri ile eksternal pudendal ven, kremasterik ven ve vazal ven arasında anastomozlar olabilir (3).

İnternal spermatic ven içinde proksimale doğru belirginleşen, duvardan lümenine doğru uzanan katlantılar şeklinde valvler bulunur (4-6).

Etiyoloji

Yukarıda sözü edilen ven sisteminin neden genişlediği konusu net olarak ortaya konabilmiş değildir. Ancak klinik gözlemlerin fizik kurallarıyla yorumlanması sonucu ortaya konmuş bazı mekanizmaların, bu genişlemeye yol açtığı fikri yaygın olarak kabul edilir. Bu mekanizmalarda ana düşünce, pampiniform pleksus venöz kan akımının önünde oluşan bir basınç artışının, damarlarda konjesyon yaratarak genişleme-bükülme (dilatasyon ve tortuozite) şeklinde anatomik değişikliklere yol açmasıdır. Pleksustaki kan akımının önünde engel oluşturduğu gösterilmiş 3 ana yapısal değişiklik bildirilmiştir:

1. Sol internal testiküler ven valvlerinin yokluğu veya yetmezliği: Sol tarafta venöz valvlerin yokluğunun sağa göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4-6).
2. Sol internal spermatic venin, yüksek basınçlı sol renal vene açılması: Sağda varikoseli olan hastalarda sağ internal spermatic venin de sıklıkla sağ renal vene açıldığının gösterilmesi de bunu desteklemektedir (5).
3. Sol renal venin, aorta ile superior mezenterik arter arasında sıkışması sonucu damar içi basıncın artması (findık kıracağı etkisi-nutcracker phenomenon) (7).

Fizyopatoloji

Varikoselin spermatozoa sayısı ve kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratabileceği bilinmektedir. Bu etkinin nasıl ortaya çıktığı ise halen net olarak ortaya konabilmiş değildir. Ancak normal testislerde olmayıp, varikoselli testislerde ortaya çıkan bazı fizyopatolojik süreçleri inceleyerek, varikoselin spermatogenez üzerindeki etkilerini açıklamaya çalışmak mümkündür. Bu konudaki öneriler özetlenecek olursa;

sadece spontan gebelik olasılığını artırmakla kalmayıp, hastaların yardımcı üreme teknikleri arasında da daha alt basamakta yer alanlarına yönlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. (63). Bu da infertilite tedavisinde son aşama olan “çocuk sahibi olma” amacına ulaşımın maliyetini düşürebilir (79,80).

Hangi hastaya varikosel tedavisi yapılmalı?

Bu bölümde, güncel kılavuzlara göre infertilite için varikosel tedavisi endikasyonları yer almaktadır.

Amerikan Üroloji Derneği'nin (AUA) bu konuda görevli alt komitesine göre erkek infertilitesi bakımından varikosel onarımı endikasyonu

- 1- İnfertil olduğu saptanmış çiftte,
- 2- Bayan partnerde infertiliteye yol açacak durum olmadığı veya düzeltilebilir bir sorun olduğu durumda,
- 3- Palpe edilmiş veya şüphe durumunda ultrasonografi ile gösterilmiş varikosel varlığında,
- 4- Erkek partnerde bir veya daha fazla semen parametresi bozukluğu veya sperm fonksiyon testi bozukluğu durumlarının **hepsi birden varsa endikedir** (81).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzuna göre ise (tamamı “B” öneri düzeyinde olmak üzere):

1. Bir dizi klinik inceleme ile testis gelişiminin ilerleyici bozukluğunun gösterildiği adolesanlarda varikoselektomi yapılması (82-83);
2. Semen analizi normal olan adolesanlar ile subklinik varikoseli olan erişkinlerde varikosel tedavisinin faydasını gösteren kanıt olmadığından, bu durumlarda varikosel tedavisi yapılmaması (55,84);
3. Seçilmiş çiftlerde etkin olabilmesine karşın, infertil erkeklerin varikosel tedavisinden göreceği fayda konusunda tereddütler bulunduğu; tedavinin faydası konusundaki şüpheler infertil çift ile tartışılmadan infertilite için varikosel tedavisinin başlanmaması önerilmektedir (38,39,85,86).

ÖZET

Varikosel, erken gençlik yaşlarından itibaren görülebilen, fertilitiyi olumsuz yönde ve ilerleyici şekilde etkileyen bir hastalıktır. Varikoselin spermatozoa ve testis dokusu üzerindeki etkisi kadar, tedavisinin infertilite tedavisine katkısı da çok miktarda araştırmaya konu teşkil etmekle birlikte, bu alanlarda tam bir netlik bulunmamaktadır. **Bugün için bilinen, ilerleyici testis hasarına yol açtığına gösterilmesi halinde varikoselin mutlaka tedavi edilmesi gerektiğidir.** Eğer semen parametreleri, spermatozoa fonksiyonları veya testis dokusu üzerindeki olumlu etkileri gözetilerek yapılacaksa, varikosel tedavisinin başarı kriterleri ve bunun çocuk sahibi olma amacına katkısı konusunda infertil çiftte mutlaka bilgi verilmeli, beklenti ve kaygıları dikkatlice tartışılmalıdır. Varikosel tedavisi sonrası spontan gebelik oluşma şansı değişkendir: genellikle tedavisiz takip edilen hastalardan daha yüksek oranlar bildirilmekle birlikte, aradaki fark her zaman anlamlı olmayabilir. Öte yandan varikosel tedavisi, yardımcı üreme teknikleri için ejakülattaki spermatozoanın kullanılması şansını artırmakta, sperm elde edilmesi amacıyla testiste yapılacak işlem sayısını azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nagler HM, Martinis FG. Varicocele. In Lipshultz LI, Howards S, editors. Infertility in the male. St. Louis: Mosby Year Book; 1997; s:336-59.
2. Kaufman DG, Nagler HM. Specific nonsurgical therapy in male infertility. Urol Clin North Am. 1987;14:489-98.
3. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and the male genitalia in: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ eds, Campbell's Urology, 7 th ed. Philadelphia WB Saunders, 2004: s. 89-128.
4. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N, Fritjofsson A. Phlebography in varicocele scroti. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1966;4:517-28.
5. Kohler FP. On the etiology of varicocele. J Urol. 1967;97:741-2.
6. Comhaire F, Kunnen M, Nahoum C. Radiological anatomy of the internal spermatic vein(s) in 200 retrograde venograms. Int J Androl. 1981;4:379-87.
7. Coolsaet BL. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical manage-

- ment. *J Urol.* 1980;124:833-9.
8. Comhaire F, Vermeulen A. Varicocele sterility: cortisol and catecholamines. *Fertil Steril.* 1974;25:88-95.
 9. Andò S, Giacchetto C, Beraldi E, Panno ML ve ark. Progesterone, 17-OH-progesterone, androstenedione and testosterone plasma levels in spermatic venous blood of normal men and varicocele patients. *Horm Metab Res.* 1985;17:99-103.
 10. Harrison LM, Lewis RW, Roberts JA. Patophysiology of varicocele in non human primates: Long-term seminal and testicular changes. *Fertil Steril.* 1969;20:365-369.
 11. Dahl HV, Hendrick JF. A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;108:697-705.
 12. Agger P. Scrotal and testicular temperature: its relation to sperm count before and after operation for varicocele. *Fertil Steril.* 1971;22:286-97.
 13. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, Kamidono S. Biochemical changes in testicular varicocele. *Arch Androl.* 1989;22:149-59.
 14. Gorelick JL, Goldstein M. Loss of fertility in men with a varicocele. *Fertil Steril.* 1992;57:174-7.
 15. Hadziselimovic F, Leibundgut B, Da Rugna D, Buser MW. The value of testicular biopsy in patients with varicocele. *J Urol.* 1986;135:707-10.
 16. Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol.* 1995;154:1752-5.
 17. Peng BC, Tomashefsky P, Nagler HM. The cofactor effect: varicocele and infertility. *Fertil Steril.* 1990;54:143-8.
 18. Shiraishi K, Naito K. Increased expression of Leydig cell haem oxygenase-1 preserves spermatogenesis in varicocele. *Hum Reprod.* 2005;20:2608-13.
 19. Mostafa T, Anis TH, El-Nashar A, Imam H ve ark. Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele. *Int J Androl.* 2001;24:261-5.
 20. Fraczek M, Sanocka D, Kamieniczna M, Kurpisz M. Proinflammatory cytokines as an intermediate factor enhancing lipid sperm membrane peroxidation in vitro conditions. *J Androl.* 2008;29:85-92.
 21. Aitken RJ, De Luliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 2009 Jul 31. [Epub ahead of print]
 22. Hassan A, el-Nashar EM, Mostafa T. Programmed cell death in varicocele-bearing testes. *Andrologia.* 2009;41:39-45.
 23. Lee JD, Lee TH, Cheng WH, Jeng SY. Involved intrinsic apoptotic pathway of testicular tissues in varicocele-induced rats. *World J Urol.* 2009;27:527-32.
 24. Şimşek F, Türkeri L, Çevik İ, Bircan K ve ark. Role of apoptosis in testicular tissue damage caused by varicocele. *Arch Esp Urol.* 1998;51:947-50.
 25. Akbay E, Çayan S, Doruk E, Duce MN ve ark. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int.* 2000;86:490-3.
 26. Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol.* 1971;5:27-32.
 27. Berger OG. Varicocele in adolescence. *Clin Pediatr (Phila).* 1980;19:810-1.
 28. Belloli G, D'Agostino S, Pesce C, Fantuz E. [Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study] [Özet] *Pediatr Med Chir.* 1993;15:159-62.
 29. Cockett AT, Urry RL, Dougherty KA. The varicocele and semen characteristics. *J Urol.* 1979;121:435-6.
 30. Aafjes JH, van der Vijver JC. Fertility of men with and without a varicocele. *Fertil Steril.* 1985;43:901-4.
 31. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology.* 1993;42:541-3.
 32. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T, Mahmoud A. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000
 33. Taşçı Aİ, Gürbüz N. Varikoselin Tanısı. In: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ ve ark. eds, *Erek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. Türk Androloji Derneği Yayını* 2004. s: 447-57.
 34. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril.* 1970;21:606-9.
 35. Khera M, Lipshultz LI. Evolving approach to the varicocele. *Urol Clin North Am.* 2008;35:183-9.
 36. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol.* 1996;155:1287-90.
 37. Ünal D, Yeni E, Verit A, Karataş OF. Clomiphene citrate versus varicocelectomy in the treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol.* 2001;8:227-30.
 38. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol.* 1996;155:1636-8.
 39. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A ve ark. Guidelines on Male Infertility, EAU Guidelines 2009; s:28-30.
 40. Tulloch WS. Varicocele in subfertility: results of treatment. 1955. *J Urol.* 2001;166:2032-3.
 41. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A ve ark. Controlled trial of high spermatic vein li-

- gation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril.* 1995;63:120-4.
42. Çayan S, Kadioğlu T, Tefekli A, Kadioğlu A ve ark. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicolectomy in the treatment of varicocele. *Urology.* 2000;55:750-4.
 43. Orhan I, Onur R, Semerciöz A, Firdolaş F ve ark. Comparison of two different microsurgical methods in the treatment of varicocele. *Arch Androl.* 2005;51:213-20.
 44. Al-Kandari A, Shabaab H, Ibrahim H, Elshebiny YH. Comparison of outcomes of different varicolectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicolectomy: a randomized clinical trial. *Urology.* 2007;69:417-20.
 45. Schatte EC, Hirshberg SJ, Fallick ML, Lipschultz LI. Varicolectomy improves sperm strict morphology and motility. *J Urol.* 1998;160:1338-40.
 46. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicolectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod.* 2005;20:1018-21.
 47. Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H. Effects of varicocele repair in adults on ultrasonographically determined testicular volume and on semen profile. *Urology.* 2008;71:485-9.
 48. Kass EJ, Belman AB. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. *J Urol.* 1987;137:475-6.
 49. Çayan S, Kadioğlu A, Orhan I, Kandıralı E ve ark. The effect of microsurgical varicolectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int.* 1999;84:1046-9.
 50. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicolectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril.* 1998;70:71-5.
 51. Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol.* 1999;162:737-40.
 52. Kadioğlu A, Tefekli A, Çayan S, Kandıralı E. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology.* 2001;57:328-33.
 53. Schlegel PN, Kaufmann J. Role of varicolectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81:1585-8.
 54. Lipshultz LI, Jarow JP. Varicocele and male subfertility. In: Speroff SJ, editor. *Gynecology and obstetrics.* Philadelphia: J.B. Lippincott; 1989. s. 1-12.
 55. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G. Treatment of varicocele in subfertile men: the cochrane review, a contrary opinion. *Eur Urol.* 2006;49:258-63.
 56. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod.* 1998;13:2147-50.
 57. Richardson I, Grotas AB, Nagler HM. Outcomes of varicolectomy treatment: an updated critical analysis. *Urol Clin North Am.* 2008;35:191-209.
 58. Donkol R, Salem T. Paternity after varicolectomy: preoperative sonographic parameters of success. *J Ultrasound Med.* 2007;26:593-9.
 59. Nabi G, Asterlings S, Greene D, Marsh RL. Percutaneous embolization of varicoceles: outcomes and correlation of semen improvement with pregnancy. *Urology.* 2004;63:359-63.
 60. Grober ED, Chan PT, Zini A, Goldstein M. Microsurgical treatment of persistent or recurrent varicocele. *Fertil Steril.* 2004;82:718-22.
 61. Ramasamy R, Schlegel PN. Microsurgical inguinal varicolectomy with and without testicular delivery. *Urology.* 2006;68:1323-6.
 62. Libman J, Jarvi K, Lo K. Beneficial effect of microsurgical varicolectomy is superior for men with bilateral versus unilateral repair. *J Urol.* 2006;176:2602-5.
 63. Çayan S, Erdemir F, Özbey I, Turek PJ ve ark. Can varicolectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol.* 2002;167:1749-52.
 64. Hsieh ML, Huang ST, Chen Y, Huang HC ve ark. High inguinal loupe-assisted varicolectomy for subfertile men with varicoceles: technical feasibility, clinical outcomes and complications. *Arch Androl.* 2006;52: 179-83.
 65. Pasqualotto FF, Lucon AM, de Goes PM, Hallak J ve ark. Testicular growth, sperm concentration, percent motility, and pregnancy outcome after varicolectomy based on testicular histology. *Fertil Steril.* 2005;83:362-6.
 66. Onazawa M, Endo F, Suetomi T, Takeshima H ve ark. Clinical study of varicocele: statistical analysis and the results of long-term follow-up. *Int J Urol.* 2002;9:455-61.
 67. Krause W, Müller HH, Schafer H, Wiedner W. Does treatment of varicocele improve male fertility? Results of the "Deutsche Varikozelenstudie", a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia.* 2002; 34:164-71.
 68. Perimenis P, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasiopoulos A ve ark. Effect of subinguinal varicolectomy on sperm parameters and pregnancy rate: a two-group study. *Eur Urol.* 2001;39:322-5.
 69. Grasso M, Lania C, Castelli M, Galli L ve ark. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int.* 2000;85:305-7.

70. Segenreich E, Israilov S, Shmuele J, Niv E ve ark. Evaluation of the relationship between semen parameters, pregnancy rate of wives of infertile men with varicocele, and gonadotropin-releasing hormone test before and after varicocelectomy. *Urology*. 1998;52:853-7.
71. Abdulmaaboud M, Shokeir A, Farage Y, Abd El-Rahman A ve ark. Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy. *Urology*. 1998;52:294-300.
72. Aşçı R, Sarıkaya S, Büyükalpelli R, Yılmaz AF ve ark. The outcome of varicocelectomy in subfertile men with an absent or atrophic right testis. *Br J Urol*. 1998; 81:750-2.
73. Seftel A, Rutchik S, Chen H, Stovsky M ve ark. Effects of subinguinal varicocele ligation on sperm concentration, motility, and Kruger morphology. *J Urol*. 1997;158: 1800-3.
74. Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB, Hendin BN ve ark. Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol*. 2001;165:1510-3.
75. Jungwirth A, Gögüs C, Hauser G, Gomahr A ve ark. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia* 2001;33:71-4.
76. Kamal KM, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2001;75:1013-6.
77. O'Brien J, Bowles B, Kamal KM, Jarvi K ve ark. Does the gonadotropin-releasing hormone stimulation test predict clinical outcomes after microsurgical varicocelectomy? *Urology*. 2004;63:1143-7.
78. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, et al. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod*. 1998;13:2147-50.
79. Galarneau G, Nagler H. Cost-effective infertility therapies in the '90s: to treat or to cure? *Contemp Urol*. 1999;11:32-45.
80. Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. *Urology*. 1997;49:83-90.
81. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril*. 2004;82:S142-5.
82. Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER ve ark. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril*. 1992;58:756-62.
83. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol*. 1997;158:1128-32.
84. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol*. 1979;51:591-6.
85. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:1849-52.
86. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Argawal R ve ark. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;88:639-48.