

Bölüm 1

VARİKOSEL

Bahri GÖK¹

1. İNSİDANS

Varikosele spermatik kord içerisindeki pleksus pampiniformis venlerinin anormal bir şekilde genişlemesidir ve genel popülasyonda % 15 oranında görülmektedir. Primer infertilite olgularının %30-40'ında, sekonder infertilite olgularının %85'inde görülmektedir. Sol gonadal ven sol renal vene dik olarak açılır, daha yüksek hidrostatik basınca sahiptir, bu yüzden solda varikosele insidansı daha fazladır ^(1,2).

2. ETYOLOJİ

2.1. Oksidatif Stres

Varikosele ile ilişkili infertilitenin etyolojisi net olarak anlaşılamamış olsa da, oksidatif stresin (OS) önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. OS reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan kapasite arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Birçok çalışmada OS' in sperm hücre membranında ve DNA' sında hasara yol açtığı ve bunun sonucunda spermiogenez ve sperm motilitesinin azaldığı gösterilmiştir ⁽³⁻⁵⁾.

Oksidatif strese neden olan mekanizmalar skrotal hipertermi, metabolit reflüsü, testis hipoksisi ve kadmiyum birikimi olarak tanımlanmaktadır.

2.1.1. Skrotal hipertermi

Varikosele olan erkeklerde pleksus pampiniformis içerisine olan retrograd akım nedeniyle skrotal ve intratestiküler sıcaklık artar ve bunun sonucunda spermatozoa ve lokositlerde daha fazla reaktif oksijen ürünleri oluşur. Ortamdaki sıcaklığa bağlı oluşan stres antioksidanların düzeylerinde azalmaya ve antioksidan enzim ekspresyonunda down-regülasyona sebep olabilir ^(4,6). Hayvan çalışmalarında skrotal hipertermi androjen üretiminde bozulma, germ hücre apoptozisinde artış ve ısı-şok proteinlerinin ekspresyonunda azalmaya neden olabilir ⁽⁷⁾.

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD drbahrigok@gmail.com

5-9 milyon olan ve varikoseli tedavi edilen hastaların % 64.9' unun doğal gebeliğe aday olduğu tespit edilmiştir. Başka bir metaanalizde intrastoplazmik sperm injeksiyonu öncesi varikoselektomi yapılan ve yapılmayanlar karşılaştırıldığında daha yüksek gebelik ve doğum oranları tespit edilmiştir ⁽⁴⁶⁾. Varikoselektomi ve yardımcı üreme teknikleri sonuçları ilişkisini inceleyen büyük prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen kısıtlı sayıdaki küçük ölçekli çalışmalarda varikoselektomi ya yardımcı üreme teknikleri gereksinimini azaltır ya da sonuçlarını iyileştirmeye yardımcıdır.

SONUÇ

Varikosel infertilitenin en yaygın düzeltilebilir sebebidir ve patofizyolojisi multifaktöriyel olabilirken, varikoselli hastalarda oksidatif stresin semen parametreleri, spermiogenez ve hormon düzeylerini olumsuz etkilediğine dair kanıtlar vardır. Palpabl varikoseli olan ve anormal semen parametrelerine sahip hastalarda varikoselektomi ilk basamak tedavi seçeneğidir. Mikrocerrahi yöntem daha yüksek başarı ve daha az komplikasyon olması nedeniyle önerilmektedir. Antioksidan ilaçların kullanımı oksidatif stresi azaltmada ampirik olarak kullanılmaktadır ancak standart tedavi seçeneği olarak öneren güçlü kanıtlar yoktur. Varikosel onarımı yardımcı üreme teknikleri kullanımını azaltabilir ya da sonuçlarını iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Clarke BG. Incidence of varicocele in normal men and among men of different ages. JAMA. 1966 Dec 5;198(10):1121-2.
2. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. Nat Rev Urol. 2012 Dec;9(12):678-90.
3. Erfani MN, Sadeghi N, Tavalae M, et al. Evaluation of Oxidative Stress in Testis and Sperm of Rat Following Induced Varicocele. Urol J. 2019 Jun 17;16(3):300-6.
4. Ko EY, Sabanegh ES, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. Fertil Steril. 2014 Dec;102(6):1518-27.
5. Gok B, Gok G, Koc E, et al. The change in Thiol-Disulphide Homeostasis levels as an oxidative stress marker after varicocelectomy: Is there a relationship with sperm parameters? Andrologia. 2020 Apr;52(3):e13515.
6. Tawadrous GA, Aziz AA, Mostafa T. Seminal soluble fas relationship with oxidative stress in infertile men with varicocele. Urology. 2013 Oct;82(4):820-3.
7. Shiraiishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. World J Urol. 2010 Jun;28(3):359-64.
8. Comhaire F, Kunnen M. Selective retrograde venography of the internal spermatic vein: a conclusive approach to the diagnosis of varicocele. Andrologia. 1976;8(1):11-24.

9. Su JS, Farber NJ, Vij SC. Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13576.
10. Hu W, Zhou P-H, Zhang X-B, et al. Roles of adrenomedullin and hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with varicocele. *Andrologia*. 2015 Oct;47(8):951-7.
11. Liang M, Wen J, Dong Q, et al. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats. *Andrologia*. 2015 Dec;47(10):1175-82.
12. Swain N, Samanta L, Agarwal A, et al. Aberrant Upregulation of Compensatory Redox Molecular Machines May Contribute to Sperm Dysfunction in Infertile Men with Unilateral Varicocele: A Proteomic Insight. *Antioxid Redox Signal*. 2020 Mar 10;32(8):504-21.
13. Benoff S, Goodwin LO, Millan C, et al. Deletions in L-type calcium channel alpha1 subunit testicular transcripts correlate with testicular cadmium and apoptosis in infertile men with varicoceles. *Fertil Steril*. 2005 Mar;83(3):622-34.
14. Benoff S, Hauser R, Marmar JL, et al. Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers). *Mol Med Camb Mass*. 2009 Aug;15(7-8):248-62.
15. Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril*. 2011 Dec;96(6):1283-7.
16. Wang Y-J, Zhang R-Q, Lin Y-J, et al. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 Sep;25(3):307-14.
17. Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol*. 2018 Apr;50(4):583-603.
18. Mostafa T, Nabil N, Rashed L, et al. Seminal SIRT1-oxidative stress relationship in infertile oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele after its surgical repair. *Andrologia*. 2020 Feb;52(1):e13456.
19. Ozturk U, Kefeli M, Asci R, et al. The effects of experimental left varicocele on the epididymis. *Syst Biol Reprod Med*. 2008 Aug;54(4-5):177-84.
20. Zhang Q-Y, Qiu S-D, Ma X-N, et al. Effect of experimental varicocele on structure and function of epididymis in adolescent rats. *Asian J Androl*. 2003 Jun;5(2):108-12.
21. Vivas-Acevedo G, Lozano-Hernández R, Camejo MI. Varicocele decreases epididymal neutral α -glucosidase and is associated with alteration of nuclear DNA and plasma membrane in spermatozoa. *BJU Int*. 2014 Apr;113(4):642-9.
22. Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, et al. Varicocelectomy is associated with increases in serum testosterone independent of clinical grade. *Urology*. 2013 Jun;81(6):1213-7.
23. Hurtado de Catalfo GE, Ranieri-Casilla A, Marra FA, et al. Oxidative stress biomarkers and hormonal profile in human patients undergoing varicocelectomy. *Int J Androl*. 2007 Dec;30(6):519-30.
24. Manna PR, Tena-Sempere M, Huhtaniemi IT. Molecular mechanisms of thyroid hormone-stimulated steroidogenesis in mouse leydig tumor cells. Involvement of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein. *J Biol Chem*. 1999 Feb 26;274(9):5909-18.
25. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):796-808.
26. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, et al. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017 Sep;14(9):523-33.
27. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, et al. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol*. 2011 Mar;59(3):455-61.

28. Kroese ACJ, de Lange NM, Collins J, et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000479.
29. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):639–48.
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014 Dec;102(6):1556–60.
31. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol*. 1949 Mar;61(3):604–7.
32. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg*. 1960 Dec;34:742–55.
33. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*. 1992 Dec;148(6):1808–11.
34. Jungwirth A, Gögüs C, Hauser G, et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia*. 2001 Mar;33(2):71–4.
35. Chan P. Management options of varicoceles. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2011 Jan;27(1):65–73.
36. Abdulmaaboud MR, Shokeir AA, Farage Y, et al. Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy. *Urology*. 1998 Aug;52(2):294–300.
37. Bou Nasr E, Binhazzaa M, Almont T, et al. Subinguinal microsurgical varicocelectomy vs. percutaneous embolization in infertile men: Prospective comparison of reproductive and functional outcomes. *Basic Clin Androl*. 2017;27:11.
38. Halpern J, Mittal S, Pereira K, et al. Percutaneous embolization of varicocele: technique, indications, relative contraindications, and complications. *Asian J Androl*. 2016 Apr;18(2):234–8.
39. Gamidov CI, Ovchinnikov RI, Popova AI, et al. [Current approach to therapy for male infertility in patients with varicocele]. *Ter Arkh*. 2012;84(10):56–61.
40. Gual-Frau J, Abad C, Amengual MJ, et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil Camb Engl*. 2015 Sep;18(3):225–9.
41. Hassani-Bafrani H, Tavalae M, Arbabian M, et al. The effect of vitamin E & vitamin B on sperm function in rat varicocele model. *Andrologia*. 2019 Dec;51(11):e13429.
42. Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, et al. Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Apr;30(4):593–9.
43. Paradiso Galatioto G, Gravina GL, Angelozzi G, et al. May antioxidant therapy improve sperm parameters of men with persistent oligospermia after retrograde embolization for varicocele? *World J Urol*. 2008 Feb;26(1):97–102.
44. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Varicocele and male infertility: current concepts, controversies and consensus. 2015;
45. Samplaski MK, Lo KC, Grober ED, et al. Varicocelectomy to ‘upgrade’ semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2017 Oct;108(4):609–12.
46. Esteves SC, Roque M, Agarwal A. Outcome of assisted reproductive technology in men with treated and untreated varicocele: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016 Apr;18(2):254–8.