VARIKOCELA I INFERTILITET MUŠKARCA

VARICOCELE AND MALE INFERTILITY

Bogdan Pajović, Momčilo Radović, Miodrag Radunović*, Duško Vasić†

Sažetak. Abnormalna dilatacija, elongacija i tortuoznost vena pleksusa pampiniformisa i unutrašnjih spermatičnih vena naziva se varikocela. Varikocela su značajne, jer su u oko 15% slučajeva uzrok muškog hipofertiliteta ili steriliteta. Cilj rada je bio da se ispita uticaj varikocela na sterilitet muškarca, utvrđujući promjene vrijednosti osnovnih parametara spermograma.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 40 muškaraca sa varikocelom, koji su se javili zbog steriliteta poslije dvije ili više godina braka. Svi pacijenti su podijeljeni u tri grupe: u prvoj grupi je bilo 13 pacijenata sa varikocelom gradus I, u drugoj 17 pacijenata sa varikocelom gradus II, a u trećoj 10 sa varikocelom gradus III. Deset zdravih osoba bilo je u četvrtoj kontrolnoj grupi. Svim ispitanicima je urađen spermogram, odnosno određen: volumen ejakulata, ukupan broj spermatozoida u mL ejakulata, procenat pokretnih spermatozoida, kao i procenat morfološki normalnih spermatozoida.

U grupi pacijenata sa varikocelom gradus I, volumen ejakulata iznosio je $2,8 \pm 0,7$ mL, broj spermatozoida $14 \pm 6 \cdot 10^6$ /mL, procenat pokretnih 24 ± 10 i procenat morfološki normalnih 65 ± 5 . U grupi pacijenata sa varikocelom gradus II, volumen ejakulata bio je $3,1 \pm 0,8$ mL, broj spermatozoida $12 \pm 8 \cdot 10^6$ /mL, procenat pokretnih 22 ± 11 i procenat morfološki normalnih spermatozoida je bio 67 ± 8 . U trećoj grupi pacijenata sa varikocelom gradus III, volumen ejakulata je bio $2,9 \pm 0,6$ mL, broj spermatozoida $24 \pm 8 \cdot 10^6$ /mL, procenat pokretnih spermatozoida 22 ± 9 , a procenat morfološki normalnih 66 ± 8 . U grupi zdravih volumen ejakulata je bio $3,0 \pm 0,9$ mL, broj spermatozoida $68 \pm 27 \cdot 10^6$ /mL, procenat pokretnih spermatozoida je bio 74 ± 8 , a procenat morfološki normalnih 78 ± 5 .

Varikocela dovode do smanjenja ukupnog broja spermatozoida, pokretnih i morfološki normalnih spermatozoida, što se definiše kao oligo-asteno-teratospermija, a posljedica je sterilitet muškarca.

Ključne riječi: Varikocela, Infertilitet muškarca

Uvod

Varikocelom se naziva abnormalna dilatacija, elongacija i tortuoznost vena plexus pampiniformisa i unutrašnjih spermatičnih vena [1-5]. Prema različitim istraživanjima, prevalencija varikocela u normalnoj populaciji odraslih muškaraca kreće se od 8% do 30%, pri čemu tačan broj zavisi od odabrane populacije, načina selekcije uzorka i načina ispitivanja [1,2,6-9]. Vrh incidencije varikocela se nalazi između 17. i 25. godine. U populaciji između 12. i 25. godine prevalencija idiopatske varikocela je 14,7%. I mnogi drugi autori

nalaze u odrasloj populaciji sličnu prevalenciju oko 15%. [6,7]

Idiopatske (konstitucionalne, primarne) varikocela se moraju razlikovati od simptomatskih (sekundarnih) varikocela. Idiopatske varikocela se obično javljaju krajem puberteta ili u ranom odraslom dobu, najčešće u lijevom hemiskrotumu. Sekundarne varikocela mogu biti simptom neoplastičnog procesa u maloj karlici ili drugdje na putu dreniranja krvi iz testisa, intra ili retroperitonealno. Pošto nisu izazvane postojećim anatomskim uslovima kao idiopatske varikocela, simptomatske se javljaju sa podjednakom frekvencijom obostrano, nastaju iznenada, razvijaju

se znatno brže i bez razlike u incidenciji među starosnim grupama. Takođe, potrebno ih je razlikovati od drugih stanja koja daju palpabilnu masu u gornjem dijelu skrotuma i tako dovode do diferencijalno dijagnostičkih poteškoća. U tom smislu od značaja su funikulocela, skrotalna hernija, lipomi funikulusa, spermatikusa, skrotalni hemangiom, varikozni čvorovi ispod lig. inguinale-Poupartii. [1-4,10,11]

Značaj varikokele se može sagledati kroz podatak da je njome izazvano oko 15% svih slučajeva muškog hipofertiliteta ili steriliteta. Pri tome treba imati u vidu da je u 40% brakova bez djece, uzrok muški sterilitet. Za varikokele kao patoanatomski entitet se zna još od 1541. godine, od radova Ambrosiose Parea, ali je tek tridesetak godina od kako se varikokele prepoznaju kao bitan faktor u nastanku steriliteta kod muškaraca i od kako se hirurškim metodama koriguje poremećaj, poslije čega nastaje poboljšanje fertiliteta. [1,2,12-14]

U objašnjavanju patogeneze varikokele najčešće pominjani faktori su način ulivanja vene testikularis u sabirno vensko stablo i prisustvo, odnosno odsustvo kompetentnih valvula duž njenog toka. Naime, poznato je da se lijeva vena testikularis, koja drenira krvi iz ipsilateralnog plexus pampiniformisa uliva u lijevu venu renalis kod oko 65% muškaraca pod približno pravim uglom, dok se desna vena uliva pod uglom od 30 do 40 stepeni u venu kavu inferior kod oko 70% slučajeva. Zahvaljujući bržem protoku i turbulenciji krvi, većem pritisku u renalnoj veni, zatim činjenici da se vena suprarenalis sinistralno uliva u renalnu venu tačno nasuprot ušću lijeve vene testikularis, kao i manjem broju kompetentnih valvula u lijevoj testikularnoj veni, veća je mogućnost javljanja varikokele na lijevoj strani [1,2,10,11]. Posljedica svih pobrajanih faktora je refluks krvi u lijevoj testikularnoj veni, što vodi proširenju plexusa pampiniformisa. Pored pomenutih, vjerovatno, glavnih činilaca, u patogenezi varikokele određenu ulogu imaju i:

- urođena i hereditarna slabost vezivnog tkiva i zidova krvnih sudova koji predisponiraju varikozni status,

- defektan razvoj *m.cremastera* i kongenitalna atonija skrotuma,

- veći hidrostatski pritisak u lijevoj testikularnoj veni uslijed veće dužine te vene,

- kompresija spolja od strane limfnih čvorova,

- tok ispod *a.mesentericae superior* ili aorte,

- anomalije Treitzovog ugla.

Takođe je utvrđeno postojanje anastomoza između lijeve i desne testikularne vene, što omogućava stvaranje bilateralnih varikocela. [15]

Materijal i metode

Ispitivano je 40 muškaraca sa varikocelom koji su se javili zbog steriliteta i poslije dvije ili više godina braka, pri čemu je ginekološki utvrđeno da je fertilitet bračnog partnera normalan.

Ispitani pacijenti su, izuzev varikokele, bili klinički zdrave osobe, normalno maskulinizovani, normalnog lokalnog genitalnog statusa i bez težih oboljenja ili povreda u ličnoj anamnezi. U kontrolnoj grupi bilo je 10 zdravih, oženjenih muškaraca približne starosti sa pacijentima u grupi ispitanika, pri čemu su svi bili očevi jednog ili više djece.

Dijagnoza varikokele je postavljena kliničkim pregledom, kada je ustanovljeno da svi ispitanici imaju varikocelu sa lijeve strane. Na osnovu kliničkog nalaza, sve varikokele su svrstane u tri kategorije: gradus I, palpabilni skrotalni varikozitet manji od 1 cm u prečniku, sa postojećim refluksom prilikom Valsalva manevra; gradus II, naglašenija masa varikokele prečnika od 1 do 2 cm; gradus III, varikocela ispunjava hemiskrotum, lako se uočava i inspekcijom, dijametar je veći od 2 cm.

Svi pacijenti su prema navedenim mjerilima podijeljeni u tri grupe: u prvoj grupi (I) je bilo 13 pacijenata starosti od 21 do 37 godina ($28,2 \pm 4,5$) (varikocela gradus I), u drugoj (II) je bilo 17 pacijenata (varikocela gradus II), starosti od 21 do 37 godina ($27,2 \pm 5,1$), a u trećoj (III) 10 muškaraca starosti od 21 do 34 godine ($24,7 \pm 5,6$) (varikocelo gradus III). Deset zdravih osoba od 21 do 31 godine starosti ($26,0 \pm 3,0$) bilo je u četvrtoj (K) kontrolnoj grupi. Razlika u godinama među osobama kontrolne i ispitivanih grupa, kao i u godinama među samim ispitivanim grupama nije statistički signifikantna ($p > 0,05$).

Od svih osoba se zahtijevala seksualna apstinencija u trajanju od tri dana, poslije čega su ispitani dobijeni uzorci sperme i to: volumen ejakulata, broj pokretnih spermatozoida i procenat zrelih i morfološki normalnih spermatozoida. Pri tumačenju rezultata spermograma, za normalne vrijednosti parametara sperme korišćene su vrijednosti preporučene od Svjetske zdravstvene organizacije (broj spermatozoida: minimum 20 do 40 miliona po mL, pokretljivost spermatozoida:

minimum 60% pokretnih, morfološki normalni spermatozoidi: minimum 60%) [16].

Za sve vrijednosti parametara izračunati su $\bar{x} \pm SD$, a za poređenje značajnosti razlika korišćen je Studentov *t*-test.

Rezultati

U grupi od 13 pacijenata sa varikocelom gradus I, utvrđene su sljedeće prosječne vrijednosti: volumen ejakulata iznosio je $2,8 \pm 0,7$ mL, broj spermatozoida $14 \pm 6 \cdot 10^6/\text{mL}$, procenat pokretnih 24 ± 10 i procenat morfološki normalnih 65 ± 5 (tabela 1).

Kod 17 pacijenata sa varikocelom gradus II, utvrđene su sljedeće prosječne vrijednosti: volumen ejakulata bio je $3,1 \pm 0,8$ mL, broj spermatozoida 12

$\pm 8 \cdot 10^6/\text{mL}$, procenat pokretnih 22 ± 11 i procenat morfološki normalnih spermatozoida bio je 67 ± 8 .

U trećoj grupi od 10 pacijenata sa varikocelom gradus III, utvrđene su sljedeće prosječne vrijednosti: volumen ejakulata bio je $2,9 \pm 0,6$ mL, broj spermatozoida $24 \pm 8 \cdot 10^6/\text{mL}$, procenat pokretnih spermatozoida 22 ± 9 , a procenat morfološki normalnih 66 ± 8 .

U kontrolnoj grupi zdravih muškaraca utvrđene su sljedeće prosječne vrijednosti: volumen ejakulata je bio $3,0 \pm 0,9$ mL, broj spermatozoida $68 \pm 27 \cdot 10^6/\text{mL}$, pokretnih spermatozoida je bilo 74 ± 8 , a morfološki normalnih 78 ± 5 .

Pregled statističke značajnosti razlika utvrđene pomoću Studentovog *t*-testa prikazan je u tabeli 2.

Tabela 1. Prosječne vrijednosti parametara spermograma u ispitivanim grupama

Grupa	Volumen ejakulata (mL)	Broj spermatozoida ($10^6/\text{mL}$)	Pokretni spermatozoidi (%)	Morfološki normalni spermatozoidi (%)
Grupa I	$2,8 \pm 0,7$	14 ± 6	24 ± 10	65 ± 5
Grupa II	$2,1 \pm 0,8$	12 ± 8	22 ± 11	67 ± 8
Grupa III	$2,9 \pm 0,6$	24 ± 8	2 ± 29	66 ± 8
Kontrolna grupa	$3,0 \pm 0,9$	66 ± 27	74 ± 8	79 ± 5

Tabela 2. Statističko poređenje prosječnih vrijednosti ispitivanih parametara među grupama

Razlika između	Broj spermatozoida ($10^6/\text{mL}$)	Pokretni spermatozoidi (%)	Morfološki normalni spermatozoidi (%)
Grupa I i II	-	-	-
Grupa I i III	+	-	-
Grupa II i III	+	-	-
Grupa I i kontrolna	+	+	+
Grupa II i kontrolna	+	+	+
Grupa III i kontrolna	+	+	+

Rasprava

Uticaj već formirane varikocеле na hipofertilitet i sterilitet se odvija preko, još uvijek, nedovoljno poznatih i proučenih mehanizama. Do sada su predložene četiri teorije: testikularna hipoksija, efekat toksičnih metabolita koji stižu reflusom, termodisregulacija i poremećaj u androgeno-produkciji u testisu [17-20]. Dok se oko prve dvije teorije vode polemike, većina autora se slaže da su

povećanje skrotalne temperature i lokalni deficit androgena u testisu bitni elementi za povezivanje varikocеле i steriliteta.

Pored patoanatomskog nalaza samih varikocela i patološkofizioloških poremećaja u vezi sa njihovim postojanjem, zapažaju se patohistološke promjene, kako u testisu zahvaćene strane, tako i u testisu suprotne strane [21]. Ti poremećaji mikroskopske strukture nazivani *orchipathia a varicocele*, sastoje se od sljedećih promjena: dilatacija malih vena, intersticijski edem, smanjenje seminiferne epitela, peritubularna fibroza, pericelularna skleroza oko

Leydigovih ćelija, hijalina fibroza oko malih krvnih sudova i tromboza malih intratestikularnih vena. Sve navedene promjene dovode do funkcionalne i anatomske deterioracije, pa i atrofije testisa u velikom broju slučajeva. [1,2]

Prisustvo varikokele ima negativan efekat na parametre spermograma, međutim, taj uticaj se iz nepoznatih razloga ispoljava samo u oko 50% slučajeva. Većina autora smatra da je smanjenje broja, motiliteta i morfološki normalnih oblika spermatozoida, nespecifičan vid reakcije na različite nokse. [22,23]

Poredeći rezultate volumena ejakulata može se zaključiti da u ovdje prikazanom ispitivanju nema statistički značajne razlike, među ispitivanim grupama, što nalaze i drugi autori. [23]

Broj spermatozoida kod osoba na varikocelom odgovara oligospermiji i u svim slučajevima je značajno manji od nalaza u kontrolnoj grupi. Takve rezultate navode i drugi autori [11]. Međutim, zapaža se da pacijenti sa varikocelom gradusa III imaju značajno veći broj spermatozoida po mL nego oni sa varikocelom gradusa I i II, mada još uvijek u okvirima oligospermije. Za tu pojavu ne može da se da racionalno objašnjenje.

Pokretljivost spermatozoida, odgovara u svim ispitivanim grupama astenospermiji, pri čemu nema značajne razlike u pokretljivosti elemenata između ispitivanim grupama. Nasuprot tome, pokretljivost je značajno manja u svim ispitivanim grupama u poređenju sa kontrolnom.

Broj morfološki normalnih spermatozoida je najmanje pogođen postojanjem varikokele, jer je u svim slučajevima iznad granice od 60%, koja može da se smatra graničnom. Pri tome, nema značajne razlike među pacijentima tri ispitivane grupe. I pored toga, broj morfološki normalnih spermatozoida kod zdravih osoba kontrolne grupe je znatno viši i ta razlika je statistički značajna, pa se stoga može da govori o negativnom uticaju varikokele na taj parametar, što je u skladu i sa mišljenjem drugih autora. Mnogi autori smatraju da je seminalna citologija od male koristi za dijagnozu supkliničkih varikocela. [1,2,16]

Bez obzira na prethodna neslaganja, oligo-astenospermija i teratospermija su prisutni nalaz kod sterilnih pacijenata sa varikocelom i praćenje njihove reakcije na terapijske pokušaje dobar je način evaluacije rezultata, mada poboljšanja u spermogramu nakon operacije nisu uvijek praćena i adekvatnim porastom željenih trudnoća. [1-4]

Zaključci

Varikocela dovodi do promjena prosječnih vrijednosti parametara spermograma u smislu smanjenja broja spermatozoida, pokretnih i morfološki normalnih oblika, što odgovara slici oligo-asteno-teratospermije, a dovodi do steriliteta muškarca.

Literatura

1. Biyani CS, Janetschek G. Varicocele. Clin Evid. 2005; 13: 1142-7.
2. Fretz PC, Sandlow JL. Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. Urol Clin North Am. 2002; 29: 921-37.
3. Kass EJ. Adolescent varicocele. Pediatric Clinics of North America. 2001; 48: 1559-69.
4. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. Fertil Steril. 2004; 81: 424-9.
5. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion?. Urology. 1993; 42: 541-3.
6. Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? Fertil Steril. 1987; 48: 510-1.
7. Osés RJ. What is the incidence of varicocele in a fertile population? Fertil Steril. 1988; 50: 536.
8. Jarow JP, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. Urology. 1996; 47: 73-6.
9. Nussinovitch M, Greenbaum E, Amir J, Volovitz B. Prevalence of adolescent varicocele. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2001; 155: 855-6.
10. Kohler FP. On the etiology of varicocele. J Urol. 1967; 97: 741-2.
11. Hopps CV, Goldstein M. Varicocele: Unified Theory of Pathophysiology and Treatment. AUA Update Series. 2004; 23: 90-5.
12. Macleod J. Further observations on the role of varicocele in human male infertility. Fertility and Sterility. 1969; 20: 545-63.
13. Forti G, Krausz C, Cilotti A, Maggi M. Varicocele and infertility. J Endocrinol Invest. 2003; 26: 564-9.
14. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. Lancet. 2003; 361 (9372): 1849-52.
15. Minayoshi K, Okada H, Fujisawa M, Yamasaki K, Kamidono S. Hemodynamic evaluation of left testicular varicocele by scrotal scintigraphy. European Urology. 2001; 39: 30-5.
16. Rowe PJ, et al. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the

- Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
17. Podesta ML, Gottlieb S, Medel R Jr, Ropelato G, Bergada C, Quesada EM. Hormonal parameters and testicular volume in children and adolescents with unilateral varicocele: preoperative and postoperative findings. *J Urol.* 1994; 152: 794-7.
  18. Wang C, McDonald V, Leung A, Superlano L, Berman N, Hull L, et al. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril.* 1997; 68: 334-9.
  19. Aksoy Y, Ozbey I, Aksoy H, Polat O, Akcay F. Seminal plasma nitric oxide concentration in oligo- and/or asthenozoospermic subjects with/without varicocele. *Archives of Andrology.* 2002; 48: 181-5.
  20. Younes AK. Low plasma testosterone in varicocele patients with impotence and male infertility. *Archives of Andrology.* 2000; 45: 187-95.
  21. Lipshultz LI, Corriere JN Jr. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol.* 1977; 117: 175-6.
  22. Ku JH, Son H, Kwak C, Lee SE, Lee NK, Park YH. Impact of varicocele on testicular volume in young men: significance of compensatory hypertrophy of contralateral testis. *J Urol.* 2002; 168: 1541-4.
  23. Vazquez-Levin MH, Friedmann P, Goldberg SI, Medley NE, Nagler HM. Response of routine semen analysis and critical assessment of sperm morphology by Kruger classification to therapeutic varico-celectomy. *J Urol.* 1997; 158: 1804-7.
  24. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertility and Sterility.* 1992; 57: 174-7.

Summary. *Abnormal dilatation, elongation and tortuosity of plexus pampiniformis veins and internal spermatic veins is called varicocele. Varicocele are important since, in about 15% of the cases, they cause male hypofertility or sterility. The aim of the Study was to examine the influence of varicocele on sterility of man by establishing the changes in value of the main semen analysis parameters.*

The examination included 40 males with varicocele who came due to sterility after two or more years of marriage. All the patients were divided in three groups: the first group of 13 patients with varicocele grade I, in the second, there were 17 patients with varicocele grade II and in third, there were 10 17 patients with varicocele grade III. Ten healthy examinees were in the fourth - control group. All the examinees had their semen analysis made and determined: ejaculate volume, total number of spermatozooids in mL of ejaculate, percentage of movable spermatozooids as well as the percentage of morphologically normal spermatozooids.

In the group of patients with varicocele grade I, the ejaculate volume was 2.8 ± 0.7 mL, number of spermatozooids $14 \pm 6 \cdot 10^6$ /mL, percentage of movable 24 ± 10 and percentage of morphologically normal spermatozooids was 65 ± 5 . In the group of patients with varicocele grade II, the ejaculate volume was 3.1 ± 0.8 mL, number of spermatozooids $12 \pm 8 \cdot 10^6$ /mL, percentage of movable 22 ± 11 and percentage of morphologically normal spermatozooids was 67 ± 8 . In the third group of patients with varicocele grade III, the ejaculate volume was 2.9 ± 0.6 mL, number of spermatozooids $24 \pm 8 \cdot 10^6$ /mL, percentage of movable 22 ± 9 and percentage of morphologically normal spermatozooids was 66 ± 8 . In the group pf healthy examinees, the ejaculate volume was 3.0 ± 0.9 mL, number of spermatozooids $68 \pm 27 \cdot 10^6$ /mL, percentage of movable 74 ± 8 and percentage of morphologically normal spermatozooids was 78 ± 5 .

Varicocele lead to reduction of the total number of spermatozooids, movable and morphologically normal spermatozooids, which is defined as oligo-asteno-teratospermia and the consequence is the sterility of males.

Key words: *Varicocele, Male infertility*

Bogdan Pajović, Momčilo Radović

Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar Crne Gore, Podgorica

Miodrag Radunović

Katedra za hirurgiju, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Podgorica

[†]*Duško Vasić*

Odjeljenje za urologiju, Opšta bolnica "Sveti apostol Luka", Doboj