



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**Varikosektomi Sonrası Semen Parametrelerinin İyileşme Zamanı ve
Prediktif Faktörlerinin Belirlenmesi**

(Uzmanlık Tezi)
Dr. Yaşar PAZIR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul-2018



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**Varikosektomi Sonrası Semen Parametrelerinin İyileşme Zamanı ve
Prediktif Faktörlerinin Belirlenmesi**

(Uzmanlık Tezi)
Dr. Yaşar PAZIR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan çekinmeyen başta Üroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Faruk Özcan olmak üzere kıdem sırasıyla Prof. Dr. A. Haluk Ander, Prof. Dr. H. Murat Tunç, Prof. Dr. H. Mustafa Akıncı, Prof. Dr. İsmet Nane, Prof. Dr. Taner Koçak, Prof. Dr. H. Orhan Zıylan, Prof. Dr. Teoman Cem Kadioğlu, Prof. Dr. M. Öner Şanlı, Doç. Dr. Tayfun Oktar, Doç. Dr. Tzevat Tefik, Op. Dr. Selçuk Erdem ve tez danışmanım Prof. Dr. Ateş Kadioğlu'na,

birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve onur duyduğum değerli çalışma arkadaşlarıma,

haklarını asla ödeyemeyeceğim aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yaşar PAZIR

İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
I- GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
II- GENEL BİLGİLER.....	7
A. Hasta Değerlendirilmesi ve Prediktif Faktörler.....	7
B. Varikoselektomi Teknikleri.....	8
C. Varikozel Tedavisinin Semen Parametreleri ve Gebelik Üzerine Etkileri.....	10
D. Varikoselektomi ve Üremeye Yardımcı Tedavi.....	12
III- MATERYAL ve METOT.....	14
IV- BULGULAR.....	17
V- TARTIŞMA.....	21
VI- VARILAN SONUÇLAR.....	25
KAYNAKÇA.....	26
ÖZGEÇMİŞ.....	29

KISALTMALAR

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IUI: İntrauterin inseminasyon
IVF: İn vitro fertilizasyon
NOA: Non-obstrüktif azospermi
RDUS: Skrotal renkli Doppler ultrasonografi
SRR: Sperm elde etme oranı
TMSS: Total motil sperm sayısı
ÜYT: Üremeye yardımcı tedavi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Varikozel onarım yöntemleri: teknikleri, etkileri ve komplikasyonları

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 3. Semen parametrelerindeki değişimler

Tablo 4. Başlangıç değerine göre total motil sperm sayısındaki değişimler



ÖZET

Varikosektomi Sonrası Semen Parametrelerinin İyileşme Zamanı ve Prediktif Faktörlerinin Belirlenmesi

Amaç: İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2005-2016 yılları arasında mikroskopik inguinal varikosektomi yapılan hastalarda, semen parametrelerinin iyileşme zamanı ve prediktif faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Mikroskopik varikosektomi sonrası semen parametrelerinin iyileşme zamanı ve prediktif faktörlerinin değerlendirilmesi için 175 hastanın semen analizindeki zamana bağlı değişimler, klinik parametreler ve gebelik oranları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Sperm konsantrasyonu ve sperm normal morfoloji yüzdesinde varikosektomi sonrası anlamlı artış bir saptanmadı. Sperm motilitesinde ise operasyon öncesi değerler, operasyon sonrası 6., 9. ve 12. aydaki değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileşme saptandı. Bununla birlikte, 6. aydan sonra sperm motilitesinde anlamlı iyileşme saptanmadı. Total motil sperm sayısı (TMSS) operasyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında operasyon sonrası 3., 6., 9. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Ancak, 3. ay TMSS ile 6., 9., ve 12. ay TMSS'leri karşılaştırıldığında 6. ve 9. ayda anlamlı fark saptanmazken, 12. ayda anlamlı artış saptandı.

Başlangıç TMSS değerlerine göre hastalar, <5 milyon, 5-9 milyon, >9 milyon olmak üzere üç gruba ayrıldığında, <5 milyon olan grupta, 3. aydan sonra anlamlı iyileşme saptanmadı. Başlangıç TMSS değeri 5-9 milyon olan grupta, 6. ayda anlamlı iyileşme görüldü. Ancak, 6. aydan sonra anlamlı iyileşme saptanmadı. Başlangıç değeri >9 milyon olan grupta ise, sadece 12. ayda TMSS'de anlamlı iyileşme saptandı.

Operasyon sırasındaki yaş, fizik muayenede saptanan varikozel derecesi, operasyon öncesi FSH ve testosteron, skrotal Doppler ultrasonografide saptanan en büyük ven çapı ve mikrocerrahi varikosektomi sırasında bağlanan ven sayısı semen parametrelerindeki iyileşme zamanını öngörmede belirleyici olarak saptanmadı.

Eşlerin %32'sinde spontan gebelik gelişti.

Sonuç: Bazal semen parametrelerine göre hastalar gruplandırıldığında, varikozel tedavisini takiben farklı zamanlarda semen parametrelerinde iyileşme görülebilir. Varikoselektomi için olası adaylarda semen parametrelerindeki zamana bağlı değişiklikler göz önünde bulundurularak tedavi stratejileri belirlenebilir.



ABSTRACT

Determination of Semen Parameters Healing Time and Predictive Factors After Varicocelectomy

Aim:

It is aimed to determine the healing time of the semen parameters and predictive factors in patients who underwent microscopic inguinal varicocelectomy between 2005 and 2016 at Istanbul Faculty of Medicine.

Material and Method:

Time-related changes, clinical parameters and pregnancy rates of 175 patients were analyzed retrospectively for evaluation of healing time of semen parameters and predictive factors after microscopic varicocelectomy.

Results:

There was no significant increase in sperm concentration and sperm morphology after varicocelectomy. Compared with preoperative values in sperm motility, significant improvement was observed at 6, 9 and 12 months postoperatively. However, there was no significant improvement in sperm motility after 6 months. When the total number of motile sperm (TMSS) was compared with preoperative values, a statistically significant increase was detected at 3, 6, 9 and 12th months postoperatively. However, when 6, 9, and 12th months were compared with 3rd month, there was no significant difference at 6 and 9th months, a significant increase was detected at 12th month.

According to the initial TMSS values, when the patients were divided into three groups of <5 million, 5-9 million, and > 9 million, no significant improvement was detected in the <5 million group after 3 months. Significant improvement was observed at 6 months in the initial TMSS value 5-9 million group, but no significant improvement was detected after 6 months. Significant improvement was observed in TMSS at the 12th month in the initial value > 9 million group.

The age at the time of operation, varicocele grade, pre operative FSH and testosterone, the largest ven diameter detected in the ultrasound and number of veins

ligated during microsurgical varicocelectomy were not predictive of the recovery time in the semen parameters.

Spontaneous pregnancy developed in 32% of the couples.

Conclusions:

When patients are grouped according to baseline semen parameters, recovery may occur at different times following varicocele treatment. For possible varicocelectomy candidates, treatment strategies can be determined by considering time-dependent changes in semen parameters.



I- GİRİŞ VE AMAÇ

Varikosel, genel yetişkin erkek popülasyonunun %15'inde ve infertil erkeklerin %40'ında bulunan erkek infertilitesinin en sık tespit ve tedavi edilebilen nedenidir (1). Isı artışına bağlı bozulmuş spermatogenez en yaygın kabul gören mekanizma olsa da varikoselin neden olduğu erkek infertilitesinin patofizyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (2).

Çocuk isteyen eşlerin erkek partnerlerinde varikosel mevcutsa, aşağıdaki koşulların çoğu veya tümü tespit edildiğinde varikosel tedavisi düşünülmelidir (3).

1. İnfertilite
2. Fizik muayenede palpabl varikosel
3. Erkek partnerde anormal semen parametreleri
4. Kadın partnerde normal fertilite veya potansiyel olarak tedavi edilebilir bir infertilite mevcudiyeti ve gebe kalma zamanının bir endişe kaynağı olmaması

Günümüze kadar, varikosel tedavisi için embolizasyon, açık, mikroskopik, laparoskopik ve robot yardımlı cerrahi gibi çeşitli teknikler tanımlanmıştır (4).

Varikosel tedavisinin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin tartışmalara rağmen, sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji gibi sperm parametrelerinin varikosel tedavisinden sonra iyileşebileceği kanıtlanmıştır (5). Avrupa Üroloji Kılavuzunda, varikosel tedavisinin, palpabl varikoseli olan infertil erkeklerde semen parametrelerini iyileştirdiği ve spontan gebeliği arttırdığı belirtilmiştir (6).

İnfertilitede erkek faktörü dışında kadın yaşı da önemlidir ve kadın fertilitesinin ilerleyen yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle; varikoselektomi operasyonu planlanan erkeklerde semen parametrelerindeki iyileşmenin öngörülebilmesi ve iyileşme süresinin belirlenmesi, kadın yaşı da göz önüne alındığında, diğer üremeye yardımcı tedavilere geçiş ve gebelik gelişme sürelerinin uzamasını engelleyecektir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) 2008'de, varikosel tedavisinin semen parametrelerindeki etkisini ve diğer üremeye yardımcı tedavilere (ÜYT) geçiş ihtiyacını değerlendirmek için en az 1 yıl beklenmesini önermiştir. Ancak, dernek 2014 yılında yayınlanan raporunda, iyileşme süresini 3-6 ay (1-2 spermatogenik döngü) olarak güncellemiştir (3).

Çalışmanın amacı, İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2005-2015 yılları arasında mikroskopik inguinal varikosektomi yapılan hastalarda semen parametrelerindeki iyileşme zamanı ve prediktif faktörlerinin belirlenmesidir.



II- GENEL BİLGİLER

A. Hasta Değerlendirilmesi ve Prediktif Faktörler

İnfertilitesi olan bir erkek hastanın değerlendirilmesi, dikkatli bir tıbbi ve üreme anamnezi, fizik muayene ve semen analizi içermelidir. Varikosel tanısı klinik muayene ile yapılır ve bir kılavuza göre skrotal Doppler ultrasonografi (RDUS) ile doğrulanmalıdır (6).

Varikosel tedavisinin gebelik sonuçları üzerine etkisini değerlendiren daha önce tartışılan çalışmalarla gösterildiği gibi, klinik olarak palpe edilebilen varikosellerin tedavisinin yararları kanıtlanmıştır. Subklinik varikoselin tedavisini destekleyen kesin kanıtlar bulunmamaktadır (7).

Semen kalitesi ile ilgili olarak, yalnızca sperm parametreleri etkilenmiş erkeklere varikoselektomi önerilmelidir (8).

Varikosel tedavisinden sonra semen parametrelerindeki değişiklikleri ve gebelik gelişimini predikte etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Varikosel derecesinin, varikoselektomi sonuçları üzerine etkileri konusunda tartışmalı çalışmalar mevcuttur. Daha büyük varikoseli olan hastalarda sperm konsantrasyonunda daha fazla düzelmenin gözlemlendiği çalışmalar mevcutken başka çalışmalarda varikosel derecesi ile semen parametrelerindeki iyileşme arasında ilişki gösterilememiştir (9-12). Bir başka çalışmada ise bağlanan damar sayısı, sperm konsantrasyonunda artış ile pozitif olarak ilişkili saptansa da, RDUS’de saptanan ven çapı ile semen parametrelerinde iyileşme arasında korelasyon saptanmamıştır (13, 14).

Pre operatif semen parametrelerinin, varikoselektomi sonrası semen parametrelerinde iyileşme, spontan veya üremeye yardımcı tedaviler ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (15). Paternal yaşın varikoselektomi sonuçları üzerindeki etkisi de araştırılmış ancak sperm parametrelerinde veya spontan gebelik oranlarında anlamlı fark olmadığını saptanmamıştır (16).

Son olarak, hasta seçiminde varikoselektomi başarısı için rapor edilen düşük preoperatif testosteron, düşük hacimli testis ve artmış FSH seviyeleri gibi negatif öngörücü faktörler de literatürde yer almaktadır (17). Ancak, kanıta dayalı zeminde, bu parametrelere dayalı hasta seçimi için net öneriler verilememektedir.

B. Varikoselektomi Teknikleri

Varikozel tedavisi için açık cerrahi (mikrocerrahi), laparoskopik, robotik ve perkütan radyolojik yaklaşımlar gibi çeşitli teknikler tanımlanmıştır.

Açık retro-peritoneal yüksek ligasyon, internal spermatic venin inguinal kanaldan çıkış düzeyinde tespit edildiği spina iliaca anterior superiorun medialinden bir insizyonla gerçekleştirilir. İnternal spermatic arter korunurken venlerin ligasyonu yapılır (18). Bu yaklaşımla external spermatic ve kremasterik damarlara erişilemez. Laparoskopik varikoselektomi, internal spermatic arter ve lenfatiklerin daha kolay tespit edilmesini sağlayan laparoskopik büyütme kullanılarak retroperitoneal olarak gerçekleştirilir. Ancak laparoskopik yaklaşımda eksternal spermatic ven görülememektedir (17). İnguinal varikoselektomide, spermatic korda, inguinal kanal üzerindeki bir insizyondan erişilir. Testiküler arter ve lenfatikler korunurken, hem internal hem de external spermatic venler tanımlanabilir ve bağlanabilir (19). Son olarak, inguinal veya subinguinal mikrocerrahi yaklaşımda, inguinal kanal üstünden veya external inguinal halkanın hemen altından bir kesi yapılır. Subinguinal yaklaşımda external oblik fasya açılmadığı için daha az post operatif ağrı görülür. Her iki yaklaşımda da spermatic kord mobilize edilir. Operasyon mikroskobu kullanılarak internal spermatic venin dalları tanımlanabilir ve eksternal kremasterik venler ile bağlanabilir. Vas deferens, testiküler arter ve lenfatikler korunur (17, 20).

Güncel kanıtlar, varikoselektomi teknikleri arasında mikrocerrahi varikoselektominin en etkili yöntem olduğunu göstermektedir. Mikrocerrahi varikoselektomi diğer tekniklere göre daha az komplikasyon ve daha düşük nüks oranlarına sahiptir. Ancak bu prosedür mikrocerrahi eğitimi gerektirir. Diğer çeşitli teknikler hala uygulanabilir seçenekler olarak görülse de rekürrens ve hidrosel oluşumu daha olasıdır (4). (Tablo 1)

Tablo 1. Varikozel onarım yöntemleri: teknikleri, etkileri ve komplikasyonları

Teknik	<u>Rekürrens riski</u>	<u>Hidrosel riski</u>	Nadiren bildirilen komplikasyonlar
<u>Açık retroperitoneal yüksek ligsayon</u>	%14.9	%8.2	Mevcut literatürde rapor edilmemiştir
<u>Laparoskopik cerrahi</u>	%4.3	%2.8	Literatürde <u>testiküler arter ve lenfatik damar hasarı</u> , <u>skrotal subkutan amfizem</u> , <u>inferior epigastrik arter hasarı</u> , <u>kanama</u> , <u>epididimit</u> , <u>şiddetli skrotal ağrı</u> , <u>yara yeri enfeksiyonu</u> , <u>pulmoner emboli</u> , <u>bağırsak hasarı</u> , <u>sinir hasarı</u> , <u>peritonit</u>
<u>İnguinal cerrahi</u>	%2.6	%7.3	Literatürde <u>dış oblik fasya insizyonu nedeniyle hematoma</u> , <u>yara yeri ayrılması</u> ve <u>postoperatif ağrı</u> bildirilmiştir.
<u>Mikrocerrahi inguinal veya subinguinal cerrahi</u>	%1	%0.4	Literatürde; <u>yara yeri enfeksiyonu</u> , <u>hematom</u> , <u>epididimal ağrı</u> , <u>ekimoz</u> ve <u>testiküler arter ve lenfatik damar hasarı</u> rapor edilmiştir.
<u>Embolizasyon</u>	%12.7	Teknik başarısızlık %13	Literatürde <u>tromboflebit</u> , <u>testiküler atrofi</u> , <u>hematom</u> , <u>enfeksiyon</u> , <u>kontrast madde alerjisi</u> , <u>venöz perforasyon</u> , <u>koil migrasyonu</u> , <u>yan ağrısı</u> bildirilmiştir.

Çayan ve Kadioğlu tarafından yapılan meta-analizde komplikasyonlar haricinde postoperatif doğal gebelik oranları da incelenmiş ve diğer tüm varikoselektomi tekniklerine (sırasıyla; 37.69%, 36.00%, 33.20% 30.07% ; yüksek ligasyon, inguinal varikoselektomi, embolizasyon ve laparoskopik yaklaşım ; P = 0.001) kıyasla mikrocerrahi varikoselektomiyi (41.97%) takiben gebelik oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (4). Ding ve ark. meta-analizinde ise, yüksek ligasyon, laparoskopik veya mikrocerrahi varikoselektominin gebelik oranları karşılaştırıldığında, mikrocerrahide oran yüksek ligasyondan daha yüksek ve laparoskopiyeye ise benzer saptanmıştır (OR mikrocerrahi vs yüksek ligasyon 1.63; 95% CI 1.19–2.23 ve OR mikrocerrahi vs laparoskopik 1.37; 95% CI 0.84–2.24). Ek olarak mikrocerrahi, varikozel nüksü (OR mikrocerrahi vs yüksek ligasyon 0.13; 95% CI 0.07–0.25 ve OR mikrocerrahi vs laparoskopik 0.12; 95% CI 0.06–0.32) ve postoperatif hidrosel insidansı (OR mikrocerrahi vs yüksek ligasyon 0.09; 95% CI 0.03–0.30 ve OR mikrocerrahi vs

laparoskopi 0.05; 95% CI 0.01–0.36) açısından hem yüksek ligasyon hem de laparoskopiye üstün bulunmuştur (21).

Wang ve ark. meta-analizlerinde varikozel tedavisinin farklı yöntemlerini (laparoskopik, retroperitoneal, açık inguinal ve subinguinal varikoselektomi, mikrocerrahi subinguinal ve inguinal varikoselektomi, perkütan venöz embolizasyon, Tauber antegrad skleroterapi, retrograd skleroterapi, tedavisiz takip) etkinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirmişlerdir. İnguinal ve subinguinal mikrocerrahi açık inguinal, laparoskopik varikoselektomi, gebelik oranları açısından, tedavisiz takibe göre önemli bir avantaj göstermiştir (OR sırasıyla; 3.48, 2.68, 2.92 ve 2.90). İnguinal mikrocerrahi, retroperitoneal açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, sperm konsantrasyonunda (MD: 10.60, 95% CI: 1.92–19.60) ve sperm motilitesinde (MD: 9.09, 95% CI: 4.88–13.30) iyileşme göstermiştir. Subinguinal ve inguinal mikrocerrahide rekürrens retroperitoneal açık cerrahiden daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla OR: 0.05, 0.06). Genel komplikasyon olasılığı, retroperitoneal açık varikoselektomi ile karşılaştırıldığında, inguinal mikrocerrahi için en düşük olduğu (OR = 0.07, % 95 CI: 0.02-0.19), bunu subinguinal mikrocerrahi izlediği görülmüştür (OR = 0.09, % 95 CI: 0.02-0.19). Sonuç olarak, inguinal ve subinguinal mikrovarikoselektominin düşük komplikasyon oranı ile sperm parametrelerinde anlamlı artışa neden olduğu ve en yüksek gebelik oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (22).

Bu bulgulara dayanarak, mikrocerrahi deneyim bulunuyorsa, mikrocerrahi varikoselektomi tercih edilmesi gereken yöntem olarak görünmektedir.

C. Varikozel Tedavisinin Semen Parametreleri ve Gebelik Üzerine Etkileri

Çok sayıda çalışma varikozel tedavisinin semen parametreleri, üreme hormonları, sperm fonksiyonları ve gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini incelemiştir (7).

Varikozel tedavisinden sonra semen parametrelerinde iyileşmenin standart bir tanımlaması yoktur. İyileşmenin cerrahi öncesi ve sonrası parametreler bağlamında yorumlanması gerekmektedir. Çoğu çalışmada varikozel tedavisinden sonra hastaların çoğunluğunda semen kalitesinin iyileştiğini bildirilmiştir (3).

ASRM kılavuzunda, varikozel tedavisi sonrası sperm konsantrasyonunda ortalama 12 milyon sperm/mL, motilitede ortalama %11 artış, sperm morfolojisi üzerinde ise değişken etkiler olduğu rapor edilmiştir (3).

Baazeem ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, varikoselektomi sonrası sperm konsantrasyonunda (12.32×10^6 sperm/ml; 95% CI 9.45–15.19, $P < 0.0001$), toplam motilitede (%10.86; 95% CI 7.07–14.65, $P < 0.0001$) ve progresif motilitede (%9.69; 95% CI 4.86–14.52, $P = 0.003$), sırasıyla 22, 17 ve beş prospektif çalışmaya dayalı olarak anlamlı artışlar saptanmıştır (23). Dahil edilen randomize ve randomize olmayan prospektif çalışmalarda, hasta özellikleri, tanı kriterleri ve tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar arasında heterojenite olması nedeniyle çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur. Agarwal ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan bir meta analize tek taraflı veya bilateral klinik varikoseli ve birden fazla etkilenmiş semen parametresi olan ~1.200 infertil erkek dahil edilmiştir (24). Bu meta-analiz varikozel tedavisinin semen parametreleri üzerine etkilerini değerlendirmiş ve inguinal mikrocerrahi varikoselektomi sonrası sperm konsantrasyonu (9.71×10^6 sperm/ml; 95% CI 7.34–12.08, $P < 0.00001$) ve motilitesinde (%9.92; 95% CI 4.90–14.95, $P = 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Morfoloji de mikrocerrahi cerrahisinden sonra anlamlı ölçüde iyileşmiştir (%3.16; 95% CI 0.72–5.60, $P = 0.01$).

Varikozel tedavisinin gebelik oranlarına etkisini inceleyen ve kılavuzların oluşturulmasında yer alan birkaç randomize kontrollü çalışma mevcuttur (5, 25, 26). Bu çalışmalara palpabl varikozel ve anormal semen parametreleri olan, eşinde kadın faktörü olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Madgar ve ark. çalışmasında varikozel tedavisini takiben fertilitede istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir. Bu randomize kontrollü çalışmada, tedavi edilen varikoseli olan infertil erkeklerde, spontan gebelik %60 oranında gözlemlenirken, tedavi edilmeyen grupta ise bu oran %10'dur. Tedavi edilmeyen gruptaki hastalara daha sonra varikoselektomi yapılmış ve %66'lık spontan gebelik oranı elde edilmiştir (İlk yılda %44 ve ikinci yılda %22) (25). Nieschlag ve ark. çalışmasında ise varikozel tedavisinden sonra gebelik oranında artış saptanmamasına rağmen, testis hacmi ve semen parametrelerinde tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı bir iyileşme saptanmıştır (26).

Abdel-Meguid ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, kontrol grubunda %13.9, tedavi grubunda ise %32.9 oranında spontan gebelik elde edilmiştir (OR 3.04; 95% CI 1.33–6.95) (5).

Varikozel tedavisi ve gebelik oranlarındaki mevcut verileri analiz etmek için Marmar ve ark. yaptığı meta-analizde, tedavi edilen grupta spontan gebelik oranı (% 33) tedavi edilmeyen

gruba göre (% 15.5) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve spontan gebeliğin hesaplanan OR değeri 2.87 saptanmıştır (27).

Güncel Cochrane derlemesinde varikoselektomi sonrası spontan gebelik oranlarında iyileşme bildirilmiştir (OR 1.47; 95% CI 1.05– 2.05). Toplu olarak, Cochrane derlemeleri, subklinik varikoselli ve/veya normal semen parametrelerine sahip erkeklerin ile dahil edilmeleri nedeniyle eleştirilmiştir ve sonuç olarak, bu erkeklerin dışında bir alt grup analizi en son versiyonda gerçekleştirilmiştir. Alt grup analizinde varikoselektominin gebelik oranlarına olumlu etkisi saptanmıştır (OR 2.39; 95% CI 1.56–3.66) (28).

Mevcut kanıtlar varikoselektominin gebelik sonuçları üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların hasta seçimi, varikoselektomi yöntemi ve rapor edilen sonuçlarla ilgili heterojenliği karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır. Buna ek olarak, birçok çalışma yetersiz bir şekilde tasarlanmış ve belli standartların altındadır. Bu nedenle çelişen sonuçları doğrulamak için homojen hasta popülasyonları ile yeterince güçlü, randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

D. Varikoselektomi ve Üremeye Yardımcı Tedavi

ÜYT'deki gelişmeler, özellikle kadın faktörünün postoperatif başarılı doğal gebelik veya intrauterin inseminasyon (IUI) şansını kısıtladığı eşlerde varikoselektominin uygulanmasının gerekip gerekmediğine dair sorulara yol açmıştır. Bu olgularda, in vitro fertilizasyon (İVF) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılsın ya da yapılmasın doğal gebelik elde etmek için varikozel tedavisinden daha uygun olabilir. Bununla birlikte, bazı eşlerin doğal bir gebelik elde etmede buldukları olası psikolojik faydaya ek olarak maliyet etkinliği analizlerinin çoğu varikoselektomi lehinedir (17).

Varikoselektomi sonrası, ciddi şekilde bozulmuş semen parametrelerdeki iyileşme ile eşlerin ÜYT için gerekli olan invazivlik seviyesinin azalmasına da izin verebilir. IVF-ICSI'yi gerektirecek ciddi oligospermik erkeklerde, IVF-ICSI yerine IUI için yeterli semen parametreleri sağlanabilir.

Varikoselektominin, varikoseli olan azospermik veya oligozoospermili erkeklerde hem sperm elde etme oranını (SRR) hem de gebelik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (29). Bu veriler, varikoselektominin ÜYT sonuçları üzerine potansiyel faydalarını değerlendiren bir

meta-analiz ile desteklenmiştir. Bu meta analiz, ICSI uygulanan, klinik varikoseli olan azospermik olmayan erkeklerin dahil olduğu dört retrospektif çalışmaya dayanmaktadır. ICSI'den önce varikosektomi yapılan erkeklerde, gebelik oranları (OR 1.59; 95% CI 1.19–2.12) ve canlı doğum oranları (OR 2.17; 95% CI 1.55– 3.06) ICSI'den önce varikosektomi olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (30). Azospermik hastalarda varikosektominin SRR üzerinde etkinliğini değerlendiren bir meta analizde, varikosektomi geçirmeyen NOA'lı (non-obstruktif azospermi) erkeklere göre varikosektomi uygulanan NOA'lı erkeklerde SRR arttığı saptanmıştır (OR 2.65; 95% CI 1.69–4.14; $P < 0.001$) (30). Bununla birlikte, NOA'lı erkeklerde varikosektominin kullanımına ilişkin nihai sonuçlar, gelecekte yapılacak randomize kontrollü çalışmalarla belirlenecektir.



III- MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada insan etiği yerel etik komitesinden etik onayı alınmıştır.

Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2005-2016 yılları arasında mikroskopik varikosektomi yapılan 18 yaş üstü 175 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda ayrıntılı bir özgeçmiş, fizik muayene, semen analizi, serum hormon değerleri ve skrotal Doppler ultrasonografi de dahil olmak üzere standart temel bir infertilite değerlendirmesi yapıldı.

Tüm olgularda demografik ve klinik veriler toplandı: Yaş, medeni durumu, evli ise eş yaşı ve infertilite süresi, varikozel derecesi, varikozel tarafı, testis hacimleri, endokrinolojik parametreler, pre operatif ve post operatif semen parametreleri, pampiniform pleksus ven çapları, operasyon sırasında bağlanan ven sayısı, gebelik/canlı doğum olup olmadığı ve varikosektomiden gebeliğe kadar olan süre.

Varikozel tanısı için fizik muayene ve RDUS incelemesi yapıldı. Skrotal muayenede tanımlanan varikozel, sıcak bir odada ayakta duran hastada, valsalva manevrası öncesinde ve sırasında grade 1 (Sadece valsalva manevrası sırasında palpe edilebilen), grade 2 (Valsalva manevrası olmadan palpe edilebilen) veya grade 3 (Palpasyona gerek kalmadan görülebilir) olarak sınıflandırıldı (31). Testis hacimleri Prader orkidometri ile ölçüldü. RDUS varikozel varlığını doğrulamak için kullanıldı. RDUS'da en az 3 mm çapında iki veya daha fazla variköz damarın varlığı ve valsalva manevrası sırasında 2 saniyeden fazla süren retrograd akım klinik varikozel olarak kabul edildi (32). Çift taraflı varikozel olgularında, varikozel derecesi ciddi taraf dokümanate edildi.

Semen analizleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 kriterlerine göre aynı androloji laboratuvarında yapıldı (33). Semen analizi için en az iki örnek, 2-4 hafta aralıklarla toplandı. Preoperatif ve postoperatif toplam hareketli sperm sayısı (TMSS) aşağıdaki formüle göre hesaplandı: $TMSS = \text{ejakulat hacmi (mL)} \times \text{mL'deki konsantrasyon} \times \text{motilite (\%)} (34)$. Varikosektomi öncesi iki veya daha fazla semen analizinin mevcut olduğu durumlarda operasyon tarihine en yakın iki semen analizi parametrelerinin ortalaması alındı ve bu değer final analizinde kullanıldı. Post operatif değerlendirmede 3., 6., 9. ve 12. aylarda seri semen analizi yapıldı.

Ek olarak, testiküler fonksiyonun yeterliliğini doğrulamak için, varikosektomi öncesi endokrinolojik değerlendirme olarak, 7:00 ile 11:00 arasında elde edilen kan örneğinde serum FSH ve total testosteron düzeyi ölçümleri yapıldı.

Evli olan hastaların eşleri kadın infertilite faktörleri açısından değerlendirildi ve eşinde eş zamanlı kadın infertilitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Palpabl varikoseli olan tüm erkeklere, daha önce Goldstein ve ark. tarafından tarif edilen ve kliniğimizde rutin olarak uygulanan inguinal yaklaşımla mikrocerrahi arter ve lenfatik koruyucu cerrahi teknikler kullanılarak varikosektomi uygulandı. Kısaca, inguinal insizyon yoluyla, testis dikkatli bir inceleme ve palpasyon için insizyon yerine getirildi ve iç halka yakınındaki peritoneal defleksiyon görülünceye kadar spermatik kord diseke edildi. Eksternal spermatik venler tanımlandı ve bağlandı ve testis skrotuma geri itildi. Cerrahi mikroskobu (Zeiss OPMI 6-SD) yardımıyla x8 optik büyütme ile iç ve dış spermatik fasyalar iç yapılara zarar vermeden mikro-makas ile longitudinal olarak açıldı. Vas deferens tanımlandı ve intakt bırakıldı. Arter ve lenfatik yapılar tanımlanarak korundu. Pampiniform pleksus venleri, periferik minör olanlar da dahil olmak üzere tüm damarlar, 4-0 ipek ile bağlanıp, kesildi (35).

Geçmiş operasyon raporlarından varikosektomi sırasında bağlanan ven sayısı verisi elde edildi. Çift taraflı varikosektomi olgularında, bağlanan ven sayısı daha fazla olan taraf dokumante edildi.

Sperm konsantrasyonu 5 milyonun altında olan hastalara karyotip analizi yapıldı ve Y gen delesyonu açısından değerlendirildi. Tüm hastaların karyotipi 46 XY saptanırken, hiç bir hastada Y kromozomu AZF bölgelerinde gen delesyonu saptanmadı.

Evli hastaların spontan veya üremeye yardımcı tedaviler (IVF,IUI) ile gebelik ve canlı doğum oranlarını saptamak için poliklinik takibi ve gerektiğinde telefon görüşmeleri planlandı. Varikosektomi operasyonu ile gebelik oluşma zamanı arasındaki süre belirlendi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri, palpabl varikosektomi ve/veya RDUS'da ven çapının >3 mm olması ve reflü saptanması, oligozoospermi ve/veya teratozoospermi ve/veya astenozoospermi

mevcudiyeti, evli hastalarda kadın faktörü olmaması ve en az 1 yıldır infertil olması iken, azospermik ve subklinik varikoselli hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Ek olarak hasta popülasyonu total motil sperm sayısı sayısı baz alınarak <5 milyon, 5-9 milyon, >9 milyon olmak üzere üç gruba ayrıldı. Daha sonra, bazal semen parametrelerinin, iyileşme zamanını etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için her gruptaki iyileşme zamanı hesaplandı.

İstatistiksel analizler, SPSS programıyla (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı ve <.05 olan p değerleri anlamlı kabul edildi. Farklı zaman noktaları arasındaki semen parametrelerinin karşılaştırmasında eşleştirilmiş 2-tailed t testi kullanıldı. 12. ayda total motil sperm sayısındaki anlamlı iyileşme, bazal değerlere göre %17.9 artış olarak hesaplandı (p <0.05). Hastalar 12. aydaki anlamlı değişim yüzdesinin (%17.9) üstünde ve altında olmasına göre kategorilendirildi. Bu kategorilendirme baz alınarak, değişkenlerin operasyon sırasındaki yaş, fizik muayenede saptanan varikosel derecesi, operasyon öncesi FSH, operasyon öncesi Testosteron, skrotal Doppler ultrasonografide saptanan en büyük ven çapı ve mikrocerrahi varikosektomi sırasında bağlanan ven sayısı olduğu çok değişkenli logistik regresyon analizi yapıldı.

IV- BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 175 hastanın yaş ortalaması 29.6 ± 5.9 (18-58), evli hastaların (n=124) eşlerinin yaş ortalaması ise 27.6 ± 4 (19-37) idi. Evli hastaların 112'si (%90) primer, 12'si (%10) sekonder infertil iken ortalama infertilite süresi $41,5 \pm 24,5$ ay (12-120) saptandı.

Tek taraflı varikoseli olan 139 hastanın 29'unda (%21) evre 1, 72'sinde (%52) evre 2, 38'inde (%27) evre 3 varikosel vardı. Bilateral varikoseli olan hastalarda, varikosel derecesi sırasıyla sağ tarafta 12 (%35), 21 (%58) ve 3 (%7) hastada, sol tarafta 4 (%10), 22 (%62) ve 10 (%28) hastada, evre 1, 2 ve 3 idi. Ortalama testis hacmi sırasıyla sağ ve solda 18.1 ± 4.3 cc (6-25), 17 ± 4.1 cc (6-25) saptandı.

Pre operatif ortalama FSH ve testosteron seviyesi sırasıyla 5 ± 3.2 (1.4-26) nIU / mL ve 4.5 ± 1.7 (1.3-10) ng / mL iken pre operatif RDUS ile ven çapları sağ ve solda sırasıyla 3.8 ± 1.1 mm (2.6-7) , 3.8 ± 0.8 mm (2.7- 8) ve reflü saptandı.

Varikoselektomi sırasında sol tarafta ortalama 4.3 ± 1.6 (2-11), sağda 4.1 ± 1.6 (1-8) ven bağlandı.

Tablo 2, bu çalışmaya dahil edilen 175 hastanın temel özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	
Yaş (yıl)	29.6 ± 5.9 (18-58)
Medeni durum (n)	
Bekar	51
Evli	124
Eş yaşı (yıl)	27.6 ± 4 (19-37)
İnfertilite süresi (ay)	41,5 ± 24,5 (12-120)
Varikosel tarafı (n)	
Unilateral	139
Bilateral	36
Varikosel derecesi	
Sağ	
I	n=12 (%35)
II	n=21 (%58)
III	n=3 (%7)
Sol	
I	n=37 (%21)
II	n=91 (%52)
III	n=47 (%27)
Testis hacmi (cc)	
Sağ	18.1 ± 4.3 (6-25)
Sol	17 ± 4.1 (6-25)
FSH (IU/L)	5 ± 3.2 (1.4-26)
Testosteron (ng/mL)	4.5 ± 1.7 (1.3-10)
Doppler US'de en geniş ven çapı (mm)	
Sağ	3.8 ± 1.1 (2.6-7)
Sol	3.8 ± 0.8 (2.7- 8)
Varikosektomi sırasında bağlanan ven sayısı (n)	
Sağ	4.1 ± 1.6 (1-8)
Sol	4.3 ± 1.6 (2-11)

Tablo 3'te, varikosektomiden önce ve 3, 6, 9 ve 12 ay sonra yapılan semen analizlerinin bulguları mevcuttur. Semen hacmi, sperm konsantrasyonu ve sperm morfoloji yüzdesinde varikosektomi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı. Total motil sperm sayısında operasyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında operasyon sonrası 3., 6., 9. ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı artış saptandı. Ancak 3. ay total motil sperm sayısı 6., 9., ve 12. ay karşılaştırıldığında 6. ve 9. ayda anlamlı fark saptanmazken 12. ayda anlamlı artış saptandı. Sperm motilitesinde varikosektomi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında operasyon sonrası 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmazken 6., 9. ve 12. ayda anlamlı iyileşme saptandı. Bununla birlikte 6. aydan sonra sperm motilitesinde anlamlı iyileşme saptanmadı.

Tablo 3. Semen parametrelerindeki değişimler

	Semen analizinin cerrahi sonrası zamana bağlı değişimi					P değerleri								
Parametreler	Pre op	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	Pre op vs 3. ay	Pre op vs 6. ay	Pre op vs 9.ay	Pre op vs 12. ay	3 vs 6. ay	3 vs 9. ay	3 vs 12. ay	6 vs 9. ay	6 vs 12. ay
Semen hacmi (mL)	3.76 ± 1.47	3.92 ± 1.68	3.88 ± 1.67	3.81 ± 1.46	3.76 ± 1.61	.230	.229	.062	.619	--	--	--	--	--
Sperm konsantrasyonu (milyon/mL)	13.3 ± 13	14.7 ± 18.7	13.2 ± 12.8	16.4 ± 16.2	16.3 ± 21.2	.246	.366	.139	.263	--	--	--	--	--
Sperm motilitesi (%)	27.6 ± 14.6	29.8 ± 16.2	29.8 ± 18.5	31.5 ± 17.3	30.1 ± 18.9	.105	.036	.050	.005	--	--	--	.496	.958
Normal morfoloji (%)	1.8 ± 3.6	1.2 ± 1.9	1.2 ± 1.5	1.4 ± 2.0	1.1 ± 1.2	.080	.110	.255	.246	--	--	--	--	--
Total motil sperm sayısı (milyon)	11.8 ± 12.3	15 ± 19.6	13.5 ± 15.1	17.2 ± 19	19 ± 29	.017	.010	.002	.002	.468	.059	0.046	--	--

Başlangıç TMSS değerlerine göre 175 hasta, <5 milyon (n=65), 5-9 milyon (n=33), >9 milyon (n=77) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Başlangıç TMSS değeri <5 milyon olan grupta operasyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında, TMSS'de post operatif 3, 6, 9 ve 12. ayda anlamlı artış saptandı (sırasıyla; P = 0.011, P = 0.004, P = 0.039 ve P = 0.018). Ancak 3. ay TMSS ile 6, 9 ve 12. ay karşılaştırıldığında, 3. aydan sonra anlamlı artış saptanmamıştır. Başlangıç TMSS değeri 5-9 milyon olan grupta, 6 ve 9. ayda anlamlı artış saptanırken, 6 ve 9. ay değerler kendi arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç değeri >9 milyon olan grupta ise pre operatif değerler ile karşılaştırıldığında sadece 12. ayda anlamlı TMSS'de anlamlı artış saptanmıştır. (Tablo 4)

Tablo 4. Başlangıç değerine göre total motil sperm sayısındaki değişimler

	Total motil sperm sayısının cerrahi sonrası zamana bağlı değişimi					P değerleri							
Bazal Total Motil Sperm Sayısı (milyon)	Pre op	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	Pre op vs 3. ay	Pre op vs 6. ay	Pre op vs 9. ay	Pre op vs 12. ay	3 vs 6. ay	3 vs 9. ay	3 vs 12. ay	6 vs 9. ay
<5 milyon (n=65)	2.2±1.5	4.6±7	5.6±8.5	7.1±12.9	8.6±18.5	.011	.004	.039	.018	.224	.454	.241	--
5-9 milyon (n=33)	6.9±1.2	10.0±10.0	11.7±9.2	11.8±8.2	8.3±8.8	.137	.010	.013	.421	.168	.395	--	.600
>9 milyon (n=77)	21.3±12.4	25.2±23.6	22.0±18.1	27.0±21.5	32.4±37.1	.152	.566	.068	.026	--	--	--	--

Başlangıç TMSS <5 milyon olan grupta, varikosektomi sonrası hastaların %17'si 5-9 milyon, %26'sı >9 milyon TMSS düzeyine ulaştı. Başlangıç TMSS 5-9 milyon olan grupta ise hastaların %36'sı >9 milyon TMSS düzeyine ulaştı.

Çok değişkenli analizde 12. ayda TMSS'de yüzde %17.9 gelişimi değişkenlerin hiç biri (Operasyon sırasındaki yaş, p: 0.242 ; fizik muayenede saptanan varikozel derecesi, p: 0.545, operasyon öncesi FSH, p: 0.079 ; operasyon öncesi Testosteron, p: 0.507 ; skrotal Doppler ultrasonografide saptanan en büyük ven çapı, p: 0.687 ve mikrocerrahi varikosektomi sırasında bağlanan ven sayısı, p: 0.291) predikte edemedi.

Evli 124 hastadan, 103'ünün (%83) gebelik, canlı doğum ve üremeye yardımcı tedavi kullanılıp kullanılmadığı verilerine ulaşıldı. Gebelik, post operatif ortalama 25.6 ± 18.5 (3-96) aylık süre sonunda eşlerin 50'sinde (% 48.6) sağlanırken, 38'inde (%36.8) canlı doğum gerçekleşti. Eşlerin %32'sinde ortalama 18.1 ± 11.8 (3-48) ayda spontan gebelik gerçekleşti. Eşlerin %3'ünde IUI, %14'ünde IVF/ICSI ile, sırasıyla ortalama 37.1 ± 19.5 (14-73) ay ve 38.2 ± 21.4 (17-96) ayda gebelik gelişti.

Başlangıç TMSS değerlerine göre hastalar, <5 milyon (n=40), 5-9 milyon (n=19), >9 milyon (n=44) olmak üzere üç gruba ayrıldığında, başlangıç TMSS değeri <5 milyon olan grupta, %50 oranında gebelik saptandı. Gebeliklerin %30'u spontan, %5'i IUI ve %15'i ise ICSI ile gerçekleşti. Başlangıç TMSS değeri 5-9 milyon olan grupta, %47 oranında gebelik saptandı. Gebeliklerin %37'si spontan, %5'i IUI ve %5'i ise ICSI ile gerçekleşti. Başlangıç TMSS değeri >9 milyon olan grupta, %48 oranında gebelik saptandı. Gebeliklerin %23'ü spontan, %20'si IUI ve %5'i ise ICSI ile gerçekleşti.

V- TARTIŞMA

Mevcut kanıtlar varikozel tedavisinin, semen parametrelerinde ve kalitesinde iyileşme, spontan gebelik oranlarındaki artış ve ÜYT sonuçlarındaki iyileşme ile erkek üremesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (5, 24, 27, 36). Varikozel tedavisi ile semen kalitesinin iyileştirilmesi, eşlerin ÜYT için gerekli olan invazivlik seviyesinin azalmasına da izin verebilir (37). Toplu olarak, bu bulgular minimal morbiditeye sahip düşük riskli bir prosedür olan varikozel tedavisinin, semen parametrelerinin iyileşmesinin ötesinde, çeşitli faydalara da sahip olduğunu göstermektedir.

İnfertilitede erkek faktörü dışında, kadın faktörü ve buna paralel olarak kadın yaşı da önemlidir. Kadın fertilitésinin ilerleyen yaşla birlikte azalması nedeniyle, semen parametrelerinin iyileşmesi için varikozel tedavisinden sonra gerekli süre, infertil eşler için klinik uygulamada yaygın bir endişedir. Bu nedenle, bazı eşler infertilite tedavisine IUI veya IVF ile devam etmeyi tercih ederler ve bu da varikozel tedavisinin muhtemel faydalarını kaçırmalarına neden olabilir. Varikosektomi planlanan erkeklerde semen parametrelerindeki iyileşmenin öngörülebilmesi ve iyileşme süresinin belirlenmesi, kadın yaşı da göz önüne alındığında, diğer üremeye yardımcı tedavilere geçiş ve gebelik sürelerinin uzamasını engelleyecektir. Böylece, varikozel tedavisi sonrası hala ÜYT ihtiyacı olan hastalar gereksiz gecikme olmaksızın tedavilerine devam edebilecek ve varikozel tedavisinin potansiyel faydalarından yararlanabilecektir.

Meta-analizlerde, varikosektomi sonrası sperm konsantrasyonu ($9.7 - 12.32 \times 10^6$ sperm/ml, $P < 0.0001$), motilite (%9.69 - 11.7, $P = 0.003$) ve morfolojide (%3.16, $P = 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır (23, 24). Bu çalışmada ise sperm konsantrasyonu (3.1×10^6 sperm/ml, $P = 0.139$) ve morfolojide (%0.4, $P = 0.11$) anlamlı iyileşme görülmezken, motilite (%3.9, $P = 0.05$) ve TMSS'de (7.2×10^6 , $P = 0.002$) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Literatürde semen parametrelerinin zamana bağlı değişimini inceleyen iki çalışma mevcuttur (38, 39). Bakri ve ark. retrospektif çalışmasında, 100 hastada varikozel tedavisi sonrası 3 ve 6. aylarda, Fukuda ve ark. ise prospektif gözlemsel çalışmasında, 71 hastada varikozel tedavisi sonrası 3 ve 12. aylarda, ameliyat öncesine kıyasla sperm

konsantrasyonu ve TMSS’de anlamlı artış saptamışlardır. Her iki çalışmada da iyileşme 3 ayda gerçekleşmiştir ve 3 ay veya daha uzun bir süre beklendiğinde, semen parametrelerinde ek gelişme görülmemiştir.

Al Bakri ve ark. çalışmasında varikozel tedavisinden 3 ve 6 ay sonra motilite anlamlı artış saptanmamıştır. Fukuda ve ark. çalışmasında ise varikozel tedavisi sonrası 3 ve 12. ayda motilitede anlamlı artış saptarken, 3. ay ile 12. ay arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bu nedenle motilitede 3. aydan sonra anlamlı iyileşme olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada sperm motilitesinde varikoselektomi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında operasyon sonrası 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmazken 6., 9. ve 12. ayda anlamlı iyileşme saptandı. Bununla birlikte 6. ay, 9 ve 12. aydaki değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgular motilitenin 6. ayda iyileştiği, 6. aydan daha fazla bekleminin daha fazla düzelmeye sonuçlanamayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada TMSS’de operasyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında operasyon sonrası 3., 6., 9. ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı artış saptandı. Ancak 3. ay total motil sperm sayısı 6., 9., ve 12. ay karşılaştırıldığında 6. ve 9. ayda anlamlı fark saptanmazken literatürdeki iki çalışmanın aksine 12. ayda anlamlı artış saptandı (38, 39). Bu bulgular ışığında varikozel tedavisi sonrası TMSS’de iyileşmenin 12. aya kadar beklenmesi gerektiğini düşündürdü.

Semen parametrelerinde zamana bağlı değişikliklerin semen parametrelerinin bazal özelliklerinden etkilenip etkilenmediği merak konusudur. Bu nedenle başlangıç TMSS değerlerine göre hastalar, <5 milyon, 5-9 milyon, >9 milyon olmak üzere üç gruba ayrıldığında, subgruplar arasında iyileşme zamanı açısından anlamlı farklılıklar saptandı. Başlangıç TMSS değeri <5 milyon olan grupta, 3. aydan sonra anlamlı iyileşme saptanmadı. Başlangıç TMSS değeri 5-9 milyon olan grupta, 6. ayda anlamlı iyileşme görüldü ancak 6. aydan sonra anlamlı iyileşme saptanmadı. Başlangıç değeri >9 milyon olan grupta ise sadece 12. ayda TMSS’de anlamlı artış saptandı.

Fukuda ve ark. hastaları, varikozel tedavisi öncesi başlangıç TMSS düzeylerine göre <3 milyon, 3-9 milyon ve >9 milyon, Al-Bakri ve ark. ise <5 milyon, 5-9 milyon ve >9 milyon olmak üzere 3 gruba ayırmıştır. Bu 3 grupta semen parametrelerindeki zamana

bağlı değişiklikler, her iki çalışmanın genel hasta popülasyonuna benzer olup, 3. aydan sonra anlamlı iyileşme görülmemiştir.

Literatürdeki iki çalışmadaki bulgular, semen parametrelerindeki düzelmenin varikozel tedavisinden 3 ay sonra ortaya çıkabileceğini ve daha fazla bekleminin daha fazla düzelmeye sonuçlanamayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu çalışmada genel hasta popülasyonunda 12. ayda anlamlı iyileşme saptanması nedeniyle Al-Bakri ve Fukuda'nın bulguları teyit edilememekte iken, hastalar bazal TMSS değerlerine göre subgruplara ayrıldığında, başlangıç TMSS <5 milyon olan grupta benzer bulgular saptandı.

Subgruplar arasında iyileşme zamanı açısından farklılıklar görülmüştür. Başlangıç değeri daha düşük hastaların daha erken iyileştiği saptanmıştır. Bu nedenle cerrahi etkinliğin değerlendirilmesi ve üremeye yardımcı tedavilere geçişte, başlangıç semen parametreleri göz önünde bulundurulabilir.

Bu çalışmada, çok değişkenli analizde 12. ayda TMSS'deki iyileşme, operasyon sırasındaki yaş, fizik muayenede saptanan varikozel derecesi, operasyon öncesi FSH ve testosteron, skrotal Doppler ultrasonografide saptanan en büyük ven çapı ve mikrocerrahi varikosektomi sırasında bağlanan ven sayısı ile predikte edilemedi.

Varikosektominin nihai hedef gebelik gerçekleşmesidir. Genel olarak, mevcut kanıtlar varikosektominin gebelik sonuçları üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu desteklemektedir. Güncel Cochrane derlemesinde varikosektominin gebelik oranlarına olumlu etkisi saptanmıştır (OR 2.39; 95% CI 1.56–3.66) (8). Çayan ve Kadioğlu meta-analizlerinde mikroskopik varikosektomi sonrası gebelik oranını %41 saptamışlardır (4). Diğer bir meta-analizde, cerrahi tedavi uygulanan erkeklerde gebelik oranı %33, tedavi edilmeyen grupta ise %15.5 olarak bildirilmiştir (OR of 2.87 95% CI 1.33–6.20). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak eşlerin %48.6'sında gebelik sağlanırken, %36.8'inde canlı doğum gerçekleşmiştir.

Yardımlı üreme teknolojisindeki ilerlemeler, varikozel tedavisinin ek değerini sorgulatmıştır. Ancak, çeşitli çalışmalarda varikosektominin, varikozeli olan azospermik veya oligozoospermili erkeklerde hem sperm elde etme hem de gebelik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (34). Bu veriler, varikosektominin ÜYT sonuçları üzerine

potansiyel faydalarını değerlendiren bir meta-analiz ile desteklenmiştir. ICSI'den önce varikosektomi yapılan erkeklerde, gebelik oranları (OR 1.59; 95% CI 1.19–2.12) ve canlı doğum oranları (OR 2.17; 95% CI 1.55– 3.06) ICSI'den önce varikosektomi olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte, bazı eşlerin doğal bir gebelik elde etmede buldukları olası psikolojik faydaya ek olarak maliyet etkinliği analizlerinin çoğu varikosektomi lehinedir (17, 29, 30). Bu çalışmada, eşlerin %32'sinde spontan, %17'sinde varikosektomi sonrası ÜYT ile gebelik sağlanmıştır.

Başlangıç TMSS <5 milyon olan erkekte, varikozel onarımından sonra %43'ünde orta derecede düşük TMSS'ye (5-9 milyon) veya normal TMSS'ye (>9 milyon) iyileşmesi olmuştur. Başlangıçta muhtemelen ICSI'ye ihtiyaç duyan bu erkeklerin çoğu potansiyel olarak daha az invaziv seçeneklerden (IUI gibi) faydalanabilir. Özellikle <5 milyon grubundaki hastalarda erken dönem varikosektominin etkinliğinin değerlendirilebilmesi nedeniyle, IVF/ICSI planlanacak kişilerin bekleme süresini azaltır.

VI- VARILAN SONUÇLAR

Bu çalışmada, varikosektomi sonrası genel semen parametrelerinde iyileşmenin 12. aya kadar devam ettiği, başlangıç TMSS <5 milyon olan grupta, 3. aydan sonra anlamlı iyileşme saptanmadığı, başlangıç TMSS değeri 5-9 milyon olan grupta, 6. ayda anlamlı iyileşme görüldüğü ancak 6. aydan sonra anlamlı iyileşme gözlemlenmediği, başlangıç değeri >9 milyon olan grupta ise, sadece 12. ayda TMSS’de anlamlı artış saptandığı tespit edildi.

Operasyon sırasındaki yaş, fizik muayenede saptanan varikozel derecesi, operasyon öncesi FSH ve testosteron, skrotal Doppler ultrasonografide saptanan en büyük ven çapı ve mikrocerrahi varikosektomi sırasında bağlanan ven sayısı semen parametrelerindeki iyileşme zamanını öngörmeye belirleyici olarak saptanmadı.

Sonuç olarak, bazal semen parametrelerine göre hastalar gruplandırıldığında, varikozel tedavisini takiben farklı zamanlarda iyileşme görülebilir. Varikosektomi için olası adaylarda semen parametrelerindeki zamana bağlı değişiklikler göz önünde bulundurularak tedavi stratejilerinin belirlenmesi önemlidir. Özellikle, ÜYT adayı olan başlangıç TMSS <5 milyon ve 5-9 milyon olan grupta, varikosektominin sırasıyla 3. ve 6. ayda etkisinin gözlemlenmesi, infertilite tedavisi için diğer yaklaşımların gecikmesini ve hastaların varikozel tedavisinin muhtemel faydalarını kaçırmalarını önleyebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Clarke BG. Incidence of varicocele in normal men and among men of different ages. JAMA. 1966;198(10):1121-2.
2. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. Hum Reprod Update. 2001;7(5):473-81.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive M, Society for Male R, Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2014;102(6):1556-60.
4. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. J Androl. 2009;30(1):33-40.
5. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. Eur Urol. 2011;59(3):455-61.
6. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU guidelines on male infertility. Eur Urol. 2018;48(5):703-11.
7. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. Lancet. 1998;352(9135):1172-7.
8. Kroese AC, de Lange NM, Collins J, Evers JL. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD000479.
9. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril. 2002;77(5):873-82.
10. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. Fertil Steril. 1970;21(8):606-9.
11. Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. J Urol. 1993;149(4):769-71.
12. Takahara M, Ichikawa T, Shiseki Y, Nakamura T, Shimazaki J. Relationship between grade of varicocele and the response to varicocelectomy. Int J Urol. 1996;3(4):282-5.
13. Shindel AW, Yan Y, Naughton CK. Does the number and size of veins ligated at left-sided microsurgical subinguinal varicocelectomy affect semen analysis outcomes? Urology. 2007;69(6):1176-80.
14. Chen SS, Chen LK. Predictive factors of successful varicocelectomy in infertile patients. Urol Int. 2011;86(3):320-4.

15. Samplaski MK, Yu C, Kattan MW, Lo KC, Grober ED, Zini A, et al. Nomograms for predicting changes in semen parameters in infertile men after varicocele repair. *Fertil Steril*. 2014;102(1):68-74.
16. Resorlu B, Kara C, Sahin E, Unsal A. The significance of age on success of surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(2):351-6.
17. Agarwal A, Esteves SC. Varicocele and male infertility: current concepts and future perspectives. *Asian J Androl*. 2016;18(2):161-2.
18. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol*. 1949;61(3):604-7.
19. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg*. 1960;34:742-55.
20. Masson P, Brannigan RE. The varicocele. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1):129-44.
21. Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2012;110(10):1536-42.
22. Wang J, Xia SJ, Liu ZH, Tao L, Ge JF, Xu CM, et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2015;17(1):74-80.
23. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011;60(4):796-808.
24. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*. 2007;70(3):532-8.
25. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril*. 1995;63(1):120-4.
26. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod*. 1998;13(8):2147-50.
27. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;88(3):639-48.
28. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD000479.

29. Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, Crowell K, Coward RM. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1338-43.
30. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016;18(2):246-53.
31. Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril*. 1993;59(3):613-6.
32. Lorenc T, Krupniewski L, Palczewski P, Golebiowski M. The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele. *J Ultrason*. 2016;16(67):359-70.
33. Lu JC, Huang YF, Lu NQ. [WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: its applicability to andrology laboratories in China]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2010;16(10):867-71.
34. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioglu A, Tellaloglu S. Can varicolectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol*. 2002;167(4):1749-52.
35. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicolectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*. 1992;148(6):1808-11.
36. Zorba UO, Sanli OM, Tezer M, Erdemir F, Shavakhabov S, Kadioglu A. Effect of infertility duration on postvaricolectomy sperm counts and pregnancy rates. *Urology*. 2009;73(4):767-71.
37. Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gurgan T, Ergen A. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *J Urol*. 2009;182(4):1500-5.
38. Al Bakri A, Lo K, Grober E, Cassidy D, Cardoso JP, Jarvi K. Time for improvement in semen parameters after varicolectomy. *J Urol*. 2012;187(1):227-31.
39. Fukuda T, Miyake H, Enatsu N, Matsushita K, Fujisawa M. Assessment of Time-dependent Changes in Semen Parameters in Infertile Men After Microsurgical Varicolectomy. *Urology*. 2015;86(1):48-51.