Zastupljenost varikokele u uzrastu od 7 do 26 godina i rezultati liječenja

Bogdan Pajović¹, Nemanja Radojević¹, Sanja Vodopić¹, Marko Vuković¹,

¹Klinički centar Crne Gore Ljubljanska bb, 20000 Podgorica, Montenegro

Kontakt Autor: Nemanja Radojević: Ljubljanska bb, 20000 Podgorica E-mail: com_nr@yahoo.com

Sažetak

Uvod: Tačna patofiziologija nastanka varikokele i posljedičnih promjena u spermogramu je predmet brojnih debata. Oko 40% muškaraca sa primarnim infertilitetom imaju varikocelu, a kod više od polovine njih nakon varikokelektomije dođe do poboljšanja parametara spermograma. Cilj istraživanja je određivanje zastupljenosti varikokele u populaciji od 7 do 26 godina i procjena parametara kvaliteta spermograma (broja, pokretljivosti i normalnih formi) prije i nakon operacije varikokele.

Materijal i metode: Prevalencija varikokele je ispitivana kod djece uzrasta 7 do 15 godina, adolescenata (16 - 18) i odraslih (19 - 26) u populaciji od 2117 muškaraca. Utvrđen je stepen i strana varikokele, kao i volumen testisa. Kod operisanih pacijenata (visokim ingvinalnim pristupom po Palomu), određeni su i parametri spermograma prije i poslije tri mjeseca od hirurške intervencije.

Rezultati ukazuju na visoku učestalost varikokele kod odraslih (19 - 26 godina). Nakon operacije, broj spermatozoida i ukupna njihova pokretljivost su statistički značajno povećani ($p < 0,000$), dok procenat abnormalnih formi nije značajno opao.

Zaključak: Poboljšanje dvaju najznačajnijih parametara spermograma je utvrđeno nakon operacije. Ta činjenica ohrabruje pristalice ranog hirurškog tretmana varikokele kod prevencije muškog infertiliteta. Varicocele prevalence in males from 7 to 26 years old and tretment outcomes

Varicocele prevalence in males from 7 to 26 years old and tretment outcomes

Abstract

Background: The exact pathophysiology of varicocele and the subsequent alteration of spermatogenesis has been the subject of much debate. Approximately 40% of men with primary infertility have a varicocele, and more than half of them experience improvements in semen parameters after varicocelectomy. **AIM:** The purpose of the presented paper is referred to establish of varicocele prevalence in population from 7 to 26, as well as to estiamtion sperm test parameters (sperm count, motility and morphology) before and after the varicocelectomy.

Material and methods: The varicocele prevalence was established in premature age (7 – 15), adolescents (16 -18) and adults (19 -26) in population of 2117 men. Varicocele grade and side, as well as testical volume were also estimated. In surgically treated patients (high inguinal varicocelectomy – Palomo), semen analysis parameters was established before and three months after the procedured.

Results show a highest frequency of varicocele in subpopulation of adults (19 – 26). After surgery, sperm count and motility were improved, significantly ($p < 0,000$), since the abnormal forms did not decreas significantly.

Conclusion: Improvement of the two most important semen analysis parameters after the surgery was found. This fact encourages those who advocate early surgical treatment of varicocele, since the varicocelectomy would prevent fertility disorders.

Key words: Sperm Count, Andology, Spermatogenesis, Varicocele

Uvod

Varikocela predstavlja abnormalnu dilataciju pampiniformnog venskog pleksusa koja nastaje zbog poremećaja venske drenaže i smatra se jednim od najčešćih uzročnika muškog infertiliteta (1). Zbog anatomskih razloga, varikocela je mnogo češća na lijevoj strani i obično je povezana sa testikularnom asimetrijom (2). Desnostrana varikocela uvijek budi sumnju na postojanje karcinoma bubrega.

Iako je rijetka u pedijatrijskoj populaciji, prevalencija varikokele značajno raste sa razvojem puberteta. Manja je od 1% kod dječaka mlađih od 10 godina, ali u pubertetu raste i do 15% (3). Visoka incidencija varikokele (do 30%) nađena je u populaciji sportista, i ona proporcionalno raste sa časovima provedenim na treningu, po linearnom modelu (4,5).

Prema jednoj teoriji, veća incidenca u pubertetu može biti povezana sa porastom krvnog protoka u testikularnim venama. Venska kongestija i promjena temperature imaju negativan efekat na spermatogenezu i takođe indukuju iregularnu apoptozu u germinativnim ćelijama (6). Tačna patofiziologija nastanka varikokele i njen uticaj na spermatogenezu, tema je mnogih debata (7). Približno 40% muškaraca sa primarnim infertilitetom imaju varikocelu i više od polovine njih ima poboljšanje sjemenih parametara nakon varikokelektomije (8,9).

Idealna tehnika za tretman varikokele i dalje ostaje kontroverzna. Tehnike ingvinalne i subingvinalne ligacije, iako manje invazivne od visoke abdominalne ligacije po Palomu, manje su popularne (4). Zadatak za urologe i pedijatre je da identifikuju one adolescente koji su u najvećem riziku za infertilitet u odrasloj dobi, kako bi rana hirurška intervencija imala koristi. Mnogi se slažu da su indikacije za hiruršku intervenciju u adolescenciji bol, izražena varikocela i pacijenti sa abnormalnim parametrima spermograma na serijskoj evaluaciji (6).

Ciljevi naše studije su utvrđivanje učestalosti varikokele kod starije djece uzrasta od 7 do 15 godina, adolescenata od 16 do 18 godina, i odraslih od 19 do 26 godina; određivanje pojedinih stepena izraženosti (gradusa) varikokele; procjena uticaja varikokele na volumen testisa ispitanika; procjena rezultata operativnog liječenja varikokele u ovoj populaciji u odnosu na parametre spermograma.

Materijal i metode

Ispitivana je populacija od 2117 muškaraca starosti od 7 do 26 godina koja je bila podijeljena u tri grupe. Prvu grupu su sačinjavala starija djeca uzrasta od 7 do 15 godina, drugu grupu adolescenti uzrasta od 16 do 18 godina, a treću grupu odrasli (19 do 26 godina). Uzorak je uzet dolaskom pacijenata na redovne sistematske preglede (djeca od 7 do 15 godina) kao i redovne urološke preglede (adolescenti i odrasli). Ispitivana je populacija sa teritorije Crne Gore. Svim ispitanicima je urađen uroandrološki pregled i ultrasonografija testisa u cilju utvrđivanja prisustva varikokele i određivanja veličine testisa. Iz studije su isključeni pacijenti sa piospermijom i genitalnom infekcijom, kao i pacijenti sa imunološkim poremećajima fertiliteta i pacijenti sa hromozomskim aberacijama.

Posebna grupa od 67 pacijenata je bila podvrgnuta hirurškoj intervenciji *Ligatio venae spermaticae seactio Palomo*. Indikacije za varikokelektomiju su bile: bolna varikocela, abnormalni parametri spermograma ili varikocela u pratnji ipsilateralne atrofije testisa. Inicijalni pregled ispitanika sproveden je 2003 – 2007, a varikokelektomija od 2007. do 2010.

Detekcija varikokele

Tokom uroandrološkog pregleda, ekstenzija varikokele je određivana palpacijom, a potvrđivana dopler ultrasonografijom. Pregled je izvođen u prostoriji sa optimalnom temperaturom (22°C), u uspravnom položaju sa Valsalva manevrom.

Važeća klasifikacija varikokele (prema Evropskoj urološkoj asocijaciji) koja se koristi u kliničkoj praksi je sljedeća:

supklinička varikocela: ne palpabilna i nevidljiva u miru ili za vrijeme Valsalva manevra, ali može biti dokazana dopler ultrasonografijom (ECHO);

gradus I: palpabilna samo za vrijeme Valsalva manevra;

gradus II: palpabilna u miru, ali nevidljiva;

gradus III: vidljiva i palpabilna u miru (10).

Ekstenzija predstavlja varikozno uvećanje i prolongaciju pampiniformnih vena sa transverzalnim dijametrom izraženim u centimetrima. Normalan ultrasonografski nalaz karakteriše promjer pampiniformnih vena manji od 3 mm. U slučaju klinički manifestne varikokele, nakon kontrakcije trbušne muskulature njihov dijametar se povećava dvostruko. Trenutno prihvaćen ECHO kriterijum za dokazivanje varikokele je najširi promjer vene pampiniformnog pleksusa od 3 mm ili veći (11). Dakle, stepen proširenja pampiniformnih vena je bio kriterijum za gradiranje varikokele, prema Smjernicama za muški infertilitet iz 2010, što je preuzeto od Evropske urološke asocijacije (EAU) (10), a potvrda postojanja varikokele je važeći ECHO kriterijum (≥ 3 mm).

Pregled testisa

Testis adolescentnih dječaka ima oblik bočno spljoštenog jajeta, veličine oko 4 x 2,5 x 2 cm sa volumenom od 10 ml (4 x 2,5 x 2 x 0,51); koeficijent testikalnog oblika je 0,51), koji se može definisati kao da nema morfološke aberacije (T_0). Klinički pregled testisa uključuje procjenu svih promjena u vezi sa veličinom, osjetljivošću, oblikom i konzistencijom, tj. morfološkim integritetom. Veličina testisa je mjerena i ultrasonografski. Korišćen je ultrazvuk marke „aloka 650“ (5MHz), koji mjeri tri ipsilateralne testikularne dimenzije. Budući da je u slučajevima atrofije smanjenje veličine testisa proporcionalno u sve tri dimenzije, početna atrofija T_1 odgovara vrijednostima od oko 4 x 2,5 x 2 cm (10 ml) do oko 3 x 2 x 2 cm (6 ml); umjerena atrofija T_2 odgovara vrijednostima od oko 3 x 2 x 2 cm (6 ml) do oko 2,5 x 2 x 1 (2,5 ml); i teška atrofija T_3 uključuje sve vrijednosti ispod 2,5 x 2 x 1 (2,5 ml). Oznaka TK je korišćena za volumen kontralateralnog testisa.

Hirurška intervencija

Svi ispitanici sa indikacijama za varikokelektomiju (67 ispitanika), podvrgnuti su hirurškoj intervenciji. Korišćena je otvorena varikokelektomija, visoka abdominalna ligacija

spermatične vene po Palomu. Ispitanici podvrgnuti varikokelektomiji dali su uzorak za spermogram prije intervencije i 90 dana nakon operativnog tretmana u cilju procjene uspješnosti procedure, a poštujući princip petodnevne apstinencije.

Spermogram

Nakon likvefakcije, koja je prosječno iznosila 20 minuta, radili smo analiziranje uzoraka na aparatu Sperm Quality Analyzer SQA IIC-P (Medical Electronic Systems Ltd, Austria) i time smo određivali koncentraciju spermatozoida, ukupnu pokretljivost i njihovu morfologiju (odnosno procentni udio abnormalnih formi). Referentne vrijednosti su uzete po kriterijumima Evropske urološke asocijacije (10). Donje granice normalne pokretljivosti iznose 40%, minimum koncentracije spermatozoida iznosi $15 \times 10^6/\text{ml}$, a više od 4 % morfološki normalnih formi je normalan nalaz.

Statistički metod

Učestalost varikokele, stepena i veličine, kao i pojedinih stepena težine promjena na testisima izražena je procentualno u svakoj grupi ispitanika. Svi podaci u vezi sa analizom spermograma su izraženi kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom, a za upoređivanje značajnosti utvrđenih razlika korišćen je Studentov t-test. Evaluacija rezultata operativnog liječenja varikokele na osnovu spermograma za volumen testisa, broj spermatozoida, broj pokretnih spermatozoida i broj morfološki promijenjenih spermatozoida prije i poslije operacije rađena je Studentovim t-testom za vezane uzorke.

REZULTATI

Od ukupnog broja ispitanika, kod 251 je detektovana varikocela, ali kriterijume za operativni tretman je ispunilo 67 ispitanika. Najveća učestalost varikokele je bila u uzrastu od 19 do 26 godina (tabela 1).

Godine	Broj ispitanika	Varikocela	%
7-15	1169	101	8,7
16-18	202	29	14,3
19-26	746	121	16,2
Ukupno	2117	251	11,8

Tabela 1. Raspodjela prema dobnim grupama.

U odnosu na zastupljenost, najčešće je bila zastupljena lijevostrana varikocela (92,3%), desnostrana (2,8%), obostrana je bila prisutna u 4,9%. U odnosu na gradus, najveći procenat ispitanika je imalo gradus I (51%). (Tabela 2).

Varikocela	Broj pacijenata	%
Gradus I	128	51,0
Gradus II	80	31,9
Gradus III	43	17,1
Ukupno	251	100

Tabela 2. Učestalost pojedinih gradusa varikokele

U tabeli 3 prikazana je raspodjela ispitanika prema volumenu ipsi- i kontralateralnog testisa.

Posebno je analizirana grupa od 67 pacijenta kod kojih je hirurški korigovana varikocela. Svi operisani su pripadali adultnoj subpopulaciji (19 do 26 godina), pri čemu je zbog simptomatologije i kliničke slike, operacija sprovedena odmah po utvrđivanju prisustva indikacija za hirurški tretman. Podaci spermograma prije i poslije intervencije su dati na grafikonu 1. Od ovih 67 ispitanika, 36 je imalo gradus I, 22 gradus II, a 9 gradus III. Kod svih je bila prisutna lijevostrana varikocela.

Grafikon 1. Parametri spermograma prije i nakon operacije. Date su vrijednosti aritmetičke sredine, standardne devijacije i minimalne i maksimalne vrijednosti

Rezultati Studentnovog t-testa pokazali su da su 90 dana nakon operacije broj spermatozoida ($t=5,565$, $p<0.000$) i pokretljivost spermatozoida ($t=5,15$, $p<0.000$) značajno povećani, dok je procenat abnormalnih formi ostao približno isti ($t=0,14$, $p>0,05$), ali treba napomenuti da se ovaj parametar i prije intervencije nalazio iznad donje referentne vrijednosti

Diskusija

Naše istraživanje jasno pokazuje da je najveća učestalost varikokele u periodu najveće reproduktivne sposobnosti muškarca (19 do 26 godina). Slični rezultati dobijeni su u studiji sprovedenoj u Turskoj (12) na 2061 ispitanika uzrasta od 19 do 34 godine, gdje je najveća učestalost varikokele bila u uzrastu $22,7 \pm 1,8$ godina, što ukazuje na značaj varikokele kao uzročnika infertiliteta kod mladih potentnih muškaraca.

Načehći gradus varikokele u našem uzorku je bio gradus I sa dominantno lijevostranom lokalizacijom varikokele. Slične rezultate pokazuje i korejska studija (13), gdje je u populaciji od 1938 ispitanika uzrasta od 13 do 16 godina, lijevostrana varikocela prisutna u 15,2% dječaka, pri čemu je gradus I zastupljen u 51,2% ispitanika. Pomenuta studija nije obuhvatala adolescentnu populaciju, kao ni populaciju starijih muškaraca, pri čemu se ne može dokazati rast prevalece sa godinama dječaka, što je naša studija nesumnjivo pokazala. Za razliku od našeg istraživanja, Gokce i saradnici su pratili korelaciju između body mass indexa i prevalence varikokele i dokazali njihovu značajnu povezanost, što je veoma zanimljiv podatak (14).

Kada su u pitanju operisani ispitanici, njih 67, raspodjela gradusa varikokele među njima je proporcionalana raspodjeli gradusa među svim ispitanicima koji su imali varikocelu, pri

čemu je gradus I takođe najčešće zastupljen u 53,7%. Ovaj podatak implicira da ekstenzivnost varikokele nije u vezi sa kriterijumima za operaciju, bilo da je u pitanju bolnost, atrofija testisa ili patološki nalaz spermograma, što ukazuje da rana hirurška intervencija nije neophodna, te da je praćenje dinamike promjene zapremine testisa u tom periodu od presudnog značaja i da njegova promjena u negativnom smislu ukazuje na moguću potrebu za hirurškim tretmanom.

Ispitanici koji su u parametrima spermograma imali progresivnu pokretljivost iznad referentnih vrijednosti ($> 40\%$) operisani su zbog bolne varikokele i/ili ipsilateralne atrofije testisa. Studija sprovedena u Holandiji (15) pokazuje da perzistentna diskrepanca između volumena desnog i lijevog testisa veća od 20% koja postoji duže od 12 mjeseci, kao i bolna varikocela, zahtijevaju varikokelektomiju nezavisno od godina starosti pacijenta i parametara spermograma, što je u saglasnosti sa našim istraživanjem.

Kada je u pitanju volumen testisa kao bitan faktor fertiliteta muškarca, naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između preoperativnih i postoperativnih vrijednosti, iako su dobijene veće vrijednosti volumena nakon 90 dana od operacije. Sinanoglu i sar. (16) u istraživanju sprovedenom na 39 adolescentnih pacijenata sa varikocelom gradusa II i III, pokazali su da je postoperativno povećanje testikularnog volumena značajno ($9,07 \pm 3,19$ ml (prije) i $5,90 \pm 1,74$ ml (poslije); $p<0,05$), (16). Razlike između naše i ove studije mogu biti posljedica različite operativne tehnike koja je korišćena, kao i moguće kraćeg vremenskog perioda unutar koga smo mi posmatrali promjene. Ipak, poredeći rezultate ove dvije studije, može se uporediti efikasnost hirurškog tretmana varikokele na volumen testisa kod pacijenata sa predominantnim gradusom I (naša studija) u odnosu na pacijente sa gradusom II i III (16), pri čemu su rezultati približno jednaki, što znači da postoji povećanje volumena

testisa u oba slučaja, pri čemu je u turskoj studiji postignuta i statistička značajnost.

Retropéritonealna visoka ingvinalna varikokelektomija (Palomo) posljednjih godina sve manje dobija na značaju zbog standardizacije mikrohíururške varikokelektomije koja daje najbolje rezultate.

Rezultati spermograma su pokazali poboljšanje dva od tri parametra fertiliteta poslije operacije u grupi od 67 operisanih pacijenata. Broj spermatozoida i ukupna pokretljivost spermatozoida pokazuju statistički veoma značajan porast u postoperativnom toku, 90 dana nakon intervencije ($p < 0,000$). Kada je u pitanju procenat abnormalnih formi spermatozoida, nije dokazana statistički značajna razlika između preoperativnih vrijednosti i postoperativnog nalaza. Studija sprovedena u Kini iz 2011. godine pokazuje da pored značajnog poboljšanja pokretljivosti spermatozoida i povećanja njihovog ukupnog broja ($p < 0,05$), postoji i statistički značajno poboljšanje morfoloških formi spermatozoida 90 dana nakon varikokelektomije ($p < 0,01$), (17). Ista studija ide korak dalje u odnosu na naše istraživanje i ukazuje na značajno postoperativno smanjenje DNK fragmentacije spermatozoida u postoperativnom toku kod pacijenata sa varikocelom.

Metaanalitička studija fokusirana na posljednjih 20 godina istraživačkog rada na polju varikokelektomije ukazuje na statistički značajan porast broja spermatozoida ($p < 0,006$) i ukupne pokretljivosti istih ($p < 0,000$) u tromjesečnom postoperativnom periodu, pri čemu su pacijenti stariji od 19 godina, supertilni ili infertilni sa klinički palpabilnom varikocelom (18). Upravo su u ovom istraživanju dobijeni slični rezultati kao u našoj studiji u dijelu koji pokazuje da varikokelektomija vodi ka poboljšanju volumena testisa i parametara spermograma. Treba napomenuti da i dalje postoji znatan broj urologa/androloga koji su protivnici operativnog pristupa u liječenju varikocela sa argumentom da samo trećina pacijenata sa varikocelom kasnije ima problema sa fertilitetom.

Zaključak

U ispitivanoj populaciji najveća učestalost varikocela je u dobnoj grupi od 18 do 26 godina. Pri tome, najčešće je zastupljena lijevostrana varikocela, a najučestaliji stepen proširenosti vena je gradus I. Varikocela djeluje negativno na parametre spermograma i smatra se najčešćim uzročnikom infertiliteta. Varikokelektomija dovodi do značajnog poboljšanja broja spermatozoida i ukupne pokretljivosti kao najznačajnijih parametara fertiliteta.

Zahvalnost

Istraživanje je podržano projektom "Zloupotreba psihoaktivnih supstanci i sterilitet kod muškaraca" finansiranim od strane Komisije za raspodjelu dijela prihoda od igara na sreću Vlade Crne Gore.

Literatura

1. Romeo C, Santoro G. Varicocele and infertility: why a prevention. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:559-61.
2. Poon SA, Gjertson CK, Mercado MA, Raimondi PM, Kozakowski KA, Glassberg KI. Testicular asymmetry and

adolescent varicoceles managed expectantly. *J Urol.* 2010;183:731-4.

3. Cimador M, Pensabene M, Sergio M, Caruso AM, De Grazia E. Focus on paediatric and adolescent varicocele: a single institution experience. *Int J Androl.* 2012;35:700-5.
4. Gulino G et al. Is microsurgical technique really necessary in inguinal or sub-inguinal surgical treatment of varicocele? *Arch Ital Urol Androl* 2011;83:69-74.
5. Pajovic B, Perovic D, Kavaric P, Radojevic N. Varicocele: influence of permanent sport activity. *Medical Esseys.* 2006;61:90-6.
6. Dobanovacki D. Varicocele in adolescents. *Med Pregl.* 2010;63:741-6.
7. Merriman LS, Kirsch AJ. Varicocele in adolescence: where are we now? *Curr Urol Rep.* 2012;13:311-7.
8. Robinson SP, Hampton LJ, Koo HP. Treatment strategy for the adolescent varicocele. *Urol Clin North Am.* 2010;37:269-78.
9. Pajovic B, Radojevic N. Prospective follow up of fertility after adolescent laparoscopic varicoectomy. *Eur Rev Med Phramacol Sci.* (In print; Accepted for publication in May 2012)
10. Jungwirth A et al. Guidelines on Male Infertility. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.
11. Chiou RK et al. Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination. *Urology.* 1997;50:953-6.
12. Soylemez H, Atar M, Ali Sancaktutar A, Bozkurt Y, Penbegul N. Varicocele among healthy young men in Turkey; prevalence and relationship with body mass index. *Int Braz J Urol.* 2012;38:116-21.
13. Baek M et al. Nationwide survey to evaluate the prevalence of varicoceles in South Korean middle school boys: a population based study. *Int J Urol* 2011;18:55-60.
14. Gokce A, Demirtas A, Ozturk A, Sahin N, Ekmekcioglu O. Association of left varicocele with height, body mass index and sperm counts in infertile men. *Andrology.* 2012;1:116-9.
15. Waalkes R, Manea IF, Nijman JM. Varicocele in adolescents: a review and guideline for the daily practice. *Arch Esp Urol.* 2012;65:859-71.
16. Sinanoglu O, Eyyupoglu SE, Ekici S. Ipsilateral testicular catch-up growth rate following microsurgical inguinal adolescent varicoectomy. *Scientific World J.* 2012:356-374.
17. Hu YY, Lin LZ, Li CD, Cai J. High ligation of the spermatic vein and sperm DNA fragmentation. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2011;17:897-901.
18. Schauer I, Madersbacher S, Jost R, Hübner WA, Imhof M. The impact of varicoectomy on sperm parameters: a meta-analysis. *J Urol.* 2012;187:1540-7.