

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Pero Bokarica

**Značaj preoperativnih vrijednosti
koncentracije spermija i ukupnog
broja progresivno pokretnih spermija u
procjeni uspješnosti varikocelktomije**

DISERTACIJA



Zagreb, 2010.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Pero Bokarica

**Značaj preoperativnih vrijednosti
koncentracije spermija i ukupnog
broja progresivno pokretnih spermija u
procjeni uspješnosti varikocelektomije**

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Zavodu za urologiju Opće bolnice Sveti Duh i u Laboratoriju za humanu reprodukciju Klinike za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Sveti Duh.

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Ivan Gilja

Zahvaljujem:

- Mentoru, prof. dr. sc. Ivanu Gilji na pomoći i savjetima tijekom izrade ovog rada
- Doc. dr. sc. Zdenku Sonickom na pomoći pri izradi statističke analize podataka
- Svojoj obitelji na neizmjernoj podršci

Dubravki, Luki i Stipi

SADRŽAJ

Str.

1. UVOD	8
1. 1 Varikocela	8
1. 2 Povijesne napomene	8
1. 3 Epidemiologija varikocela	9
1. 4 Patogeneza varikocela	9
1. 5 Klinička slika varikocela	14
1. 6 Dijagnostika varikocela	16
1. 6. 1 Anamneza	16
1. 6. 2 Fizikalni pregled	16
1. 6. 3 Laboratorijska dijagnostika (analiza sjemena)	17
1. 6. 4 Ultrazvuk skrotuma	23
1. 6. 5 Venografija vene spermatike	25
1. 7 Liječenje varikocela	26
1. 7. 1 Današnje indikacije za liječenje varikocela	26
1. 7. 2 Kirurško liječenje varikocela	27
1. 7. 2. a Retroperitonealna varikocelektomija (Palomo)	29
1. 7. 2. b Ingvinalna varikocelektomija (Ivanissevich)	31
1. 7. 2. c Subingvinalna varikocelektomija (Marmar)	33
1. 7. 2 d Laparoscopska varikocelektomija	35
1.7.3 Perkutana embolizacija	37

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	39
3. ISPITANICI I METODE	40
3.1 Ispitanici	40
3.2 Metode	43
3. 2. 1 Kliničke metode	43
3. 2. 2 Laboratorijske metode	44
3. 2. 3 Statističke metode	48
4. REZULTATI	50
4.1 Analiza kvantitativnih obilježja preoperativnih i postoperativnih spermiograma	52
4. 2 Analiza promjene kvantitativnih obilježja spermiograma prema preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija	53
4. 3 Analiza promjene kvantitativnih obilježja spermiograma prema preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija	56
4. 4 Analiza promjene kvantitativnih obilježja spermiograma prema preoperativnim vrijednostima kombinacija ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i koncentracije spermija	59
4. 5 Analiza promjene kvantitativnih obilježja spermiograma prema graničnoj dobi u vrijeme operacije	65

5. RASPRAVA	68
6. ZAKLJUČCI	82
7. SAŽETAK	84
8. SUMMARY	86
9. POPIS CITIRANE LITERATURE	88
10. ŽIVOTOPIS	101

1 UVOD

1.1 VARIKOCELA

Varikocela predstavlja dilatirani pampiniformni venozni splet koji okružuje testis.

Većina androloških udžbenika prepoznaje varikocelu kao uzrok muške neplodnosti. U velikoj studiji Svjetske Zdravstvene Organizacije provedenoj u 34 centra iz 24 zemlje zaključeno je da je varikocela jasno povezana s oštećenjem funkcije testisa i neplodnošću (1). Varikocela se povezuje sa smanjenjem volumena testisa, smanjenjem broja i abnormalnom pokretljivošću spermija (1).

1.2 POVIJESNE NAPOMENE

Na važnost varikokele ukazao je još Celsius u prvom stoljeću uvidjevši da su naglašene skrotalne vene povezane s atrofijom testisa. Renesansni kirurg Ambroise Paré opisuje vaskulkarni problem skrotuma kao posljedicu melankolične krvi. 1856. godine Curling objavljuje da testis gubi na sekretornoj snazi kod prisutnosti varikokele, a krajem 19. stoljeća britanski kirurg Barfield

ukazuje na vezu između neplodnosti i varikokele. 1889. godine Bennet izvodi obostranu varikokelektomiju s posljedičnim poboljšanjem kvalitete sjemena. 1929. godine Macomber i Sanders prikazuju pacijenta koji je postao plodan nakon učinjene varikokelektomije. 50-tih godina prošlog stoljeća varikokelektomija provedena ligiranjem spermatične vene postaje najčešća operacija za liječenje muške neplodnosti, a 80-tih godina u praksu se uvodi embolizacija i sklerozacija spermatične vene.

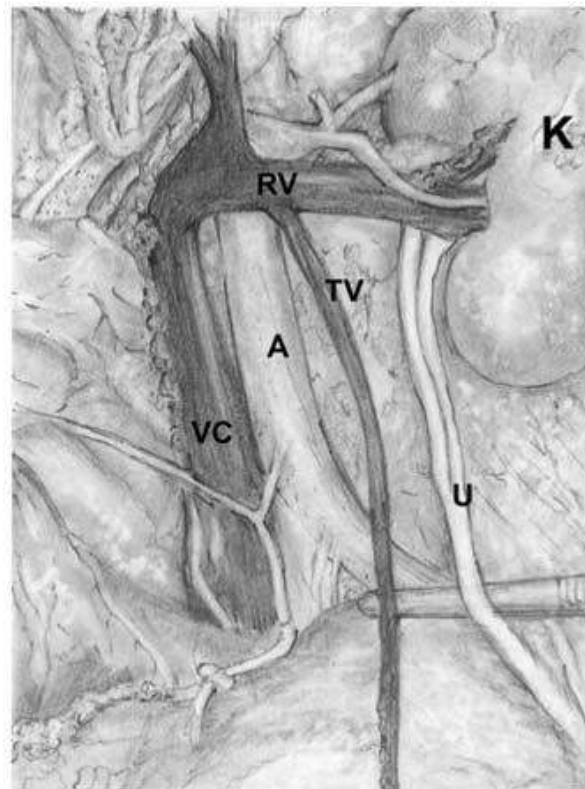
1.3 EPIDEMIOLOGIJA VARIKOCELE

Prevalencija varikokele kreće se između 12-15% u općoj populaciji i 25-40% kod muškaraca s abnormalnim spermogramom. Kod muškaraca sa sekundarnom neplodnošću varikocela je nađena čak u 80% slučajeva (1-5).

1.4 PATOGENEZA VARIKOCELE

Oko 90% varikocela je locirano u lijevom hemiskrotumu. Desnostrane varikokele su rijetke i uglavnom se nalaze kod prisutnosti obostranih promjena koje se vide u približno 10% ispitanika (6,7). Razlike u venskoj drenaži na lijevoj i desnoj strani mogu biti uzrok za ovakvu lijevostranu dominaciju. Lijeva se testikularna vena ulijeva pod pravim kutom u lijevu bubrežnu venu dok se

desna testikularna vena ulijeva direktno u donju šuplju venu. Štoviše, utok lijeve spermatične vene ima 8-10 cm viši položaj unutar tijela u odnosu na desnu spermatičnu venu što posljedično uzrokuje veći tlak u lijevoj nego u desnoj spermatičnoj veni.



Slika 1. Utok lijeve spermatične vene u lijevu bubrežnu venu

Varikocela prema nastanku možemo podijeliti na primarne i sekundarne.

Češće su primarne varikocela. Kao mogući uzroci navode se nedostatak venskih valvula. Ove valvule sprječavaju retrogradni protok krvi. Nedostatak ili neadekvatna funkcija navedenih valvula dovodi povećanja tlaka u spermatičnoj

veni i posljedično nastaje varikocela. Ova pojava se češće vidi na lijevoj testikularnoj veni. Opisan je i fenomen pritiska lijeve renalne vene između abdominalne aorte i gornje mezenterične arterije što posljedično retrogradno povećava intravenski tlak, a nazvan je „fenomen drobilice lješnjaka“ (8-11). Ovaj mogući uzrok nastanka varikocele objavio je Belgijanac De Schraper 1972. godine (12). Sekundarne varikocele nastaju kao posljedica venske kompresije zdjeličnim ili retroperitonealnim procesima (13). Kao najvažnije uzroke sekundarne varikocele treba spomenuti:

1. Rak bubrega s posljedičnom opstrukcijom bubrežne vene
2. Retroperitonealni tumori
3. Retroperitonealna fibroza
4. Ciroza jetre s posljedičnom portalnom hipertenzijom
5. Tumori zdjelice

Pokušalo se dovesti u uzročnu vezu tjelesnu težinu i visinu sa varikocelom. Tako su neke studije pronašle veću prevalenciju varikocele kod adolescenata s većom tjelesnom težinom i visinom (14,15). Međutim, Handel u svojoj studiji iz 2006. godine pokazuje da je prevalencija varikocele manja kod osoba s većim indeksom tjelesne težine (16).

Postoje brojne teorije koje pokušavaju rasvijetliti mehanizme kojima varikocela uzrokuje disfunkciju testisa. Najvažnije među njima su:

- Povećanje testikularne temperature zahvaljujući venskoj stazi unutar skrotuma. Zbog povećane intratestikularne temperature dolazi do smanjivanja razine unutarstaničnog glikogena sa rezultirajućim oštećenjem testisa (17). Osim toga, smatra se da povišena temperatura vodi i u alteraciju sinteze DNA unutar testisa (18).
- Oštećenje tkiva testisa uzrokovano refluxom metabolita iz bubrega i nadbubrežne žlijezde
- Oksidativni stres zbog stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva. Recentne studije iz ovog područja ukazuju na povezanost razine reaktivnih kisikovih spojeva unutar sjemene tekućine i varikocela (19-21).
- Kompromitirana hormonalna funkcija i parakrini imbalance unutar testisa što rezultira oštećenjem spermatogeneze (6,22). Međutim nije zabilježena značajnija promjena serumskih vrijednosti FSH, LH i testosterona kod bolesnika s varikocelom (23,24).

- Povećanje apoptoze unutar tkiva testisa (25).
- Povećana ekspresija akvaporinskih receptora na membranama endotelialnih stanica venula, kod bolesnika s varikocelom, što može sugerirati da testis pokušava riješiti neravnotežu tekućina unutar tubularnog i intersticijskog prostora (26).
- Smanjenje E-kadherina i alfa-katenina u prostoru između susjednih Sertolijevih stanica i posljedična disrupcija barijere krv-testis, što može biti mehanizam oštećene produkcije spermija kod bolesnika s varikocelom (27).

Među ovim teorijama do današnjeg vremena prevladavale su Britanska škola koja smatra povećanje testikularne temperature glavnim uzrokom te Američka škola koja favorizira reflux steroida iz nadbubrežne žlijezde kao najvažniji patogenetski mehanizam kojim varikocela uzrokuje disfunkciju testisa (28). U današnje vrijeme sve se više pozornosti posvećuje teoriji koja govori o ulozi reaktivnih kisikovih spojeva u patogenezi oštećenja spermatogeneze kod bolesnika s varikocelom.

Važno je spomenuti da bolesnici koji imaju jednostranu varikocelu i posljedičnu neplodnost, nose histološke promjene i u suprotnom testisu (29).

1.5 KLINIČKA SLIKA VARIKOCELE

Varikocela predstavlja proširenje venskog snopa iznad i oko testisa, a izgled skrotalne šupljine bolesnika s varikocelom je često opisivan kao „vreća puna crva.“

Uz varikocelu često je prisutna atrofija zahvaćenog testisa.

Varikocela najčešće ne izaziva simptome, ali može uzrokovati nelagodu i bolove u području testisa. Bol se obično pojačava prilikom dužeg stajanja ili sjedenja, a najčešće prestaje kada bolesnik zauzme ležeći položaj.

Neplodnost je česta posljedica varikocеле. Tako se veliki broj varikocela dijagnosticira upravo u kliničkoj obradi neplodnosti. Smatra se da varikocela uzrokuje smanjenu pokretljivost i broj spermija.



Slika 2. Lijevostrana varikocela

1.6 DIJAGNOSTIKA VARIKOCELE

1.6.1 Anamneza

Bolesnicima sa varikocelom treba uzeti iscrpnu medicinsku i reproduktivnu anamnezu.

1.6.2 Fizikalni pregled

Fizikalni pregled predstavlja najvažniji dio dijagnostičke obrade. Bolesnika treba pregledati u stojećem i ležećem položaju, te sa i bez Valsalvinog manevra. Bolesnik mora biti relaksiran te skrotum ne smije biti izložen niskoj temperaturi okoline. Fizikalni pregled podrazumijeva i određivanje veličine testisa i njegove konzistencije. Veličina testisa se uglavnom određuje, u sklopu fizikalnog pregleda, uz pomoć orhidometra, a u novije vrijeme sve češće se veličina određuje ultrazvučnim pregledom. Treba usporediti i veličinu oba testisa.

Varikocela se prema fizikalnom nalazu dijeli na tri stupnja (30):

I stupanj (mala varikocela): palpabilna jedino prilikom Valsalvinog manevra

II stupanj (srednja varikocela): palpabilna bez Valsalvinog manevra

III stupanj (velika varikocela): vidljiva kroz kožu skrotuma

Subklinička varikocela označava nalaz varikocele pri pregledu dopplerom dok se ista ne može dokazati fizikalnim pregledom (31).

1.6.3 Laboratorijska dijagnostika (analiza sjemena)

Analiza sjemena (spermioqram) predstavlja glavnu laboratorijsku pretragu u obradi muške neplodnosti. Treba naglasiti da osim u slučaju azoospermije nalaz spermiograma ne razdvaja sa sigurnošću plodne od neplodnih muškaraca.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) pokušava standardizirati analizu sjemena. U dosadašnjim priručnicima Svjetske zdravstvene organizacije iz 1987. i 1992. godine vrijednosti spermiograma označene su kao „normalne vrijednosti“. U zadnjem priručniku iz 1999. godine izbačen je naziv „normalne vrijednosti“ i počinje se koristiti naziv „referentne vrijednosti“. Trenutno važeće referentne vrijednosti su:

- volumen ejakulata: 2 ml ili više
- pH: 7,2 ili više
- koncentracija spermija: 20×10^6 ili više spermija/ml
- ukupan broj spermija: 40×10^6 ili više spermija u ejakulatu
- pokretljivost: više od 50% progresivno pokretnih spermija
- morfologija: 15% ili više s normalnim oblikom i formom
prema Krugerovim kriterijima

Nalaz ispod referentnih vrijednosti SZO-e sugerira neplodnost dok nalaz iznad referentnih vrijednosti sugerira plodnost. Valja napomenuti da postoje jasni slučajevi neplodnih muškaraca s nalazima iznad referentnih vrijednosti i plodnih muškaraca koji imaju nalaze ispod navedenih referentnih vrijednosti (32).

„Normalne“ od „nenormalnih“ vrijednosti nalaza u medicinskoj dijagnostici determinira se koristeći srednju vrijednost plus ili minus dvije standardne devijacije. Ovo pravilo nije moguće upotrijebiti da se razluče plodni od neplodnih muškaraca. Kada se usporede parametri spermioograma plodnih i neplodnih muškaraca nailazimo na brojna preklapanja između dviju grupa (33).

Zbog navedenih poteškoća trenutno je u Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji na usvajanju novi priručnik koji bi trebao „referentne vrijednosti“ zamijeniti „referentnim rasponom“. Ovaj raspon bio bi određen prema percentilnim krivuljama.

U tablici 1. prikazane su dosadašnje vrijednosti spermograma prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji te vrijednosti koje su trenutno na usvajanju.

Tablica 1: Dosadašnje „normalne vrijednosti“, i „referentne vrijednosti“ te budući „referentni rasponi“ spermograma prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

GODINA	1987.	1992.	1999.	2010?		
OZNAKA	NORMALNE VRIJEDNOSTI	NORMALNE VRIJEDNOSTI	REFERENTNE VRIJEDNOSTI	PERCENTILI		
				5	50	95
VOLUMEN EJAKULATA (ml)	2	2	2	1,5	3,7	6,8
UKUPAN BROJ SPERMIJA (mil.)	40	40	40	39	255	802
KONCENTRACIJA SPERMIJA (mil./ml)	20	20	20	15	73	213
PROGRESIVNO POKRETNI SPERMIJI (%)	50	50	50	32	55	72
VITALNOST SPERMIJA (%)	50	75	75	58	79	91
NORMALNE FORME SPERMIJA (%)	50	30	(15)	3	11	21

Prema Svjetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (34), uzimajući u obzir koncentraciju i pokretljivost spermija iz analize sjemena, moguće je postaviti sljedeće dijagnoze:

AZOOSPERMIJA: neprisutnost spermija u ejakulatu

OLIGOZOOSPERMIJA: koncentracija spermija manja od 20×10^6 /ml

ASTHENOZOOSPERMIJA: manje od 50% progresivno pokretnih spermija

OLIGOASTHENOZOOSPERMIJA: koncentracija spermija manja od 20×10^6 /ml i manje od 50% progresivno pokretnih spermija

Pokretljivost spermija razvrstana je u četiri grupe:

- a. progresivno pokretni spermiji
- b. pokretni spermiji
- c. spermiji pokretni u mjestu
- d. nepokretni spermiji

Datum:

ANALIZA EJAKULATA

godina rođenja
Ejakulat dan 12:00 pregled izvršen 12:30
Volumen ejakulata 3 ml Apstinencija 5 dana
Broj spermija u ml: 50×10^6 broj spermija u ejakulatu 150×10^6

POKRETNI SPERMIJI:

progresivno pokretnih spermija (kinetika 3/4)	7,00 $\times 10^6$ /ml 14,00 % 21,00 $\times 10^6$ /ejakulat
pokretnih spermija (kinetika 2/3)	9,00 $\times 10^6$ /ml 18,00 % 27,00 $\times 10^6$ /ejakulat
pokretnih spermija u mjestu (kinetika 2)	2,00 $\times 10^6$ /ml 4,00 % 6,00 $\times 10^6$ /ejakulat

NEPOKRETNIH SPERMIJI:

32,00 $\times 10^6$ /ml
64,00 %
96,00 $\times 10^6$ /ejakulat

Dijagnoza ASTHENOZOOSPERMIA

Napomena: Molim učiniti mikrobiološku analizu urina i ejakulata.

Prema WHO (1992) NORMOZOOSPERMIA je
volumen ejakulata: 2.0 ml ili više
koncentracija spermija: 20×10^6 /ml ili više
ukupan br. spermija: 40×10^6 /elakulatu ili više
pokretljivost: više od 50% progresivno pokretnih spermija
morfologija: najmanje 30% morfološki normalnih spermija

Slika 3. Primjer spermioograma (asthenozoospermia)

Datum:

ANALIZA EJAKULATA

godina rođenja
Ejakulat dan 10:00 pregled izvršen 10:35
Volumen ejakulata 5 ml Apstinencija 4 dana
Broj spermija u ml: 13×10^6 broj spermija u ejakulatu 65×10^6

POKRETNI SPERMIJI:

progresivno pokretnih spermija (kinetika 3/4)	$2,00 \times 10^6$ /ml 15,38 % $10,00 \times 10^6$ /ejakulat
pokretnih spermija (kinetika 2/3)	$2,00 \times 10^6$ /ml 15,38 % $10,00 \times 10^6$ /ejakulat
pokretnih spermija u mjestu (kinetika 2)	$1,00 \times 10^6$ /ml 7,69 % $5,00 \times 10^6$ /ejakulat

NEPOKRETNIH SPERMIJI:

$8,00 \times 10^6$ /ml 61,54 % $40,00 \times 10^6$ /ejakulat
--

Dijagnoza OLIGOASTHENOZOOSPERMIA

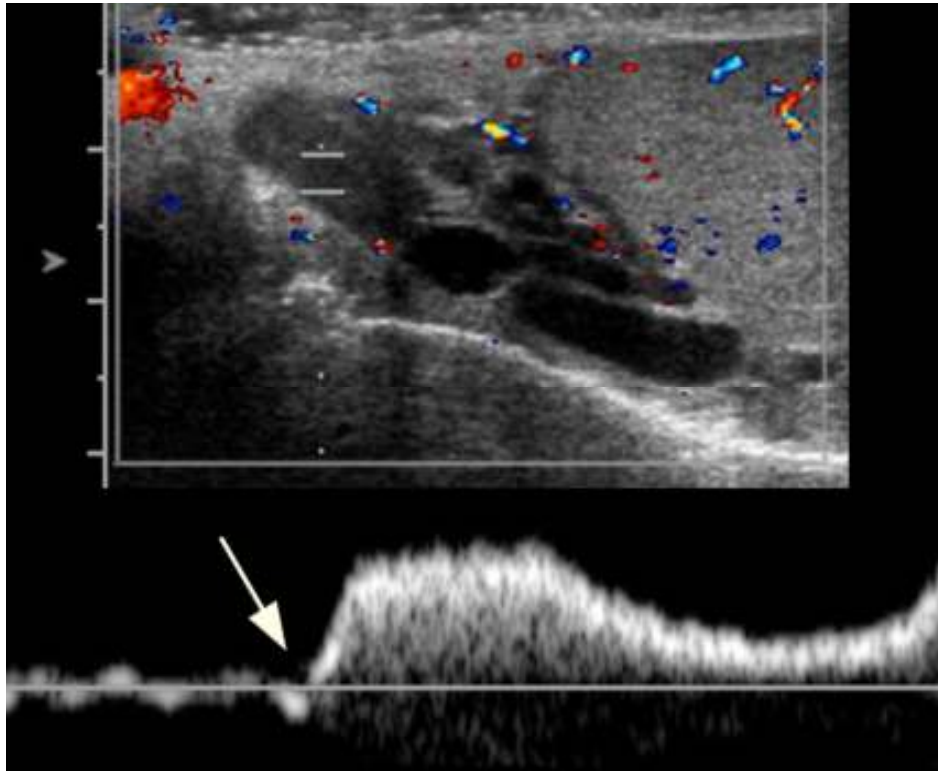
Napomena: Molimo učiniti mikrobiološku analizu urina i ejakulata. S nalazima molim pregled i konzultaciju s urologom.

Prema WHO (1992) NORMOZOOSPERMIA je
volumen ejakulata: 2.0 ml ili više
koncentracija spermija: 20×10^6 /ml ili više
ukupan br. spermija: 40×10^6 /elakulatu ili više
pokretljivost: više od 50% progresivno pokretnih spermija
morfologija: najmanje 30% morfološki normalnih spermija

Slika 4. Primjer spermioograma (oligoasthenozoospermia)

1.6.4 Ultrazvuk skrotuma

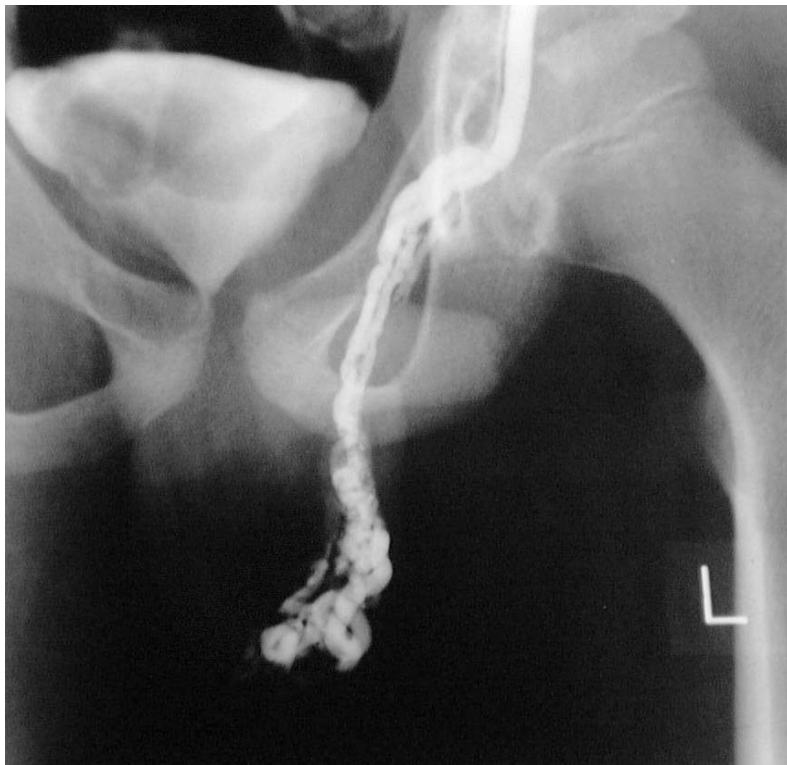
Ultrazvučna pretraga skrotuma uz upotrebu dopplera koristi se kao dodatna dijagnostička metoda u obradi bolesnika s varikocelom. Pošto subklinička varikocela ne predstavlja indicaciju za operaciju tako se ne preporuča rutinska primjena ove metode u obradi varikocele. Ultrazvuk skrotuma sa dopplerom treba biti rezerviran za one bolesnike kod kojih je nejasan fizikalni pregled i to najčešće zbog adipoziteta ili osjetljivosti skrotalne regije. Nalaz vena širih od 3,5 mm u promjeru koristi se kao kriterij za dijagnozu kliničke varikocele u tih bolesnika (35,36).



Slika 5. Prikaz varikocеле na ultrazvuku skrotuma s obojenim dopplerom

1.6.5 Venografija vene spermatiche

Venografija se danas rijetko koristi u rutinskoj dijagnostičkoj obradi varikocеле. Uglavnom se primjenjuje u centrima gdje se koriste sklerozacija ili embolizacija vene u svrhu liječenja varikocеле. Najčešće se koristi Seldingerova tehnika s pristupom kroz femoralnu venu. Vrh katetera se postavi u lijevu renalnu venu. Nedostaci ove pretrage su njezina invazivnost, izlaganje bolesnika zračenju te dosta lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata. U današnje vrijeme venografija se najčešće koristi kod sumnje na recidivnu varikocelu.



Slika 6. Venografija lijeve spermatične vene

1.7 LIJEČENJE VARIKOCELE

1.7.1 Današnje indikacije za liječenje varikocеле

Prema današnjim spoznajama autori koji zagovaraju liječenje varikocеле, u sklopu liječenja neplodnosti, slažu se da je indicirana operacija kod odraslih muškaraca koji imaju:

- varikocelu palpabilnu pri fizikalnom pregledu
- dokazan poremećaj spermograma
- kod ispitivanog para postoji neplodnost
- partnerica ima urednu plodnost ili izlječivi uzrok neplodnosti

Adolescenti koji uz dokazanu varikocelu imaju reduciran volumen testisa na strani varikocеле, kandidati su za operativno liječenje. Smanjenje volumena testisa je definirano kao razlika u volumenu između lijevog i desnog testisa veća od 2 mililitra mjerena ultrazvukom (6). Za adolescente koji u vrijeme kliničkog pregleda nemaju razliku u volumenu dvaju testisa preporuča se kontrolni pregled za 12 mjeseci uz ponovno mjerenje volumena testisa ili učiniti analizu sjemena (37).

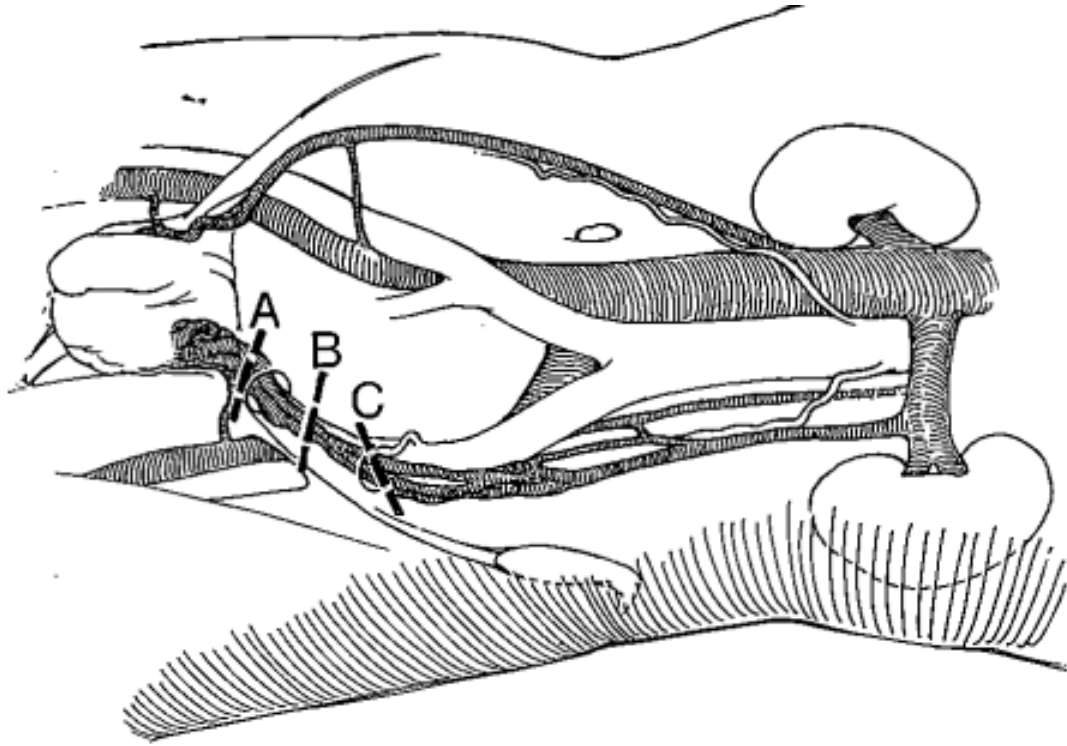
Za adolescente koji imaju obostranu varikocelu ili varikocelu na solitarnom testisu, te im je stoga nemoguće određivati posljedičnu atrofiju testisa, preporuča

se operativno liječenje varikocele. Mladim muškarcima koji imaju varikocelu i uredan nalaz spermograma, preporuča se praćenje s kontrolom spermograma svake 1-2 godine.

1.7.2 Kirurško liječenje varikocele

Kirurški pristup u liječenju varikocele podrazumijeva otvorenu operaciju ili u novije vrijeme laparoskopski zahvat.

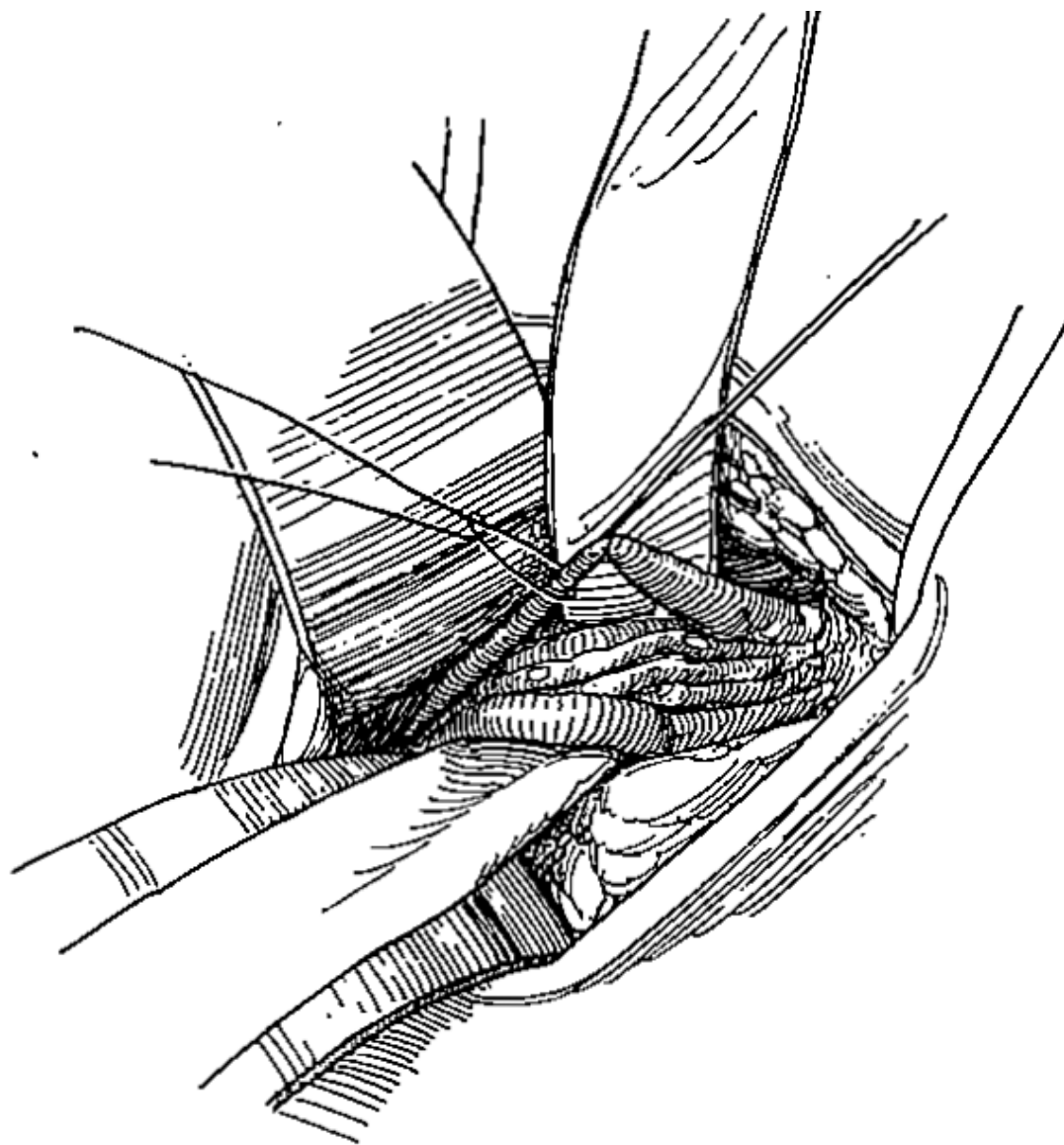
Od otvorenih operacija izvode se : a. subingvinalna, b. ingvinalna i c. retroperitonealna varikoelektomija.



Slika 7. Prikaz mjesta za subingvinalni, ingvinalni i retroperitonealni operativni pristup

1.7.2a Retroperitonealna varikoelektomija (Palomo)

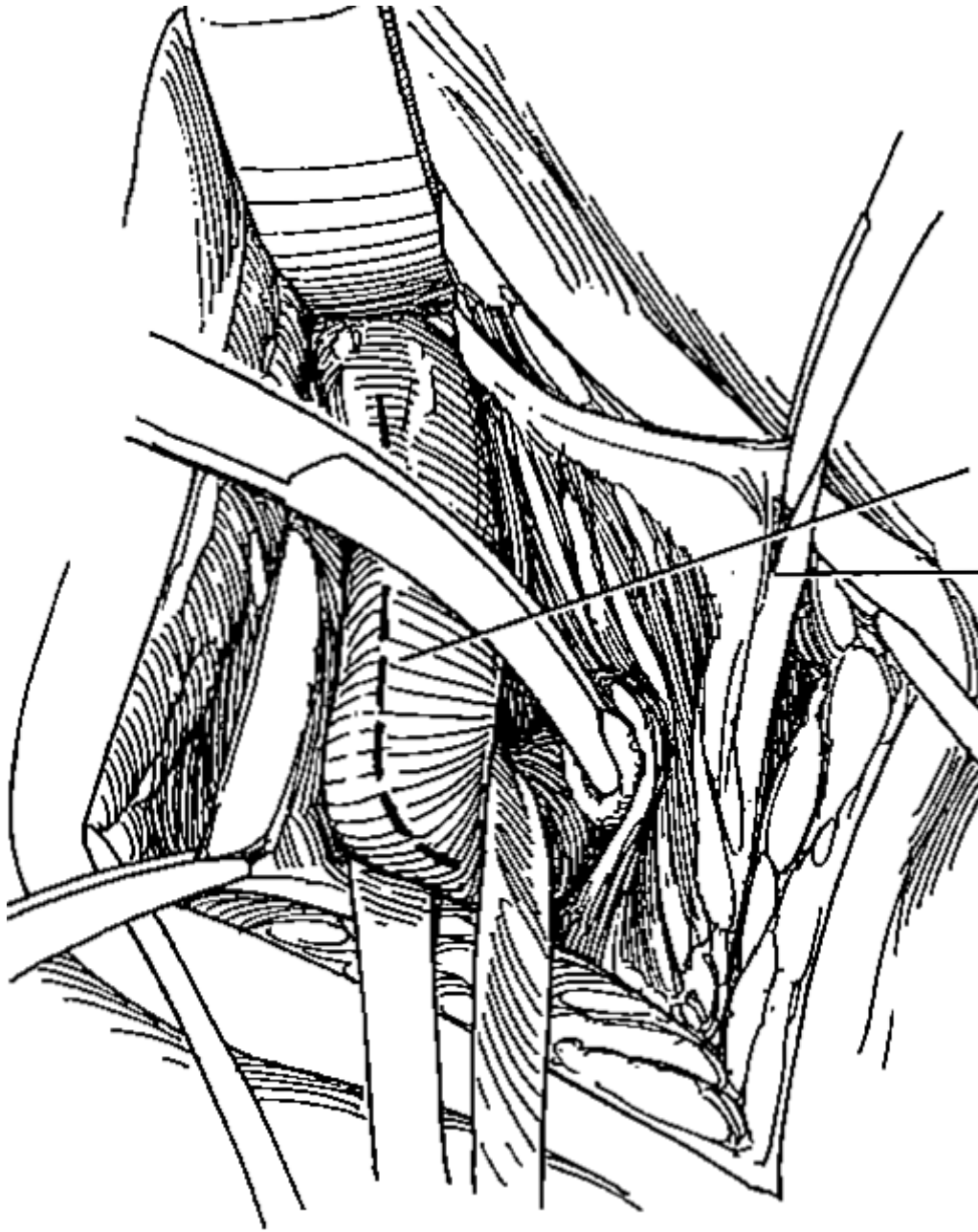
Prvi opis retroperitonealne varikoelektomije objavio je Palomo 1949. godine u radu gdje je prikazao podvezivanje kompletnog spermatičnog snopa iznad unutarnjeg ingvinalnog prstena (38). Današnji pristup retroperitonealnoj varikoelektomiji podrazumijeva ligiranje vene spermatiche interne uz čuvanje arterije spermatiche interne i pratećih limfnih žila. Poprečnim rezom prednje trbušne stijenke, smještenim 3-4 cm medijalno od spine ilijake anterior superior, pristupi se u retroperitonealni prostor. Peritoneum se odmakne prema medijalno. Prikaže se spermatični vaskularni snop u visini 3-5 cm iznad unutarnjeg preponskog prstena. Isti se zaomči te se isprepariraju vene od arterije spermatiche interne i pripadajućih limfovoda. Vene se potom podvežu neresorptivnim šavima među kojima se vene resekiraju. Učini se kontrola hemostaze. Na kraju se rana sašije resorptivnim šavom po slojevima. Najčešća komplikacija ovog zahvata je perzistencija varikoele ili recidiv iste što se vidi u 11-15% operiranih (39,40). Pojava hidrocele nakon ove vrste operacije vidljiva je u 7% operiranih te se njenim uzrokom smatra neželjeno podvezivanje pratećih limfnih vodova.



Slika 8. Retroperitonealna varikocelotomija

1.7.2b Ingvinalna varikocelktomija (Ivanissevich)

Učini se kosi ingvinalni rez duljine 3-4 cm. Nakon incizije fascije vanjskog kosog trbušnog mišića prikaže se i mobilizira spermatični snop u visini pubičnog tuberkuluma, te se isti zaomči. Nakon incizije vanjske i unutarnje spermatične fascije prikažu se spermatične vene koje se odvoje od arterije i pratećih limfovoda. Potom se vene dvostruko ligiraju neresorptivnim šavom i reseciraju. Naknadno se pregleda ingvinalni kanal te podvežu vanjske kremasterične vene za koje se smatra da njihovo nepodvezivanje dovodi do recidiva bolesti. Nakon provedenog podvezivanja vena spermatični snop se vrati u ingvinalni kanal te se operativna rana sašije po slojevima resorptivnim šavom. Glavni prigovor ovoj metodi je nešto duži postoperativni oporavak zbog incizije fascije vanjskog kosog trbušnog mišića.

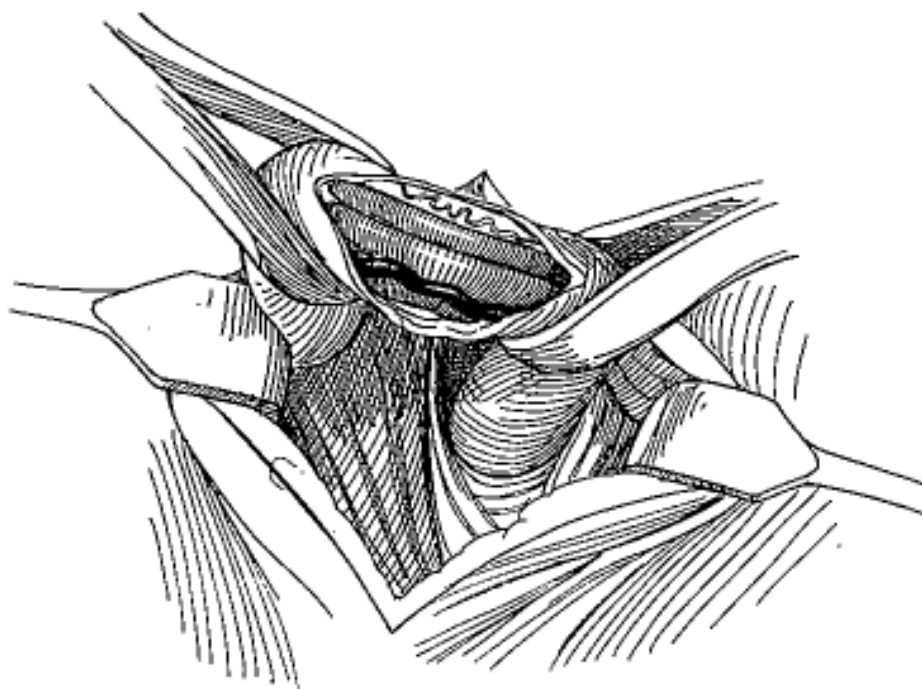


Slika 9. Ingvinalna varikocelktomija

1.7.2c Subingvinalna varikoelektomija (Marmar)

U visini vanjskog ingvinalnog prstena učini se poprečna incizija duljine 2-3 cm. Na spermaticični snop se pristupi ispod vanjskog ingvinalnog prstena, dakle nema ulaska u ingvinalni kanal. Zaomči se spermaticični snop i potom isprepariraju vene spermatike od pratećih arterija i limfovoda. Iste se potom dvostruko ligiraju te reseciraju. Posebno se podvežu i reseciraju i stražnje kremasterične vene da bi se izbjegla mogućnost recidiva. Nakon repozicije spermaticičnog snopa rana se sašije resorptivnim šavom.

Prednost subingvinalnog pristupa nad ingvinalnim je manji morbiditet zbog izbjegavanja ulaska u ingvinalni kanal dok je njegova mana prisutnost većeg venoznog snopa i pratećih arterija u subingvinalnom području što čini zahvat zahtjevnijim (41,42).



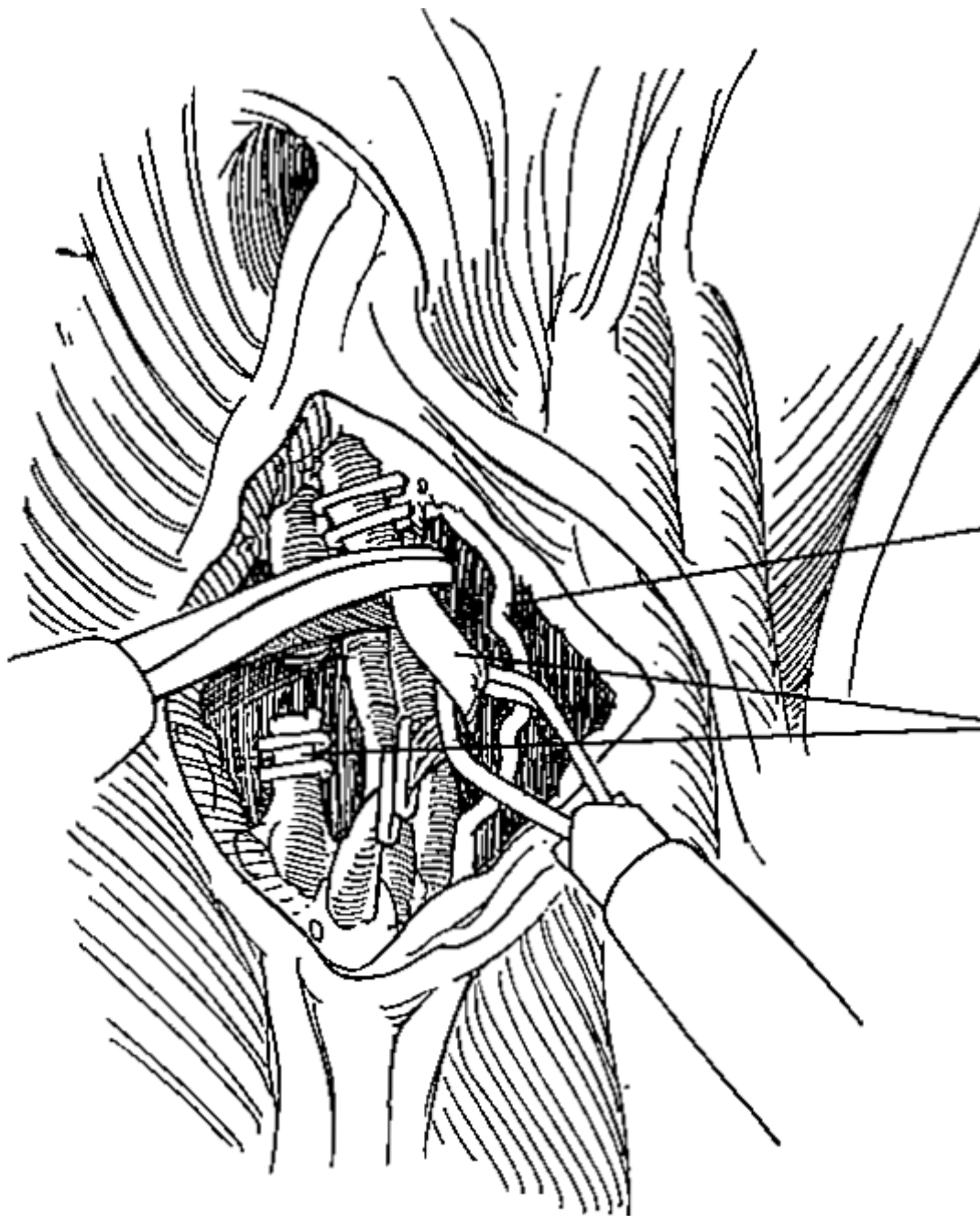
Slika 10. Subingvinalna varikocelektomija

1.7.2d Laparoskopiska varikocelktomija

Tijekom laparoskopске varikocelktomije spermatične vene se podvezuju na istoj poziciji kao i kod retroperitonealne operacije.

Postave se Foley kateter i nazogastrična sonda. Kroz Veress-ovu iglu uvedenu kroz infrapubičnu inciziju insufliranjem ugljičnog dioksida stvori se pneumoperitoneum. Nakon odstranjenja Veress-ove igle uvede se laparoskop kroz 10 mm troakar. Pod kontrolom laparoscopa uvedu se još dva radna troakara. Jedan 10 mm u medijalnoj liniji ispod pupka i drugi 5 mm lijevo od pupka u projekciji ilijačne jame. Nakon vizualizacije spermatičnog snopa 3-5 cm iznad unutarnjeg ingvinalnog prstena učini se incizija parijetalnog peritoneuma lateralno od snopa. Prikaže se spermatični snop i isprepariraju vene od arterije spermatiche interne. Na vene se postavi titanijski klip proksimalno i distalno te se potom vene resekiraju. Nakon provjere hemostaze, pod kontrolom laparoscopa izvade se postavljeni troakari te se incizije prednje trbušne stijenke sašiju resorptivnim šavom. Ova metoda nosi prednosti bolje preglednosti operativnog polja zbog optičkog povećanja te manju incidenciju hidrocele kao komplikacije operacije. Recidiv varikocel vidi se kod manje od 2% bolesnika operiranih ovom metodom, dok je pojava hidrocele zabilježena kod 5-8% operiranih (43-47). Za izvođenje laparoskopskog zahvata potrebna je veća krivulja učenja, skuplja je u odnosu na otvorene operacije, a ujedno nosi i veći

rizik od ozljede crijeva i velikih krvnih žila. Značajnije komplikacije zabilježene su kod 7,6% bolesnika operiranih laparoskopskom metodom (48).



Slika 11. Laparoskopna varikocelktomija

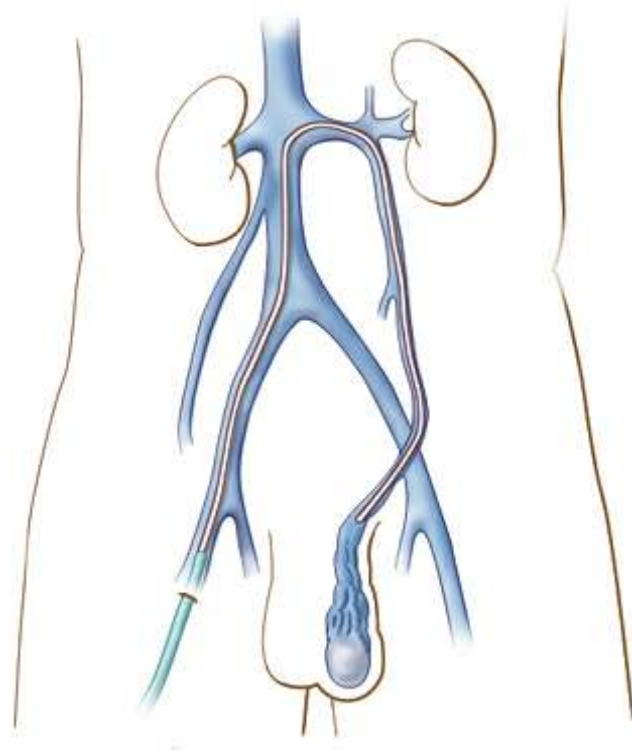
1.7.3 Perkutana embolizacija

Perkutana embolizacija izvodi se uz pomoć sredstava za sklerozaciju ili postavljanjem balona za embolizaciju. Pristup na spermatičnu venu može biti retrogradan ili anterogradan. Prvi opis transvenozne skleroterapije za liječenje varikokele objavili su Lima i suradnici 1978. godine (49). Recidiv varikokele nakon provedene perkutane embolizacije kreće se od 4-68% (50-53). Moguće postoperativne komplikacije uključuju:

- Estravazaciju kontrasta
- Perforaciju krvne žile
- Migraciju postavljenog balona
- Trombozu pampiniformnog pleksusa
- Alergiju na kontrastno sredstvo

Izloženost zračenju još je jedan od nedostataka ove metode.

U današnje vrijeme većina autora smatra perkutanu embolizaciju pogodnom za liječenje perzistentne ili recidivirajuće varikokele nakon što se ona radiografski dokaže.



Slika 12. Perkutana embolizacija pristupom kroz desnu femoralnu venu

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1/ istražiti da li bolesnici koji preoperativno imaju koncentraciju spermija manju od $10 \times 10^6/\text{ml}$ imaju značajniji postoperativni oporavak koncentracije spermija od onih koji preoperativno imaju koncentraciju spermija veću od $10 \times 10^6/\text{ml}$

2/ utvrditi da li bolesnici koji preoperativno imaju ukupan broj progresivno pokretnih spermija manji od 5×10^6 imaju značajniji postoperativni oporavak ukupnog broja progresivno pokretnih spermija od onih koji preoperativno imaju ukupan broj progresivno pokretnih spermija veći od 5×10^6

3/ procijeniti utjecaj otvorene retroperitonealne varikoelektomije na ostale parametre spermograma (ukupan broj spermija u ejakulatu, koncentraciju progresivno pokretnih spermija, postotak progresivno pokretnih spermija)

4/ ocijeniti utjecaj dobi u kojoj je učinjena varikoelektomija na oporavak ispitivanih parametara spermograma

3 ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u Zavodu za urologiju Opće bolnice Sveti Duh te u Laboratoriju za humanu reprodukciju Klinike za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Sveti Duh. Ova studija ima odobrenja Etičkog povjerenstva Opće bolnice Sveti Duh i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.1 ISPITANICI

U razdoblju od siječnja 2001. do svibnja 2008. godine u Zavodu za urologiju Opće bolnice Sveti Duh izvedena je retroperitonealna varikoelektomija kod 327 bolesnika.

Od ukupno 327 operiranih bolesnika u istraživanje je, nakon što su zadovoljeni kriteriji za uključenje, uvršteno 99 bolesnika u dobi od 18-51 godine.

Kriteriji za uključenje ispitanika u istraživanje bili su:

- prisutnost kliničke varikocele
- poremećaj spermograma (oligoastenozoospermija, oligozoospermija ili astenozoospermija)

Kriteriji za isključenje ispitanika iz istraživanja bili su:

- dokazana upala urogenitalnog sustava (preoperativno ili postoperativno)
- endokrini poremećaj koji može utjecati na spermatogenezu
- korištenje lijekova koji mogu oštetiti spermatogenezu
- prethodni kirurški zahvati na urogenitalnom području
- prisutne kongenitalne anomalije urogenitalnog sustava

Sukladno postavljenim ciljevima ovog istraživanja ispitanici su podijeljeni u skupine:

1. Za procjenu postoperativnog oporavka spermograma prema preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija formirane su dvije grupe. Grupi koju su činili ispitanici koji su preoperativno imali koncentraciju spermija $<10 \times 10^6/\text{ml}$ nazvali smo grupa s manjom koncentracijom spermija, a grupu koju su sačinjavali oni koji su imali preoperativnu koncentraciju spermija $\geq 10 \times 10^6/\text{ml}$ nazvali smo grupa s većom koncentracijom spermija.
2. Da bi procjenili postoperativni oporavak spermograma prema preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija formirane su sljedeće grupe. Skupinu ispitanika koji su preoperativno imali ukupan broj progresivno pokretnih spermija $<5 \times 10^6$

nazvali smo grupa s manjim ukupnim brojem progresivno pokretnih spermija, a skupinu koju su sačinjavali ispitanici koji su preoperativno imali ukupan broj progresivno pokretnih spermija $\geq 5 \times 10^6$ nazvali smo grupa s većim ukupnim brojem progresivno pokretnih spermija.

3. Za ispitivanje utjecaja retroperitonealne varikoelektomije na parametre spermograma usporedili smo vrijednosti preoperativnog i postoperativnog spermograma kod svakog bolesnika. Prema tome smo i odredili dvije grupe. Prva grupa u kojoj imamo preoperativno stanje spermograma i druga grupa koja pokazuje postoperativno zabilježene vrijednosti spermograma kod istog ispitanika.
4. Da bi ocijenili utjecaj dobi, u kojoj je učinjena varikoelektomija, na oporavak parametara spermograma ispitanici su podijeljeni u grupe starijih i mlađih obzirom na medijan dobi ispitanika.

3.2 METODE

U istraživanju su se koristile:

1. kliničke metode: anamneza,

pregled bolesnikove medicinske dokumentacije

urološki pregled

operativni zahvat

2. laboratorijske metode: spermiogram

3. statističke metode

3.2.1 Kliničke metode

Kod svih ispitanika uzeta je iscrpna anamneza, učinjen uvid u njihovu medicinsku dokumentaciju te je uzet pažljiv urološki status. Bilježena je dob bolesnika, te uzeti anamnestički podaci i podaci iz medicinske dokumentacije o preboljeloj upali urogenitalnog sustava, endokrinim poremećajima koji mogu utjecati na spermatogenezu, uzimanju lijekova koji imaju utjecaj na proizvodnju spermija, ranijim kirurškim zahvatima na urogenitalnom sustavu i mogućim kongenitalnim anomalijama urogenitalnog sustava. Svi ispitanici su operirani u

istoj ustanovi i istim kirurškim pristupom, tj. učinjena im je otvorena retroperitonealna varikocelktomija. Svi su operirani u kratkoj općoj aneteziji. Poprečnim rezom prednje trbušne stijenke, smještenim 3-4 cm medijalno od spine ilijake anterior superior, pristupi se u retroperitonealni prostor. Peritoneum se odmakne prema medijalno. Prikaže se spermatični vaskularni snop u visini 3-5 cm iznad unutarnjeg preponskog prstena. Isti se zaomči te se isprepariraju vene od arterije spermatike interne i pripadajućih limfovoda. Vene se potom podvežu neresorptivnim šavima među kojima se vene resekiraju. Učini se kontrola hemostaze. Na kraju se rana sašije resorptivnim šavom po slojevima.

3.2.2 Laboratorijske metode

Svim bolesnicima u ovom istraživanju učinjen je preoperativni spermogram.

U roku od 6 mjeseci nakon učinjene retroperitonealne varikocelktomije napravljen je kontrolni spermogram. Svi spermogrami učinjeni su na istom mjestu, u Laboratoriju za humanu reprodukciju Klinike za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Sveti Duh.

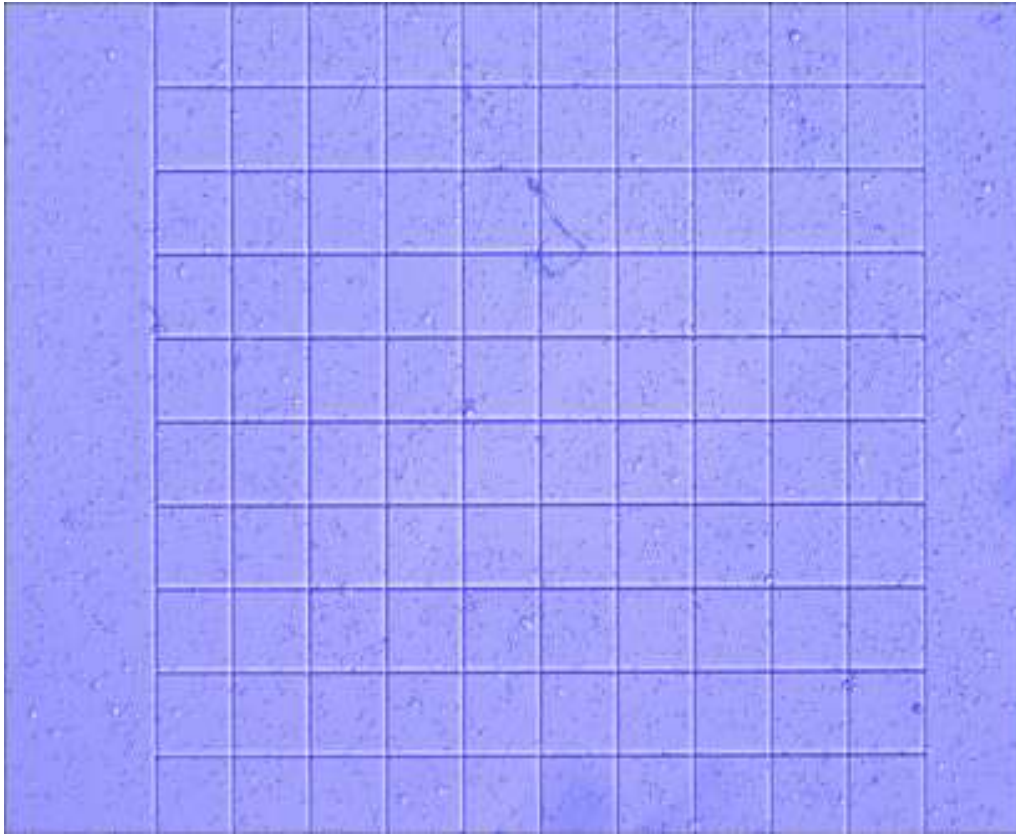
Analiza kvalitete sjemena (spermogram) kod svih ispitanika učinjena je prema napatku Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press 1999, Fourth Edition) (34).

Prije uzimanja sjemena pacijentu je preporučena apstinencija u trajanju 3-5dana. Sjeme je uzeto masturbacijom i ejakulat prikupljen u sterilnu plastičnu flašicu (Copan, kat. Br. 5641) označenu imenom i prezimenom bolesnika. Flašica s uzorkom inkubirana je u termostatu na 37°C kroz 30 minuta. Nakon vremena potrebnog za likvefakciju određen je volumen ejakulata.

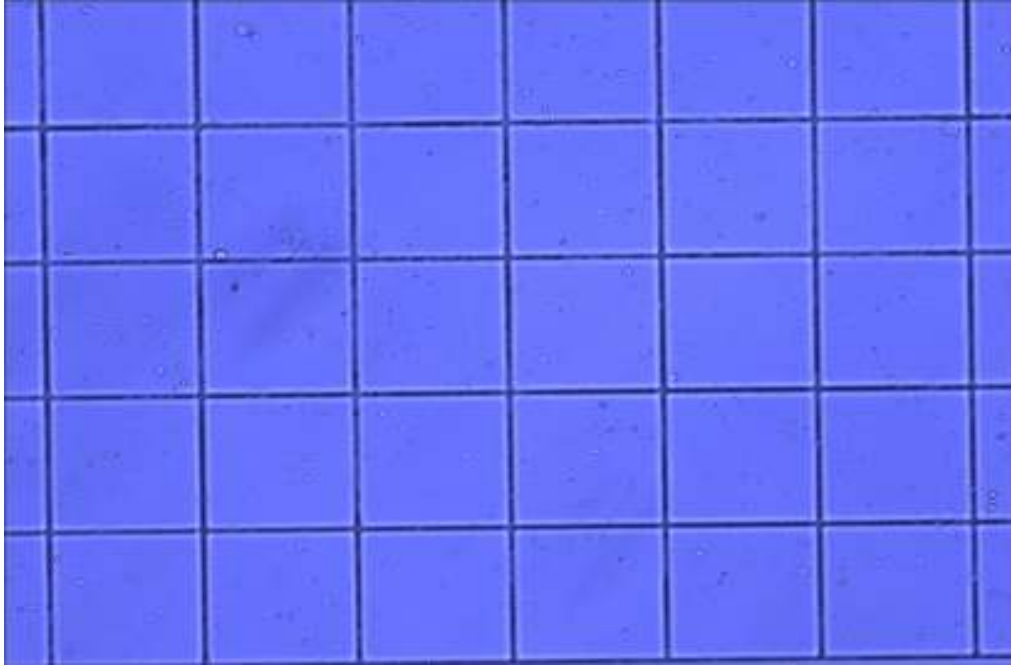
Broj i kinetika spermija određeni su prema naputku Svjetske zdravstvene organizacije na slijedeći način (34) :

1. 30 μ l uzorka stavi se na predmetno stakalce proizvođača Cell-Vu (Millenium Sciences, Inc., NY,USA)
2. uzorak se prekrije pokrovnim stakalcem s mrežicom proizvođača Cell-Vu (Millenium Sciences, Inc., NY,USA)
3. na grijanoj plohi inverznog mikroskopa pod povećanjem 400x analizira se broj i kinetika pokretnih spermija
4. spermiji se razvrstavaju u 4 skupine: progresivno pokretni spermiji (kinetika 4 i 3/4); pokretni spermiji (kinetika 3 i 2/3); spermiji pokretni u mjestu (kinetika 2); nepokretni spermiji
5. broj spermija u 5 polja mrežice izražava broj spermija u milionima po mililitru uzorka
6. prebrojavanje se vrši u najmanje 25 polja
7. ukoliko nema spermija u pregledanom preparatu, ejakulat se centrifugira na 600xg i talog pregleda na gore opisan način

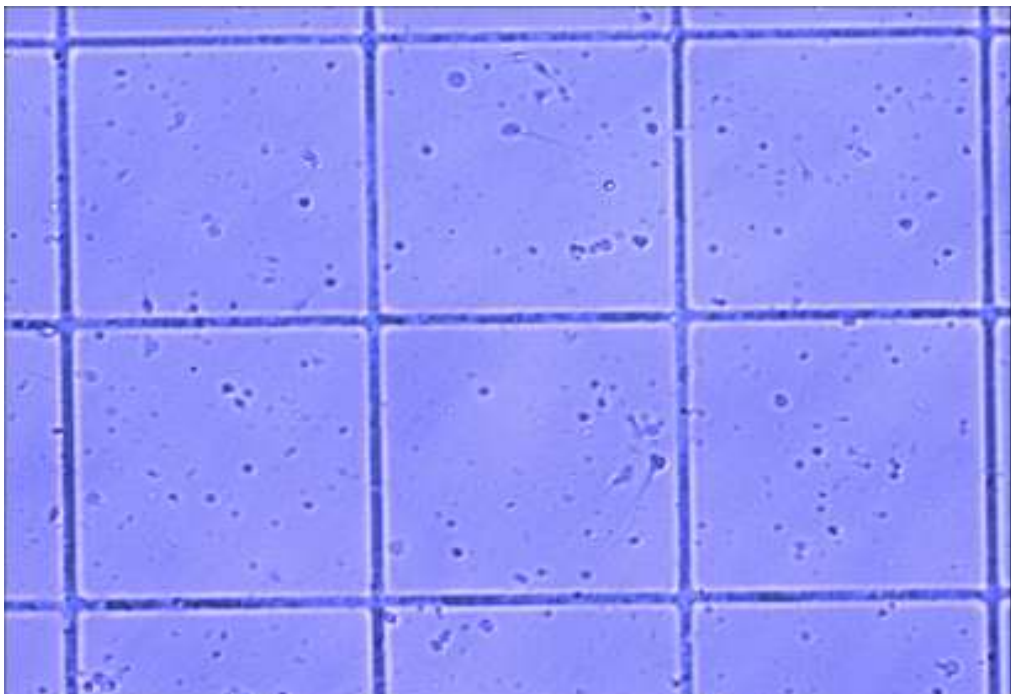
8. nalaz se piše u za to predviđen obrazac izrađen u kompjuterskom programu Access
9. broj spermija se izražava i kao ukupan broj određenih kategorija u ejakulatu
10. obzirom na broj i pokretljivost spermija piše se odgovarajuća dijagnoza



Slika 13. Predmetno stakalce s mrežicom proizvođača Cell-Vu
(povećanje 100X)



Slika 14. Oligoasthenozoospermia (povećanje 200X)



Slika 15. Oligoasthenozoospermia (povećanje 400X)

Iz učinjenih spermograma zabilježen je pojedinačno za svakog ispitanika:

- volumen ejakulata
- ukupan broj spermija u ejakulatu
- koncentracija spermija
- ukupan broj progresivno pokretnih spermija
- koncentracija progresivno pokretnih spermija
- postotak progresivno pokretnih spermija

3.2.1 Statističke metode

Prikupljeni podaci opisani su sa medijanom, interkvartilnim rasponom, minimalnom i maksimalnom vrijednošću i varijancom. Učestalosti kvalitativnih pojava opisana je pripadajućim apsolutnim frekvencijama. Kvantitativne varijable testirane su Kolmogorov-Smirnovljevim testom na normalnost raspodjele. Vrijednosti razlika preoperativnih i postoperativnih vrijednosti analiziranih varijabli iskazana je kao apsolutna razlika, te kao relativna razlika obzirom na početne vrijednosti u postocima kako bi se u obzir uzelo početno stanje ispitanika.

Za usporedbu postoperativnih vrijednosti prema preoperativnim vrijednostima praćenih varijabli unutar pojedine grupe ispitanika korišten je neparametrijski test za zavisne uzorke, Wilcoxonov test sume rangova s predznacima, jer je

testiranjem na normalnost raspodjele utvrđeno da varijable ne slijede normalnu raspodjelu.

Za usporedbu praćenih varijabli između definiranih grupa, zbog asimetričnosti raspodjele, također je korišten neparametrijski statistički test za dvije nezavisne grupe, Mann-Whitney test. Rezultati su prikazani tablično.

Za analizu podataka korištena je statistička i programska podrška R

(R Development Core Team, 2009. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.)

4 REZULTATI

Srednja životna dob ispitanika iznosila je 30 godina s rasponom od 18-51 godine.

U tablici 2 prikazana su obilježja spermograma (koncentracija spermija, koncentracija progresivno pokretnih spermija, ukupan broj spermija u ejakulatu, postotak progresivno pokretnih spermija i ukupan broj progresivno pokretnih spermija) kod ispitanika uključenih u studiju.

Tablica 2: Karakteristike spermograma ispitanika (N=99)

Grupe bolesnika	Koncentracija spermija (NX10 ⁶ /ml)	Koncentracija progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ml)	Ukupan broj spermija u ejakulatu (NX10 ⁶)	Postotak progresivno pokretnih spermija (%)	Ukupan broj progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ejakulat)
	preoperativno	preoperativno	preoperativno	preoperativno	preoperativno
	postoperativno	postoperativno	postoperativno	postoperativno	postoperativno
Medijan	16	2	52,50	9,68	5
	19	2	60	12	6
Interkvartilni raspon	17,50	3,75	73,50	12,00	13
	17,25	3	77	9,54	14,50
Varijanca	196,41	10,30	2661,23	46,11	80,77
	157,02	15,53	77	46,49	131,64
Raspon	65	16	240	21,05	40
	56	28	276	30,77	70,60
Minimum	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Maksimum	65	16	240	21,05	40
	56	28	276	30,77	70,60

Iz tablice 3 vidljiv je broj bolesnika koji su imali postoperativni spermogram bolji u odnosu na preoperativni, potom broj onih koji su imali lošiji postoperativni spermogram od preoperativnog i na kraju broj ispitanika kod kojih je spermogram nakon operacije ostao nepromijenjen.

Tablica 3: Broj ispitanika s pozitivnim postoperativnim rezultatom te onih s negativnim i nepromijenjenim (N=99)

	Koncentracija spermija (N)	Koncentracija progresivno pokretnih spermija (N)	Ukupan broj spermija u ejakulatu (N)	Postotak progresivno pokretnih spermija (N)	Ukupan broj progresivno pokretnih spermija (N)
Postoperativni spermogram bolji u odnosu na preoperativni	51	43	57	50	54
Postoperativni spermogram lošiji u odnosu na preoperativni	45	37	40	43	34
Postoperativni spermogram identičan preoperativnom	3	19	2	6	11

4.1 ANALIZA KVANTITATIVNIH OBILJEŽJA PREOPERATIVNIH I POSTOPERATIVNIH SPERMIOGRAMA

Tablica 4: Opis kvantitativnih obilježja u preoperativnom i postoperativnom spermioogramu, te usporedba među skupinama (N=99)

Grupe bolesnika	Koncentracija spermija (NX10 ⁶ /ml)	Koncentracija progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ml)	Ukupan broj spermija u ejakulatu (NX10 ⁶)	Postotak progresivno pokretnih spermija (%)	Ukupan broj progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ejakulat)
	preoperativno	preoperativno	preoperativno	preoperativno	preoperativno
	postoperativno	postoperativno	postoperativno	postoperativno	postoperativno
Medijan	16	2	52,50	9,68	5
	19	2	60	12	6
Interkvartilni raspon	17,50	3,75	73,50	12,00	13
	17,25	3	77	9,54	14,50
Varijanca	196,41	10,30	2661,23	46,11	80,77
	157,02	15,53	77	46,49	131,64
Raspon	65	16	240	21,05	40
	56	28	276	30,77	70,60
Minimum	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Maksimum	65	16	240	21,05	40
	56	28	276	30,77	70,60
p vrijednost (Wilcoxon test)	0,648	0,718	0,142	0,089	0,216

Iz tablice 4 vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika ispitivanih obilježja u preoperativnom i postoperativnom spermioogramu.

4.2 ANALIZA PROMJENE KVANTITATIVNIH OBILJEŽJA SPERMIOGRAMA
 PREMA PREOPERATIVNIM VRIJEDNOSTIMA KONCENTRACIJE
 SPERMIJA

Tablica 5: Pikaz apsolutne razlike postoperativnih i preoperativnih vrijednosti kvantitativnih obilježja spermioograma u grupama bolesnika s manjim i većim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija, te usporedba među skupinama (N=99)

Grupe bolesnika	Apsolutna razlika koncentracije spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika koncentracije progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika ukupnog broja spermija u ejakulatu (NX10 ⁶)	Apsolutna razlika postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Apsolutna razlika ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ejakulat)
	Manja KS ¹	Manja KS ¹	Manja KS ¹	Manja KS ¹	Manja KS ¹
	Veća KS ²	Veća KS ²	Veća KS ²	Veća KS ²	Veća KS ²
Medijan	4,85	0,44	9,15	4,35	1,1
	-2	3	5	-0,37	0
Interkvartilni raspon	7,22	0,99	23,17	10,47	1,96
	12	3	52	7,93	8
Varijanca	44,88	3,97	889,30	50,57	51,66
	157,82	17,79	2902,08	41,33	110,14
Raspon	33,44	10,25	121,39	32,36	29,75
	91,75	28	312,50	31,27	75,60
Minimum	-3,19	-0,50	-11,39	-9,03	-0,75
	-52	0	-182	-20	-35
Maksimum	30,25	9,75	110	23,33	29
	39,75	28	130,50	11,27	40,60
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,004*	0,023*	0,110	0,002*	0,106

¹manja preoperativna vrijednost koncentracije spermija

²veća preoperativna vrijednost koncentracije spermija

*značajna razlika

Analizirajući podatke iz tablice 5 uočljivo je da postoji statistički značajna razlika između apsolutnih razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti koncentracije spermija, koncentracije progresivno pokretnih spermija i postotka progresivno pokretnih spermija. Nasuprot ovim rezultatima, vrednovanjem podataka iz tablice 6 uočava se da postoji statistički značajna razlika u relativnoj promjeni, izraženoj u postocima, kod svih ispitivanih kvantitativnih obilježja spermograma uspoređujući grupe bolesnika s manjim i većim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija.

Tablica 6: *Pikaz relativne promjene kvantitativnih obilježja spermograma u postocima obzirom na početno stanje, u skupinama bolesnika s manjim i većim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija, te usporedba među skupinama*

Grupe bolesnika	Relativna promjena koncentracije spermija (%)	Relativna promjena koncentracije progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja spermija u ejakulatu (%)	Relativna promjena postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (%)
	Manja KS ¹	Manja KS ¹	Manja KS ¹	Manja KS ¹	Manja KS ¹
	Veća KS ²	Veća KS ²	Veća KS ²	Veća KS ²	Veća KS ²
Medijan	100	250	81,03	162,28	345,83
	-7,14	0	5,55	-3,56	0
Interkvartilni raspon	171,56	954,17	190,06	415,62	1676,25
	56,30	118,75	90,46	68,18	100
Varijanca	29722,13	1169641,3	80988,63	72950,29	1040244,40
	4399,90	22817,86	11203,86	5272,14	32735,03
Raspon	760	4000	1322,22	802,81	3000
	453,33	800	680	381,14	1200
Minimum	-100	-100	-100	-100	-100
	-100	-100	-100	-100	-100
Maksimum	660	3900	1222,22	702,81	2900
	353,33	700	580	281,14	1100
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,002*	0,005*	0,010*	0,019*	0,009*

¹manja preoperativna vrijednost koncentracije spermija

²veća preoperativna vrijednost koncentracije spermija

*značajna razlika

4.3 ANALIZA PROMJENE KVANTITATIVNIH OBILJEŽJA SPERMIOGRAMA

PREMA PREOPERATIVNIM VRIJEDNOSTIMA UKUPNOG BROJA

PROGRESIVNO POKRETNIH SPERMIJA

Tablica 7: Pikaz apsolutne razlike postoperativnih i preoperativnih vrijednosti kvantitativnih obilježja spermiograma u grupama bolesnika s manjim i većim preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija, te usporedba među skupinama (N=99)

Grupe bolesnika	Apsolutna razlika koncentracije spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika koncentracije progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika ukupnog broja spermija u ejakulatu (NX10 ⁶)	Apsolutna razlika postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Apsolutna razlika ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ejakulat)
	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹
	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²
Medijan	2,50	0,25	7,50	1,82	1
	-2,88	-1	0	-0,39	0
Interkvartilni raspon	7,50	1	33	7,39	2,88
	12,75	3	61,88	8,85	10,69
Varijanca	90,03	3,62	1322,48	38,44	41,45
	155,06	11,37	3156,59	49,20	137,22
Raspon	50	10,75	174,30	32,36	32
	77	22	309	31,27	75,60
Minimum	-10,25	-1	-43,80	-9,03	-3
	-52	-10	-182	-20	-35
Maksimum	39,75	9,75	130,50	23,33	29
	25	12	127	11,27	40,60
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,004*	0,006*	0,067	0,005*	0,024*

¹manja preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

²veća preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

*značajna razlika

Iz tablice 7 uočljivo je da postoji statistički značajna razlika između razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti ispitivanih obilježja osim kod ukupnog broja spermija u ejakulatu.

Analizirajući podatke iz tablice 8 vidi se da je statistički značajna razlika između relativnih promjena kvantitativnih obilježja u postocima, osim kod postotka progresivno pokretnih spermija. Značajna relativna promjena, u postocima, parametara spermiograma utvrđena je u skupini bolesnika s manjim preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija.

Tablica 8: *Pikaz relativne promjene kvantitativnih obilježja spermograma, u postocima, obzirom na početno stanje, u skupinama bolesnika s manjim i većim preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija, te usporedba među skupinama*

Grupe bolesnika	Relativna promjena koncentracije spermija (%)	Relativna promjena koncentracije progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja spermija u ejakulatu (%)	Relativna promjena postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (%)
	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹
	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²	veći UBPPS ²
Medijan	29,43	100	55,55	12,98	62,50
	-9,86	-15,55	0	-3,56	0
Interkvartilni raspon	158,37	600	171,40	244,64	614,58
	48,70	100	75,55	67,84	98,21
Varijanca	22197,25	642490,89	59141,66	46354,82	621839,90
	2444,91	14031,03	3097,46	3461,03	12188,19
Raspon	760	4000	1322,22	802,81	3000
	238,89	600	264,94	264,57	600
Minimum	-100	-100	-100	-100	-100
	-100	-100	-100	-100	-100
Maksimum	660	3900	1222,22	702,81	2900
	138,89	500	164,94	164,57	500
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,015*	0,020*	0,013*	0,071	0,002*

¹manja preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

²veća preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

*značajna razlika

**4.4 ANALIZA PROMJENE KVANTITATIVNIH OBILJEŽJA SPERMIOGRAMA
PREMA PREOPERATIVNIM VRIJEDNOSTIMA KOMBINACIJA UKUPNOG
BROJA PROGRESIVNO POKRETNIH SPERMIJA I KONCENTRACIJE
SPERMIJA**

Tablica 9: *Pikaz apsolutne razlike postoperativnih i preoperativnih vrijednosti kvantitativnih obilježja spermiograma u grupama bolesnika s manjim preoperativnim vrijednostima UBPPS¹ te onih s većim preoperativnim vrijednostima UBPPS² i većim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija ,te usporedba među skupinama (N=99)*

Grupe bolesnika	Apsolutna razlika koncentracije spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika koncentracije progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika ukupnog broja spermija u ejakulatu (NX10 ⁶)	Apsolutna razlika postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Apsolutna razlika ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ejakulat)
	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹
	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³
Medijan	1	0	6	0,62	1
	-2,88	-1	0	-0,39	0
Interkvartilni raspon	13,25	1,06	46,66	6,11	4
	12,75	3	61,88	8,85	10,69
Varijanca	151,34	3,34	1947,40	16,06	29,95
	155,06	11,37	3156,59	49,20	137,22
Raspon	50	8	174,30	17,19	25
	77	22	309	31,27	75,60
Minimum	-10,25	-1	-43,80	-7,25	-3
	-52	-10	-182	-20	-35
Maksimum	39,75	7	130,50	9,94	22
	25	12	127	11,27	40,60
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,178	0,067	0,284	0,255	0,107

¹manja preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

²veća preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

³veća preoperativna vrijednost koncentracije spermija

Vrednovanjem rezultata iz tablica 9 i 10 uočljivo je da ne postoji statistički značajna razlika između apsolutnih razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti ispitivanih obilježja kao niti između relativnih promjena kvantitativnih obilježja u postocima uspoređujući skupine bolesnika s manjim preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija te onih s većim preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i većim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija.

Tablica 10: *Pikaz relativne promjene kvantitativnih obilježja spermioograma u postocima obzirom na početno stanje, u skupinama bolesnika s manjim preoperativnim vrijednostima UBPPS¹ te onih s većim preoperativnim vrijednostima UBPPS² i većim preoperativnim vrijednostima KS³, te usporedba među skupinama*

Grupe bolesnika	Relativna promjena koncentracije spermija (%)	Relativna promjena koncentracije progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja spermija u ejakulatu (%)	Relativna promjena postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (%)
	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹	manji UBPPS ¹
	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³	veći UBPPS ² i veća KS ³
Medijan	6,67	0	21,74	-1,13	50
	-9,86	-15,56	0	-3,56	0
Interkvartilni raspon	75,33	225	123,51	104,36	321,88
	48,70	100	75,55	67,84	98,21
Varijanca	10194,29	52138,92	32684,30	11742,05	96447,95
	2444,91	14031,03	3097,47	3461,03	12188,19
Raspon	422,69	800	649,31	381,14	1200
	238,89	600	264,94	264,57	600
Minimum	-69,35	-100	-69,31	-100	-100
	-100	-100	-100	-100	-100
Maksimum	353,33	700	580	281,14	1100
	138,89	500	164,94	164,57	500
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,542	0,395	0,289	0,616	0,113

¹manja preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

²veća preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

³veća preoperativna vrijednost koncentracije spermija

Tablica 11: *Pikaz apsolutne razlike postoperativnih i preoperativnih vrijednosti kvantitativnih obilježja spermograma u grupama bolesnika s manjim preoperativnim vrijednostima UBPPS¹ i manjim preoperativnim vrijednostima KS² te onih s većim preoperativnim vrijednostima UBPPS³ i većim preoperativnim vrijednostima KS^a, te usporedba među skupinama (N=99)*

Grupe bolesnika	Apsolutna razlika koncentracije spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika koncentracije progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika ukupnog broja spermija u ejakulatu (NX10 ⁶)	Apsolutna razlika postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Apsolutna razlika ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ejakulat)
	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²
	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a
Medijan	4,85	0,44	9,15	4,35	1,1
	-2,88	-1	0	-0,39	0
Interkvartilni raspon	7,22	0,99	23,17	10,47	1,96
	12,75	3	61,88	8,85	10,69
Varijanca	44,88	3,97	889,30	50,57	51,66
	155,06	11,37	3156,59	49,20	137,22
Raspon	33,44	10,25	121,39	32,36	29,75
	77	22	309	31,27	75,60
Minimum	-3,19	-0,50	-11,39	-9,03	-0,75
	-52	-10	-182	-20	-35
Maksimum	30,25	9,75	110	23,33	29
	25	12	127	11,27	40,60
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,002*	0,013*	0,072	0,002*	0,049*

¹manja preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

²manja preoperativna vrijednost koncentracije spermija

³veća preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

^a veća preoperativna vrijednost koncentracije spermija

*značajna razlika

Uspoređujući skupine bolesnika s manjim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija u kombinaciji s manjim ukupnim brojem progresivno pokretnih spermija te onih s većim preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i većom koncentracijom spermija vidljivo je slijedeće. Iz tablice 11 uočljivo je da postoji statistički značajna razlika između apsolutnih razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti kod ispitivanih obilježja osim kod ukupnog broja spermija u ejakulatu. Analizirajući tablicu 12 vidi se da postoji statistički značajna razlika između relativnih promjena kvantitativnih obilježja u postocima, kod svih ispitivanih obilježja.

Tablica 12: *Pikaz relativne promjene kvantitativnih obilježja spermograma u postocima obzirom na početno stanje, u skupinama bolesnika s manjim preoperativnim vrijednostima UBPPS¹ i manjim preoperativnim vrijednostima KS² te onih s većim preoperativnim vrijednostima UBPPS³ i većim preoperativnim vrijednostima KS^a, te usporedba među skupinama.*

Grupe bolesnika	Relativna promjena koncentracije spermija (%)	Relativna promjena koncentracije progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja spermija u ejakulatu (%)	Relativna promjena postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (%)
	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²	manji UBPPS ¹ i manja KS ²
	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a	veći UBPPS ³ i veća KS ^a
Medijan	100	250	81,03	162,28	345,83
	-9,86	-15,56	0	-3,56	0
Interkvartilni raspon	171,56	954,17	190,06	415,62	1676,25
	48,70	100	75,55	67,84	98,21
Varijanca	29722,13	1169641,33	80988,63	72950,28	1040244,49
	2444,91	14031,03	3097,47	3461,03	12188,19
Raspon	760	4000	1322,22	802,81	3000
	238,89	600	264,94	264,57	600
Minimum	-100	-100	-100	-100	-100
	-100	-100	-100	-100	-100
Maksimum	660	3900	1222,22	702,81	2900
	138,89	500	164,94	164,57	500
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,002*	0,004*	0,005*	0,017*	0,006*

¹manja preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

²manja preoperativna vrijednost koncentracije spermija

³veća preoperativna vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija

^a veća preoperativna vrijednost koncentracije spermija

*značajna razlika

4.5 ANALIZA PROMJENE KVANTITATIVNIH OBILJEŽJA SPERMIOGRAMA PREMA GRANIČNOJ DOBI U VRIJEME OPERACIJE

Tablica 13: *Pikaz apsolutne razlike postoperativnih i preoperativnih vrijednosti kvantitativnih obilježja spermioograma prema graničnoj dobi u vrijeme operacije, te usporedba među skupinama (N=99)*

Grupe bolesnika	Apsolutna razlika koncentracije spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika koncentracije progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ml)	Apsolutna razlika ukupnog broja spermija u ejakulatu (NX10 ⁶)	Apsolutna razlika postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Apsolutna razlika ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (NX10 ⁶ /ejakulat)
	mlađi	mlađi	mlađi	mlađi	mlađi
	stariji	stariji	stariji	stariji	stariji
Medijan	0	0	8	0	0,25
	1	0	3,38	1,03	0,50
Interkvartilni raspon	13,25	3	48,34	10,47	8,13
	11,35	1,80	41,50	6,35	5,13
Varijanca	166,32	11,66	2940,70	53,62	131,62
	107,84	5	2016,39	43,85	63,23
Raspon	91,75	22	312,50	35,38	75,60
	58,25	14,75	267	36,66	46
Minimum	-52	-10	-182	-20	-35
	-28	-5	-142	-13,33	-17
Maksimum	39,75	12	130,50	15,38	40,60
	30,25	9,75	125	23,33	29
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,417	0,513	0,307	0,482	0,609

Vrednovanjem rezultata iz tablica 13 i 14 uočljivo je da ne postoji statistički značajna razlika između apsolutnih razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti ispitivanih obilježja kao niti između relativnih promjena kvantitativnih obilježja u postocima uspoređujući bolesnike koji su u vrijeme operacije imali <30 godina te one koji su imali ≥ 30 godina.

Tablica 14: *Pikaz relativne promjene kvantitativnih obilježja spermioograma u postocima, obzirom na početno stanje ,a prema graničnoj dobi u vrijeme operacije, te usporedba među skupinama*

Grupe bolesnika	Relativna promjena koncentracije spermija (%)	Relativna promjena koncentracije progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja spermija u ejakulatu (%)	Relativna promjena postotka progresivno pokretnih spermija (%)	Relativna promjena ukupnog broja progresivno pokretnih spermija (%)
	mladi	mladi	mladi	mladi	mladi
	stariji	stariji	stariji	stariji	stariji
Medijan	0	0	20	-2,47	6,67
	5,26	0	5,26	7,56	12,50
Interkvartilni raspon	110,41	150	89,70	86,74	103,64
	109,27	141,43	118,63	130,37	250
Varijanca	14911,25	77199,32	47096,80	11426,35	237020,20
	9147,42	451898,80	12255,84	30199,69	295015,95
Raspon	760	1666,67	1322,22	657,40	2500
	548,15	4000	573	802,81	3000
Minimum	-100	-100	-100	-100	-100
	-100	-100	-100	-100	-100
Maksimum	660	1566,67	1222,22	557,40	2400
	448,15	3900	473,39	702,81	2900
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,763	0,758	0,477	0,465	0,959

5 RASPRAVA

Varikocela predstavlja dilatirani pampiniformni venozni splet koji okružuje testis.

Na važnost varikocеле ukazano je još u prvom stoljeću kada se tvrdilo da su naglašene skrotalne vene povezane s atrofijom testisa.

U današnje vrijeme treba naglasiti značajnu prevalenciju varikocеле. U općoj populaciji prevalencija iznosi 15% dok se kod muškaraca koji se obrađuju zbog neplodnosti ona kreće čak do 40%. Kod sekundarne neplodnosti postotak bolesnika s varikocelom se penje sve do 80%. Usprkos brojnim istraživanjima do danas nije poznat točan način na koji varikocela uzrokuje disfunkciju testisa s posljedičnom lošijom spermatogenezom.

Smatra se da je varikocela najčešći i najizlječiviji uzrok muške neplodnosti.

U stručnoj literaturi, koja iznosi rezultate uspješnosti varikocелеktomije, mogu se naći kontradiktorni podaci. Ipak, većina autora danas smatra da je varikocелеktomija uspješan i opravdan način liječenja muške neplodnosti (22,54-64). Zbog raznolikosti u dizajnu studija, te nedostatka kvalitetnih, multicentričnih, randomiziranih, kontroliranih, dvostruko slijepih ispitivanja teško je uspoređivati dobivene rezultate i učiniti adekvatnu validaciju istih.

Usprkos navedenim problemima glavnina studija ipak podupire opravdanost izvođenja varikocелеktomije.

Matkov i suradnici su dokazali značajno poboljšanje parametara spermograma nakon učinjene varikocelktomije i to posebno u ispitanika koji su preoperativno imali ukupan broj progresivno pokretnih spermija veći od 5×10^6 (55). Zucchi sa suradnicima utvrđuje povećanje ukupnog broja i broja progresivno pokretnih spermija nakon otvorene varikocelktomije i antegradne skleroterapije (58). Iste rezultate potvrđuju Çayan i suradnici nakon učinjene operacije kod adolescenata (59), a na istoj dobnoj populaciji slične rezultate dobili su i Lenzi i suradnici (56). Dubin i Amelar prikazuju značajan oporavak spermograma nakon operacije, a posebno kod bolesnika koji su imali nešto bolji nalaz koncentracije spermija preoperativno (62). U studiji Madgara i suradnika potvrđen je pozitivan učinak retroperitonealne varikocelktomije na postoperativni oporavak spermograma (63). Povećanje ukupnog broja spermija nakon operacije učinjene u pubertetskom razdoblju naznačili su Sayfan i suradnici (64). Schatte i suradnici nalaze nakon varikocelktomije značajan oporavak spermograma, a osobito pokretljivosti spermija (65). Kibar potvrđuje značajno poboljšanje u koncentraciji i pokretljivosti spermija uspoređujući preoperativni i postoperativni spermogram kod bolesnika kojima je učinjena varikocelktomija (66). Chen i suradnici u istraživanju objavljenom 2008. godine pronalaze oporavak spermograma kod 73,3% operiranih bolesnika (67). Zini i Boman podupiru izvođenje varikocelktomije kod neplodnih parova s izraženom kliničkom varikocelom (68). French i suradnici, u pregledu literature objavljenom 2008. godine, zaključuju da varikocelktomija, za odabrane

pacijente, nije samo učinkovit vid liječenja neplodnosti već može biti i najisplativija opcija (69). Cayan i suradnici u studiji iz 2002. godine potvrđuju opravdanost izvođenja varikokelektomije, i smatraju da se ovim postupkom može znatno smanjiti broj potrebnih umjetnih oplodnja (70). Resorlu u svom istraživanju iz 2009. godine pronalazi pozitivan učinak varikokelektomije na postoperativni oporavak koncentracije i pokretljivosti spermija (71). Korist od učinjene varikokelektomije iznose Schlesinger i suradnici u svojoj kritičkoj analizi objavljene literature (61). Njihova studija je često citirana od strane zagovornika varikokelektomije, jer je detaljno obradila rezultate iz dotada objavljene literature. Iz ovog materijala je vidljivo da je u 12 od 16 ispitivanih studija dokazan statistički značajan postoperativni oporavak koncentracije spermija. U nešto manjem postotku zabilježen je postoperativni oporavak pokretljivosti spermija. Preciznije rečeno, u 5 od 12 studija autori navode statistički značajan postoperativni oporavak pokretljivosti spermija.

Recentne studije najvećeg stupnja „utemeljenosti na dokazima” potvrđuju ove navode. Tako najnovije meta analize sugeriraju da varikokelektomija kod odabranih pacijenata ima pozitivan učinak na mušku plodnost (57,60). Sukladno ovim podacima kliničke smjernice Američkog urološkog društva i Američkog društva za reproduktivnu medicinu iz 2004. godine zagovaraju operativno liječenje varikokele osim kod onih bolesnika s urednim spermogramom ili subkliničkom varikocelom (22). Najnovije izvješće Američkog društva za reproduktivnu medicinu, iz studenog 2008. godine, donosi iscrpnu analizu

učinkovitosti varikoclektomije i smjernice kod kojih bolesnika je indicirano učiniti varikoclektomiju (72). Prema ovom izvješću preko 90% varikocela uspješno se ukloni operativnim zahvatom. Nadalje, navodi se da velik broj studija opisuje značajan oporavak spermioograma kod većine bolesnika kojima je učinjena varikoclektomija. Autori smatraju da varikoclektomiju, kao izbor za adekvatno odabrane parove, treba razmatrati jer: 1) varikoclektomija dokazano dovodi do oporavka parametara spermioograma kod većine muškaraca 2) varikoclektomija može popraviti plodnost 3) mali je rizik od komplikacija varikoclektomije. U sažetku ovog članka podrobno su navedene preporuke za liječenje varikocela. Odraslim muškarcima koji imaju palpabilnu varikocelu i loš spermioogram, a trenutno ne pokušavaju imati potomstvo, preporuča se učiniti varikoclektomija. Varikoclektomiju se preporuča ponuditi i muškom partneru para koji pokušava imati potomstvo, kada su zadovoljeni sljedeći kriteriji: 1) varikocela je palpabilna 2) par ima dokazanu neplodnost 3) partnerica ima normalnu plodnost ili izlječivi uzrok neplodnosti i 4) imamo jedan ili više patoloških parametara spermioograma kod muškog partnera. Rezidua ili recidiv varikocela može se liječiti kirurškim pristupom ili perkutanom embolizacijom. Autori navode da su rezultati embolizacije raznoliki i da ovise o iskustvu i vještini operatera. Na kraju, izbor zahvata u liječenju varikocela ovisi o iskustvu operatera te dostupnosti različitih opcija.

S druge strane, određene studije negiraju pozitivan učinak varikoclektomije u liječenju muške neplodnosti (73-84).

Nilsson i suradnici ne nalaze značajno poboljšanje parametara spermograma nakon učinjene varikocelktomije te tvrde da je broj trudnoća u grupi operiranih bolesnika bio niži nego u kontrolnoj skupini (77). Baker i suradnici smatraju da podvezivanje testikularne vene ne dovodi do poboljšanja muške plodnosti. U njihovoj studiji postoperativno je zabilježen statistički značajan porast samo pokretljivosti spermija bez značajnog oporavka ostalih parametara spermograma. Prema njihovom mišljenju, za poboljšanje pokretljivosti spermija nije zaslužna varikocelktomija već spontani oporavak pokretljivosti spermija (78). Njihove tvrdnje potvrđuje i Breznik sa suradnicima kada objavljuje da nema značajnog oporavka koncentracije i pokretljivosti spermija nakon učinjene operacije (84). Rageth i suradnici također ne nalaze razloga za izvođenje varikocelktomije (85). Krause i suradnici 2002. godine objavili su multicentričnu studiju provedenu u 15 androloških centara gdje je zaključeno da nema statistički značajnog povećanja fertiliteta nakon učinjene varikocelktomije (86). Ali Shamsa i suradnici u najnovijem istraživanju objavljenom 2009. godine usporedili su parametre spermograma preoperativno i postoperativno nakon učinjene laparoskopske varikocelktomije, otvorene varikocelktomije u općoj anesteziji i otvorene varikocelktomije u lokalnoj anesteziji. U ovoj studiji u niti jednoj od ovih grupa nije zabilježen postoperativni oporavak broja kao niti pokretljivosti spermija. Neučinkovitost varikocelktomije u liječenju muške neplodnosti ističe se i u novijim preglednim člancima (74,76,80). Provedene meta analize randomiziranih kliničkih

ispitivanja, koje su objavili Evers i Collins, donose zaključak da nema dokaza da operativni ili radiološki tretman varikokele donosi korist u liječenju muške neplodnosti (73,82,83,87). Vodeći se rezultatima ovih meta analiza kliničke smjernice Europskog Urološkog Društva dovode u pitanje učinkovitost varikokelektomije, te se iznosi potreba opsežnog preoperativnog savjetovanja bolesnika o nesigurnoj učinkovitosti varikokelektomije (81,88). Kritički osvrt na ove metaanalize donosi Ficarra koji je na čelu talijanskog androloškog društva. On smatra nedovoljno kvalitetnim navedene meta analize, te zagovara varikokelektomiju kod klinički jasne varikokele i abnormalnog nalaza spermograma (54). Smjernice Nacionalnog centra za zdravlje žena i djece, iz Velike Britanije, ne preporučaju kirurško liječenje varikokele jer nije dokazan doprinos u povećanju broja trudnoća nakon operacije (79).

U našem istraživanju provjeren je utjecaj učinjene otvorene retroperitonealne varikokelektomije na parametre postoperativnog spermograma. Iz tablice 4 vidljivo je da je došlo do postoperativnog oporavka svih ispitivanih parametara spermograma osim koncentracije progresivno pokretnih spermija, ali ne postoji statistički značajna razlika ovih ispitivanih obilježja u preoperativnom i postoperativnom spermogramu. Naš rezultat bio bi u skladu s rezultatima autora koji smatraju da nema sigurnih pokazatelja učinkovitosti varikokelektomije. Ali s druge strane, treba znati, da ovakav rezultat dobivamo analizirajući zajedno rezultate svih 99 ispitanika. Vodeći se razmišljanjem Davida Diamonda koje je izneseno u komentaru urednika na članak Cayana (59), a u kojem se iznosi

potreba razvrstavanja bolesnika na one koji su imali postoperativno poboljšanje spermograma, one kojima se spermogram nakon operacije pogoršao te one kojima je spermogram ostao postoperativno isti, prikazali smo u tablici 3 rezultate na ovakav način. Pregledom dosadašnje medicinske literature nismo našli rad u kojem je rezultat prikazan u ovom obliku.

Iz tablice 3 vidljivo je da od 99 ispitanika, ako promatramo po pojedinim parametrima spermograma, postoperativno poboljšanje koncentracije spermija ima 51 (52%) ispitanik, koncentracije progresivno pokretnih spermija 43 (43%), ukupnog broja spermija u ejakulatu 57 (58%), postotka progresivno pokretnih spermija 50 (51%) i ukupnog broja progresivno pokretnih spermija 54 (55%) ispitanika. Analizirajući ove iste parametre, postoperativno pogoršanje je zabilježeno kod koncentracije spermija u 45 (45%) ispitanika, koncentracije progresivno pokretnih spermija 37 (37%), ukupnog broja spermija u ejakulatu 40 (40%), postotka progresivno pokretnih spermija 43 (43%) i ukupnog broja progresivno pokretnih spermija u 34 (34%) ispitanika. Rezultat postoperativnog spermograma nepromijenjen u odnosu na preoperativni imali su kod koncentracije spermija ima 3 (3%) ispitanika, koncentracije progresivno pokretnih spermija 19 (19%), ukupnog broja spermija u ejakulatu 2 (2%), postotka progresivno pokretnih spermija 6 (6%) i ukupnog broja progresivno pokretnih spermija 11 (11%) ispitanika.

Uspoređujući naše rezultate s rezultatima autora koji zagovaraju varikocelktomiju u liječenju muške neplodnosti, a svoje rezultate su prikazali

postotkom ispitanika kod kojih je postoperativni spermogram poboljšao, vidljivo je slijedeće. U našoj studiji 52% ispitanika ima postoperativno poboljšanje spermograma, što je usporedivo sa rezultatom Cayana i suradnika koji su zabilježili poboljšanje kod 50% ispitanika, a nešto je lošiji rezultat uspoređujući s rezultatima Dubina od 70%, Chena 73,3% i Stewarta 85% (62,67,70,89). Analizom ovih podataka dobili smo odgovor na treći cilj našeg istraživanja u kojem smo postavili potrebu za provjerom učinkovitosti varikokektomije na parametre spermograma.

Nadalje, prvi i drugi cilj ove studije bili su procijeniti da li ispitanici s nižim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija i ukupnog broja progresivno pokretnih spermija imaju značajniji postoperativni oporavak parametara spermograma od onih s većim preoperativnim vrijednostima koncentracije spermija i ukupnog broja progresivno pokretnih spermija. Prema literaturnim navodima postoje kontroverze u ovom području. Tako su Dubin i Amelar objavili rezultate studije u kojoj su pokazali da je operacija varikokele bila uspješnija kod bolesnika koji su preoperativno imali koncentraciju spermija veću od $10 \times 10^6/\text{ml}$ (85% uspješnih oporavaka spermograma), nasuprot onih koji su imali koncentraciju spermija manju od $10 \times 10^6/\text{ml}$ (35% uspješnih) (62). Slične rezultate dobili su Rodriguez-Rigau i suradnici u svojoj studiji. Njihovi ispitanici s preoperativnom vrijednosti koncentracije spermija većom od $10 \times 10^6/\text{ml}$ imali su postoperativni oporavak koncentracije spermija, dok kod onih s koncentracijom spermija manjom od $10 \times 10^6/\text{ml}$ nije zabilježen oporavak

koncentracije spermija. U njihovim grupama ispitanika nije došlo do značajnog oporavka pokretljivosti spermija (90). Newton i suradnici također su dobili bolje rezultate kod ispitanika koji su imali preoperativnu vrijednost koncentracije spermija veću od $10 \times 10^6/\text{ml}$ (91). Nasuprot ovim stavovima Cvitković i suradnici smatraju da će bolesnici s preoperativnom koncentracijom spermija manjom od $20 \times 10^6/\text{ml}$, a osobito oni s koncentracijom spermija manjom od $10 \times 10^6/\text{ml}$ imati bolji oporavak spermioograma (92). U prilog ovim rezultatima govori i studija Cocketta i suradnika, gdje su bolje postoperativne rezultate zabilježili kod ispitanika koji su preoperativno imali koncentraciju spermija manju od $10 \times 10^6/\text{ml}$ (93).

Da bi dobili što preciznije podatke, naše rezultate smo prikazali kao apsolutnu razliku ispitivanih parametara u postoperativnom i preoperativnom spermiogramu te kao relativnu promjenu ispitivanih parametara prikazanu u postocima. Analizirajući tablicu 5 vidljivo je da je u grupi ispitanika s koncentracijom spermija manjom od $10 \times 10^6/\text{ml}$ došlo do oporavka svih ispitivanih parametara, dok je u grupi ispitanika s koncentracijom spermija većom od $10 \times 10^6/\text{ml}$ zabilježen lošiji postoperativni rezultat koncentracije spermija i postotka progresivno pokretnih spermija. Provedenom statističkom analizom dokazane su statistički značajne razlike kod koncentracije spermija, koncentracije progresivno pokretnih spermija i postotka progresivno pokretnih spermija između ispitivanih skupina s manjom i većom koncentracijom spermija. Ovi rezultati dobiveni su prikazom apsolutne razlike ispitivanih

kvantitativnih parametara spermograma. Kada smo promjenu istih parametara prikazali u relativnoj promjeni iskazanoj u postocima dobili smo nešto drugačije rezultate. Iz tablice 6 vidljivo je da su svi ispitivani parametri zabilježili značajan oporavak u grupi ispitanika s koncentracijom spermija manjom od $10 \times 10^6/\text{ml}$. Ovaj naš rezultat govori u prilog nastojanjima vodećih autoriteta iz ovog područja da se uvede „referentni raspon“ za parametre spermograma sa donjom granicom koncentracije spermija nižom od dosadašnje referentne vrijednosti. Treba naglasiti da je navedeni „referentni raspon“ u procesu usvajanja u Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji.

Kada analiziramo utjecaj preoperativne vrijednosti ukupnog broja progresivno pokretnih spermija na postoperativni oporavak spermograma također nailazimo na oprečne stavove. Matkov i suradnici drže da će bolje postoperativne rezultate imati bolesnici koji su preoperativno imali ukupan broj progresivno pokretnih spermija veći od 5×10^6 , a da su bolesnici s preoperativnom vrijednosti ukupnog broja progresivno pokretnih spermija manjim od 5×10^6 i udruženim ženskim faktorom neplodnosti kandidati za umjetnu oplodnju (55). Nasuprot ovom stavu Cayan i suradnici smatraju da je opravdano učiniti varikoelektomiju i kod bolesnika sa izrazito niskim preoperativnim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija. Tako su oni pokazali da će u grupama ispitanika koji su preoperativno imali ukupan broj progresivno pokretnih spermija $0-1,5 \times 10^6$ i $1,5-5 \times 10^6$, gledajući zajedno ove obje grupe, njih 31% imati značaj oporavak spermograma (70). U našoj studiji također se pokazao značajan oporavak

parametara spermograma u grupi bolesnika s preoperativnom vrijednosti ukupnog broja progresivno pokretnih spermija manjim od 5×10^6 . Iz tablica 7 i 8 vidi se statistički značajna razlika u oporavku spermograma uspoređujući grupe ispitanika s manjim i većim ukupnim brojem progresivno pokretnih spermija.

U ovom istraživanju ispitali smo i utjecaj kombinacija preoperativnih vrijednosti koncentracije spermija i ukupnog broja progresivno pokretnih spermija na oporavak spermograma. Imali smo grupu ispitanika koji su imali preoperativno manju vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i veću vrijednost koncentracije spermija te su uspoređeni s grupom bolesnika koji su imali preoperativno veća oba ispitivana parametra. Iz tablica 9 i 10 vidi se da ne postoji statistički značajna razlika između apsolutnih razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti ispitivanih obilježja kao niti između relativnih promjena kvantitativnih obilježja u postocima uspoređujući ove dvije skupine bolesnika.

Potom smo imali ispitanike koji su imali manju vrijednost ukupnog broja progresivno pokretnih spermija u kombinaciji s manjom vrijednosti koncentracije spermija te smo ih usporedili s ispitanicima koji su preoperativno imali veće vrijednosti oba ispitivana parametra. Iz tablice 11 uočljivo je da postoji statistički značajna razlika između apsolutnih razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti kod ispitivanih obilježja osim kod ukupnog broja spermija u ejakulatu. Analizirajući tablicu 12 vidi se da postoji statistički značajna razlika između relativnih promjena kvantitativnih obilježja u postocima, kod svih ispitivanih obilježja, uspoređujući ove dvije skupine ispitanika. Iz naših rezultata vidljivo je da

je bolji postoperativni rezultat zabilježen u skupini ispitanika s manjim ukupnim brojem progresivno pokretnih spermija i manjom koncentracijom spermija. U ovom istraživanju nismo imali ispitanike koji bi imali kombinaciju preoperativno manje vrijednosti koncentracije spermija i veće vrijednosti ukupnog broja progresivno pokretnih spermija. Iz navedenog je vidljivo da je kombinacija preoperativnih vrijednosti manjeg ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i manje koncentracije spermija povezana s boljim oporavkom spermograma od kombinacije manjeg ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i veće koncentracije spermija. To ukazuje na mogućnost da je preoperativna vrijednost koncentracije spermija važnija u procjeni učinkovitosti varikoelektomije, što otvara moguću potrebu da se u budućim istraživanjima učini dodatna analiza grupe bolesnika kod koje bi postojala kombinacija preoperativno manje koncentracije spermija i većeg ukupnog broja progresivno pokretnih spermija.

Zadnji cilj ove studije bio je provjeriti utjecaj dobi u kojoj je učinjena varikoelektomija na oporavak ispitivanih parametara spermograma. Na ovaj način htjeli smo provjeriti da li varikocela ima progresivno negativni učinak. I u ovom području brojne su kontroverze. Vodeći se činjenicom da postoji značajna razlika u prevalenciji varikocela kod osoba s primarnom neplodnošću (35%) i onih sa sekundarnom neplodnošću (80%) neki autori su zaključili da varikocela ima progresivnu narav (5,94). Tinga i suradnici su pronašli značajno poboljšanje broja spermija nakon varikoelektomije kod ispitanika mlađih od 30 godina dok u grupi starijih od 30 godina nije bilo poboljšanja spermograma (95). Romeo i

Santoro također smatraju da varikocela ima progresivno negativni učinak na reproduktivnu funkciju (96). Zorba i suradnici navode da vrijeme trajanja neplodnosti, koja je uzrokovana varikocelom, ima utjecaja na postoperativni oporavak spermograma (97). Značajno smanjenje broja i koncentracije spermija, tijekom godina praćenja, kod bolesnika kojima nije učinjena varikocelotomija objavljeno je u nekolicini studija (5,94,98). Svi ovi podaci govore u prilog progresivne naravi varikocele.

Nasuprot ovim studijama Nieschlag i suradnici smatraju da je glavni uzrok sekundarne neplodnosti starija dob i smanjena plodnost ženskog partnera (99). Štoviše, Jarow i suradnici nisu zabilježili razliku u prevalenciji varikocele kod primarne i sekundarne neplodnosti. U njihovoj studiji iz 1996. godine varikocela je nađena kod 44% bolesnika u skupini s primarnom neplodnosti te u 45% bolesnika sa sekundarnom neplodnosti (100). Lund i Larsen tvrde da tijekom vremena ne dolazi do pada broja spermija kod bolesnika s varikocelom (75). Resorlu i suradnici su u svojoj studiji podijelili ispitanike u tri dobne grupe. U prvoj grupi su bili ispitanici od 18 do 25 godina starosti, u drugoj od 26-35 godina, a u trećoj stariji od 36 godina. Nakon učinjene varikocelotomije nije zabilježena razlika, u oporavku koncentracije i pokretljivosti spermija, među ovim grupama (71). Sličan rezultat objavio je i Zini. U njegovoj studiji nije nađena razlika u postoperativnom oporavku spermograma među grupama ispitanika mlađih od 40 godina te onih starijih od 40 godina (101). Iz

navedenog može se zaključiti da nije potpuno jasan progresivno negativni učinak varikokele na parametre spermograma.

Naši rezultati podudaraju se s rezultatima Resorlu-a i Zini-a. U našoj studiji nismo zabilježili statistički značajnu razliku između apsolutnih razlika postoperativnih i preoperativnih vrijednosti ispitivanih obilježja spermograma kao niti između relativnih promjena kvantitativnih obilježja u postocima uspoređujući grupu bolesnika koji su u vrijeme operacije imali <30 godina s grupom bolesnika koji su imali ≥ 30 godina.

Naši rezultati upućuju na potrebu daljnjih kliničkih istraživanja u kojima će se istražiti učinkovitost varikokelektomije i odrediti točna uloga potencijalnih prediktora uspješnosti varikokelektomije.

Iz naših rezultata vidljivo je da će određeni broj bolesnika imati korist od učinjene operacije. Ova studija pokazala je da je racionalno učiniti varikokelektomiju kod bolesnika koji imaju koncentraciju spermija manju od 10×10^6 /ml i/ili ukupan broj progresivno pokretnih spermija manji od 5×10^6 , jer je kod ovih bolesnika zabilježen značajan postoperativni oporavak spermograma. Na ovaj način može se očekivati smanjenje broja bolesnika kojima će biti potrebna potpomognuta oplodnja.

U ovom istraživanju pokazalo se da dob operiranih bolesnika nije utjecala na postoperativni oporavak spermograma. Stoga se preporuča operativno liječenje varikokele i kod bolesnika starijih od 30 godina.

6 ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. Ispitanici s preoperativnom vrijednosti koncentracije spermija manjom od $10 \times 10^6/\text{ml}$ imaju značajan postoperativni oporavak parametara spermograma, osobito ako rezultat promatramo kao relativnu promjenu izraženu u postocima.
2. Ispitanici s preoperativnom vrijednosti ukupnog broja progresivno pokretnih spermija manjim od 5×10^6 imaju značajan postoperativni oporavak spermograma promatrajući ovo poboljšanje kao apsolutnu razliku i kao relativnu promjenu iskazanu u postocima.
3. Promatrajući kombinacije preoperativnih vrijednosti ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i koncentracije spermija zabilježili smo značajan oporavak parametara spermograma u grupi bolesnika s nižim vrijednostima oba parametra, dok nije zabilježen značajan oporavak u grupi bolesnika s nižim vrijednostima ukupnog broja progresivno pokretnih spermija i većim vrijednostima koncentracije spermija.
4. Ova studija pokazala je opravdanost učinjene varikoelektomije kod bolesnika koji imaju koncentraciju spermija manju od $10 \times 10^6/\text{ml}$ i/ili ukupan broj progresivno pokretnih spermija manji od 5×10^6 , jer je kod ovih bolesnika zabilježen značajan postoperativni oporavak spermograma. Učinjenom varikoelektomijom kod ovih bolesnika može

se očekivati smanjenje broja bolesnika kojima će biti potrebna potpomognuta oplodnja.

5. Ako analiziramo zajedno rezultate svih ispitanika u istraživanju nismo dobili statistički značajne razlike između ispitivanih parametara preoperativnog i postoperativnog spermograma.
6. U našem istraživanju 52% bolesnika imalo je poboljšanje parametara spermograma nakon učinjene varikoelektomije.
7. Pokazalo se da dob operiranih bolesnika nije utjecala na postoperativni oporavak spermograma. Stoga se preporuča operativno liječenje varikocele i kod bolesnika starijih od 30 godina.

7 SAŽETAK

U ovom radu analizirani su podaci dobiveni od 99 bolesnika kojima je učinjena otvorena retroperitonealna varikocelktomija na Zavodu za urologiju Opće bolnice Sveti Duh u periodu od 2001. do 2008. godine. Svim bolesnicima preoperativno i u roku od 6 mjeseci nakon operacije učinjeni su spermioگرامi. Iz spermioagrama se promatrala apsolutna i relativna promjena koncentracije spermija, ukupnog broja progresivno pokretnih spermija, koncentracije progresivno pokretnih spermija, postotka progresivno pokretnih spermija, i ukupnog broja spermija u ejakulatu.

Ciljevi rada bili su istražiti da li bolesnici koji preoperativno imaju koncentraciju spermija manju od $10 \times 10^6/\text{ml}$ i/ili ukupan broj progresivno pokretnih spermija manji od 5×10^6 imaju značajniji postoperativni oporavak parametara spermioagrama, procijeniti utjecaj otvorene retroperitonealne varikocelktomije na parametre spermioagrama i ocijeniti utjecaj dobi u kojoj je učinjena varikocelktomija na oporavak ispitivanih parametara spermioagrama.

Rezultat ove studije pokazuje opravdanost učinjene varikocelktomije kod bolesnika koji imaju koncentraciju spermija manju od $10 \times 10^6/\text{ml}$ i/ili ukupan broj progresivno pokretnih spermija manji od 5×10^6 , jer je kod ovih bolesnika zabilježen značajan postoperativni oporavak spermioagrama. Analizirajući sveukupno rezultate svih ispitanika nismo zabilježili statistički značajnu razliku između parametara preoperativnog i postoperativnog spermioagrama. Ako iz

ispitivane skupine izdvojimo one bolesnike koji su imali postoperativni oporavak spermograma dobijemo rezultat od 52% uspješnih varikocelomija.

U našem istraživanju se pokazalo da dob operiranih bolesnika nije utjecala na postoperativni oporavak spermograma.

8 SUMMARY

This study analyzed data obtained from 99 patients who had an open retroperitoneal varicocelectomy at the Department of Urology, General Hospital "Holy Spirit" over a period from 2001 until 2008. On all patients preoperatively and within 6 months after surgery a seminal analysis was done. We observed absolute and relative changes in the sperm concentration, the total number of progressively moving spermatozoa, the concentration of progressively moving spermatozoa, the percentage of progressively moving spermatozoa, and the total number of sperm in the semen. The goals of this study were to investigate whether patients who preoperatively have a lower sperm concentration of $10 \times 10^6/\text{ml}$ and / or a total number of progressively moving spermatozoa is less than 5×10^6 have significant postoperative recovery of seminal parameters. Another goal was to assess the impact of an open retroperitoneal varicocelectomy on the seminal parameters, and also to evaluate the impact of the age in which the varicocelectomy was performed to recovery in the investigated seminal parameters. The result of this study showed the justification of the varicocelectomy in patients who have sperm concentrations of less than $10 \times 10^6/\text{ml}$ and / or a total number of progressively moving sperm count of less than 5×10^6 , because in these patients we found significant improvement in the seminal parameters. Analyzing the overall results of all subjects we did not record a statistically significant difference between the preoperative and

postoperative seminal parameters. When we extracted those patients who had a postoperative recovery in the seminal parameters we recorded a score of 52% successful varicocelelectomy. Our research showed that the age of the operated patients did not influence the postoperative recovery of the seminal parameters.

9 POPIS CITIRANE LITERATURE

- 1 World Health Organisation. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992;57:1289-93.
- 2 Cozzolino DJ, Lipschultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Human Reprod Update* 2001;7:55–8.
3. Meacham RB, Townesend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. *J Urol* 1994;151:1535-38.
4. Jarrow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:59-64.
5. Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59:613-16.
6. Tekgul S, Riedmiller D, Beurton E, Gerharz P, Hoebeke R, Kocvara R et al. Varicocele in children and adolescents. In: *European Association of Urology Guidelines*. Arnhem: European Association of Urology; 2006. p.16-19.
7. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004;81:424-29.

8. Unlu M, Orguc S, Serter S, Pekindil G, Pabuscu Y. Anatomic and haemodynamic evaluation of renal venous flow in varicocele formation using color Doppler sonography with emphasis on renal vein entrapment syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:42-6.
9. Ahmed K, Sampath R, Khan MS. Current trends in the diagnosis and management of renal nutcracker syndrome: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:410-16.
10. Coolsaet BL. The varicocele syndrome venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol* 1980;124:833-9.
11. Ting AC, Cheng SW. Nutcracker phenomenon presenting as left varicocele. *Hong Kong Med J* 2002;8:380.
12. De Schrappier A. 'Nutcracker' phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol* 1972;55:507-11.
13. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril* 1991;55: 861-8.
14. Delaney DP, Carr MC, Kolon TF, Snyder HM, Zderic SA. The physical characteristics of young males with varicocele. *BJU Int* 2004;94:624-6.
15. May M, Taymoorian K, Beutner S, Helke C, Braun KP, Lein M, Roigas J, Hoscke B. Body size and weight as predisposing factors in varicocele. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:45-8.
16. Handel LN, Shetty R, Sigman M. The relationship between varicoceles and obaesity. *J Urol* 2006;176:2138-40.

17. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989;142:743-5.
18. Zorgniotti AW, MacLeod J. Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. *Fertil Steril* 1973;24:854-63.
19. Hendin BN, Kolettis PN, Sharma RK, Thomas AJ, Jr, Agarwal A. Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol* 1999;161:1831-4.
20. Mitropoulos D, Deliconstantinos G, Zervas A, Villiotou V, Dimopoulos C, Stavrides J. Nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities in the spermatic vein of patients with varicocele: a potential role for nitric oxide and peroxynitrite in sperm dysfunction. *J Urol* 1996;156:1952-8.
21. Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2006;21:986-93.
22. The Male Infertility Best Practice policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2004; 82 (Suppl 1):142-5.
23. Kim HH, Goldstein M. Adult varicocele. *Curr Opin Urol* 2008;18:608-12.
24. Chan PT, Goldstein M. Medical background on varicocele. *Drugs Today* 2002;38:59-67.

25. Simsek F, Turkeri L, Cevik I, Bircan K, Akdas A. Role of apoptosis in testicular tissue damage caused by varicocele. *Arch Esp Urol* 1998;51:947-50.
26. Nicotina PA, Romeo C, Arena S, Arena F, Maisano D, Zuccarello B. Immunoexpression of aquaporin-1 in adolescent varicocele testes: possible significance for fluid reabsorption. *Urology* 2005;65:149-52.
27. Koksall IT, Ishak Y, Usta M, Danisman A, Guntekin E, Bassorgun IC, Ciftcioglu A. Varicocele-induced testicular dysfunction may be associated with disruption of blood-testis barrier. *Arch Androl* 2007;53:43-8.
28. Templeton A. Varicocele and infertility. *Lancet* 2003;361:1838-9.
29. Hadžiselimović F, Leibundgut B, Da Rugna D, Buser MW. The value of testicular biopsy in patients with varicocele. *J Urol* 1986;135(4):707-10.
30. WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press, 2000.
31. Dhabuwala CD, Hamid S, and Moghissi KS: Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1992; 57: 854–7.
32. Sigman M, Jarow JP. Male infertility. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 614-19.
33. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C et al. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345:1388-93.

34. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
35. Eskew LA, Watson NE, Wolfman N, et al: Ultrasonographic diagnosis of varicoceles. *Fertil Steril* 1993;60:693-7.
36. Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA: The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. *J Urol* 1994;151: 1535-8.
37. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2006;S93-5.
38. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique: preliminary report. *J Urol* 1949; 61: 604-7.
39. Homonnai ZT, Fainman N, Engelhard Y, et al: Varicocelectomy and male fertility: Comparison of semen quality and recurrence of varicocele following varicocelectomy by two techniques. *Int J Androl* 1980; 3:447-58.
40. Niedzielski J, Paduch DA: Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: Implications of intraoperative venography. *J Urol* 2001; 165:937-40.
41. Marmar JL, Kim Y: Subinguinal microsurgical varicocelectomy: A technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1994;152: 1127-32.

42. Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M: Intraoperative varicocele anatomy: A microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol* 2003;170:2366-70.
43. Esposito C, Monguzzi G, Gonzalez-Sabin MA, et al: Results and complications of laparoscopic surgery for pediatric varicocele. *J Pediatr Surg* 2001;36:767-9.
44. Nyirady P, Kiss A, Pirot L, et al: Evaluation of 100 laparoscopic varicocele operations with preservation of testicular artery and ligation of collateral vein in children and adolescents. *Eur Urol* 2002;42:594-7.
45. Itoh K, Suzuki Y, Yazawa H, et al: Results and complications of laparoscopic Palomo varicocelectomy. *Arch Androl* 2003;49:107-10.
46. Koyle MA, Ottamasathien S, Barqawi A, et al: Laparoscopic Palomo varicocele ligation in children and adolescents: Results of 103 cases. *J Urol* 2004;172:1749-52.
47. McManus MC, Barqawi A, Meacham RB, Furness III PD, Koyle MA: Laparoscopic varicocele ligation: Are there advantages compared with the microscopic subinguinal approach? *Urology* 2004;64:357-60.
48. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl*;30(1):33-40.
49. Lima SS, Castro MP, Costa OF: A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia* 1978;10:103-6.

50. Kaufman SL, Kadir S, Barth KH, et al: Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. *Radiology* 1983;147:435-40.
51. Murray Jr RR, Mitchell SE, Kadir S, et al: Comparison of recurrent varicocele anatomy following surgery and percutaneous balloon occlusion. *J Urol* 1986;135:286-9.
52. Matthews RD, Roberts J, Walker WA, Sands JP: Migration of intravascular balloon after percutaneous embolotherapy of varicocele. *Urology* 1992;39:373-5.
53. Pryor JL, Howards SS: Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987;14:499-513.
54. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane Review-a contrary opinion. *Eur Urol* 2006;49:258–63.
55. Matkov TG, Zenni M, Sandlow J, Levine LA. Preoperative semen analysis as a predictor of seminal improvement following varicocelectomy. *Fertil Steril* 2001;75:63-8.
56. Lenzi A, Gandini L, Bagolan P, Nahum A, Dondero F. Sperm parameters after early left varicocele treatment. *Fertil Steril* 1998;69:347–9.
57. 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;88:639-48.

58. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Fioretti F, Bini V, Porena M. Varicocele and fertility: relationship between testicular volume and seminal parameters before and after treatment. *J Androl*. 2006;27:548-51.
59. Cayan S, Acar D, Ulger S, Akbay E. Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital. *J Urol* 2005;174:2003-6.
60. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of Varicolectomy in Improving Semen Parameters: New Meta-analytical Approach. *Urol* 2007;70:532-8.
61. Schlesinger MH, Wilets LF, Nagler HM. Treatment outcome after varicolectomy. *Urol Clin N Am* 1994;21:517-29.
62. Dubin L, Amelar RD. Varicolectomy: 986 cases in a twelve-year study. *Urology* 1977;10:446-9.
63. Madgar I, Weissenberg R, Karasik A, Goldwasser B, Lunenfeld B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995;63:120-24.
64. Sayfan J, Siplovich L, Koltun L et al. Varicocele treatment in pubertal boys prevents testicular growth arrest. *J Urol* 1997;157:1456-7.
65. Schatte EC, Hirshberg SJ, Fallick ML, Lipschultz LI, Kim ED. Varicolectomy improves sperm strict morphology and motility. *J Urol* 1998;160:1338-40.

66. Kibar Y, Seckin B, Erduran D. The effects of subinguinal varicocelectomy on Kruger morphology and semen parameters. *J Urol* 2002;168:1071-4.
67. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008;179:639-42.
68. Zini A, Boman JM. Varicocele: Red flag or red herring? *Semen Reprod Med* 2009;27(2):171-8.
69. French DB, Desai NR, Agarwal A. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(3):269-74.
70. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioglu A, Tellaloglu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol* 2002;167(4):1749-52.
71. Resorlu B, Kara C, Sahin E, Unsal A. The significance of age on surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol* 2009; (Epub ahead of print) PMID: 19507047
72. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl 3): 247–9.
73. Evers, J. L. and Collins, J. A.: Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1849-52.
74. Silber SJ. The varicocele dilemma. *Hum Reprod Update* 2001;7:70 –7.

75. Lund L, Larsen SB. A follow-up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects. *BJU* 1998; 82:682– 6.
76. Kamischke A, Nieschlag E. Varicocele treatment in the light of evidence-based andrology. *Hum Reprod Update* 2001;7:65–9.
77. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol* 1979;51:591-96.
78. Baker HWG, Burger HG, de Kretser DM et al. Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles. *Br Med J* 1985;291:1678-80.
79. Clinical guidelines: Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2004;54–5.
80. Biyani CS, Cartledge J, Janetschek G. Varicocele. *Clin Evid* 2006;15: 1279-84.
81. Dohle GR, Zsolt K, Jungwirth A, Hargreave TB. EAU Guidelines on Male Infertility. *Eur Urol* 2004;46:555–8.
82. Evers JLH, Collins JA, Vandekerckhove P. Surgery of embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000479.
83. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000479.
84. Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993;30:157–60

85. Rageth JC, Unger C, DaRugna D, Steffen R, Stucki D, Barone C, Eijsten A, Rutishauser G, Leibundgut B, Gallo LM, et al. Long-term results of varicocelectomy. *Urol Int* 1992;48(3):327-31.
86. Krause W, Muller HH, Schafer H, Weidner W. Does treatment of varicocele improve male fertility? results of the 'Deutsche Varikozelenstudie', a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia* 2002;34(3):164-71.
87. Evers JLH, Collins JA, Clarke J. Surgery of embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000479.
88. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB. Guidelines on male infertility In: European Association of Urology Guidelines. Arnhem: European Association of Urology; 2009. p. 28-31.
89. Stewart BH. Varicocele in infertility: Incidence and results of surgical therapy. *J Urol* 1974;112:222-3.
90. Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Relationship of varicocele to sperm output and fertility of the partners in infertile couples. *J Urol* 1978;120:691-4.
91. Newton R, Schinfeld JS, Schiff I. The effect of varicocelectomy on sperm count, motility and conception rate. *Fertil Steril* 1980;34:250-4.
92. Cvitković P, Mrklič B, Škrabalo Z. Varikokela-vrijednosti hormona, biokemijskih parametara ejakulata i spermograma prije i poslije operacije. *Lij vjes* 1980; 102: 493-8.

93. Cockett ATK, Dougherty KA. The varicocele and semen characteristics. *J Urol* 1979;121:435-7.
94. Witt MA and Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 1993;42:541-3.
95. Tinga DJ, Jager S, Bruijnen CL, Kremer J, Mensink HJ. Factors related to semen improvement and fertility after varicocele operation. *Fertil Steril*. 1984 ;41(3):404-10.
96. Romeo C, Santoro G. Varicocele and infertility: why a prevention? *J Endocrinol Invest*. 2009;32(6):559-61.
97. Zorba UO, Sanli OM, Tezer M, Erdemir F, Shavakhabov S, Kadioglu A. Effect of infertility duration on postvaricocelectomy sperm counts and pregnancy rates. *Urology* 2009;73(4):767-71.
98. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril* 1992; 57:174-7.
99. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abschlagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counsseling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998; 30:2147-50.
100. Jarow JP, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996; 47:73– 6.

101. Zini A, Boman J, Jarvi K, Baazeem A. Varicocelectomy for infertile couples with advanced paternal age. *Urology* 2008;72(1):109-13.

10 ŽIVOTOPIS

Rođen sam 29.06.1971. u Dubrovniku, gdje sam završio osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Oženjen sam i otac sam dvoje djece.

Medicinski fakultet upisao sam 1990. godine. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u lipnju 1996. godine nakon redovito završenih šest akademskih godina (šestogodišnji studij). Pripravnički staž odradio sam u KB Sestre Milosrdnice od 11 mj. 1996. do 11 mj. 1997., a potom odslužio vojni rok tijekom kojega sam osam mjeseci radio kao liječnik opće prakse u vojnoj ambulanti. Po završetku vojnog roka položio sam državni ispit te se zaposlio u D.Z. Novi Zagreb gdje sam 16 mjeseci radio kao obiteljski liječnik. 17. travnja 2000. godine zaposlio sam se u O.B. Sveti Duh gdje sam od 2000-2005. radio kao specijalizant urologije. Tijekom specijalizacije bio sam hrvatski predstavnik u Europskom društvu specijalizanata urologije (ESRU) te član Europskog urološkog društva (EAU).

U sklopu specijalizacije iz urologije pohađao sam na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu nastavu prve godine stručnog poslijediplomskog studija iz urologije u trajanju od listopada 2000. do srpnja 2001. godine i redovito položio propisane ispite. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, završio sam Znanstveni poslijediplomski studij-Doktorski studij (2002-2004). U srpnju 2005. položio sam specijalistički ispit iz urologije te se zaposlio na Zavodu za urologiju O.B. Sveti Duh na mjestu specijalista urologije. U više navrata boravio

sam na inozemnim Klinikama u svrhu stručnog usavršavanja (Mönchengladsbach, Strasbourg, Slovenj Gradec). Aktivno sam sudjelovao na više međunarodnih i domaćih kongresa, te imam više radova objavljenih (kao prvi autor i koautor) u domaćim i stranim znanstvenim časopisima. Aktivno sudjelujem u izvođenju nastave poslijediplomskog studija pod nazivom „Ultrazvuk u kliničkoj medicini“.

