

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**TRATAMENTUL MICROCHIRURGICAL
AL VARICOCELULUI**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

ACAD. PROF. UNIV. DR. SINESCU IOANEL

Student-doctorand

NEDELEA ANDREI SORIN

2019

CUPRINS

Introducere	
I. Partea generală	
1. Definiție și scurt istoric	1
2. Prevalență	1
3. Factori genetici și epigenetici în patogeneza varicocelului	2
4. Diagnostic	3
4.1 Venografia	3
4.2 Ultrasonografia	3
4.3 Termografia	3
5. Considerații anatomice	4
5.1 Mecanisme valvulare	4
5.2 IMC	4
5.3 Modificări histopatologice	4
6. Efecte adverse asociate varicocelului	5
6.1 Afectarea parametrilor spermatici	5
6.2 Eșecul creșterii și dezvoltării testiculare	5
6.3 Efectele hormonale ale varicocelului	5
6.4 Varicocelul și hiperplazia/displazia prostatei	5
7. Fiziopatologia contemporană a varicocelului	6
7.1 Efectul hipertermiei testiculare asupra spermatogenezei	6
7.1.1 Hipertermia scrotală tranzitorie poate afecta potențialul fertil	6
7.2 Efectul hipoxiei asupra spermatogenezei	6
7.3 Efectul acumulării de metaboliți renali și suprarenali asupra spermatogenezei	7
7.4 Efectul stresului oxidativ asupra spermatogenezei	7
7.4.1 Oxidul nitric	7
7.5 Efectul fragmentării ADN-ului asupra spermatogenezei	7
7.6 Efectul acumulării de Cadmiu asupra spermatogenezei	7
8. Varicocelul – o afecțiune progresivă?	8
9. Varicocelul și tehnicile de reproducere asistată	8
10. Recurența varicocelului	8

II. Contribuția personală	
11. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	9
12. Metodologia generală a cercetării	10
12.1 Analiza statistică	10
12.2 Tratatamentul microchirurgical al varicocelului – Tehnică chirurgicală Varicocelectomia microscopică subinghinală	10
12.3 Fișă de urmărire pacienți cu Varicocelectomie Microscopică Subinghinală	-
13. Studiul I - Studiu retrospectiv asupra varicocelectomiei microscopice subinghinale la 550 de pacienți	
13.1 Introducere	11
13.2 Material și metode	12
13.3 Rezultate	12
13.4 Discuții	
13.4.1 Date generale, analiza lotului, rezultate generale	19
13.4.2 Efectul varicocelului bilateral asupra fertilității	21
13.4.3 Rezultatele postoperatorii la pacienții cu varicocelectomie unilaterală și bilaterală	21
14. Studiul II - Eficacitatea varicocelectomiei microscopice bilaterale prin abord subinghinal la pacienții diagnosticați cu varicocel bilateral și infertilitate	
14.1 Introducere	23
14.2 Material și metode	23
14.3 Rezultate	24
14.4 Discuții	28
15. Concluzii și contribuții personale	29
Bibliografie	
Anexe	

Introducere

Infertilitatea este incapacitatea unui cuplu de a obține o sarcină după un an de contacte sexuale neprotejate (OMS). Aproximativ unul din opt cupluri are dificultăți în a obține o primă sarcină și unul din șase în a obține o a doua.[1] Ghidurile actuale identifică un factor de infertilitate masculin, asociat cu parametrii spermatici anormali, în aproximativ 50% din cazurile de infertilitate de cuplu.[2]

Cea mai frecventă cauză de infertilitate masculină rămâne varicocelelul, aproximativ 40% din bărbații infertili având un varicocelel clinic.[2] Prin tratarea varicocelelului parametrii spermogramei se pot îmbunătăți sau se poate opri degradarea lor.

Elementul major de noutate al lucrării de față este reprezentat de cercetarea eficacității varicocelectomiei bilaterale față de cea stângă la pacienții cu varicocelel stâng gradul III și varicocelel drept gradul I sau II, în special în ceea ce privește fertilitatea.

Am început cu un studiu retrospectiv, în primul rând pentru numărul mare de pacienți disponibil și în al doilea rând, pentru că rezultatele acestuia ne puteau oferi indicii despre realizarea “design-ului” unui studiu prospectiv. Am identificat punctele de interes privind efectuarea intervenției bilaterale la primul studiu și astfel a fost construit studiul prospectiv.

Am încercat, prin randomizare, ca pacienții din cele două loturi ale studiului prospectiv să fie cât mai omogeni, pentru a pune în evidență cât mai just aportul intervenției bilaterale asupra fertilității acestora.

Varicocelectomia microscopică subinghinală este cea mai nouă procedură descrisă pentru cura chirurgicală a varicocelelului. Acest tip de procedură are rezultate superioare în ceea ce privește îmbunătățirea parametrilor spermatici față de celelalte tehnici descrise în literatură și o rată mult mai scăzută a complicațiilor.

Odată cu dezvoltarea tehnicilor de reproducere asistată, cercetarea ar trebui să se concentreze, în principal, pe eficacitatea reparării chirurgicale a varicocelelului, luând în considerare ratele de obținere a sarcinii pentru fiecare metodă de reproducere asistată, a rentabilității lor, precum și a preferințelor cuplului. Rolul urologului în evaluarea și tratamentul infertilității masculine ar trebui să constea în: diagnosticarea afecțiunilor grave asociate cu infertilitatea, identificarea și tratarea cauzelor reversibile de infertilitate și recoltarea de spermatozoizi pentru IVF sau ICSI.

Partea Generală

1. Definiție și scurt istoric

Varicocelul este definit ca dilatația anormală a plexului pampiniform și a venei spermatică interne.[3] Varicocelul „clinic” poate fi pus în evidență în timpul examenului clinic, iar cel „subclinic” necesită examinări paraclinice pentru a fi depistat.

Varicocelul a fost pentru prima dată incriminat drept cauză de infertilitate masculină, în jurul anului 1880, de către Barfield, un chirurg englez.[4] Modificările parametrilor spermatici întâlnite în varicocel au fost descrise pentru prima dată de MacLeod în 1965, acestea fiind reprezentate de diferite grade de oligo-terato-astenozoospermie (OAT), până la azoospermie.[5]

Microchirurgia modernă a fost introdusă în anii 1970, în primul rând pentru a îmbunătăți rezultatul reversiei vasectomiei, dar s-a sugerat că de acest echipament poate beneficia și chirurgia varicocelului. Marmar și colab. au prezentat prima varicocelectomie microchirurgicală cu un microscop operator și instrumente de microchirurgie. Goldstein și colab. au modificat varicocelectomia microchirurgicală subinghinală abordând mai agresiv disecția arterială și ligatura venoasă și au efectuat de rutină "delivery testicular" [6]

2. Prevalență

Un studiu realizat de către Organizația Mondială a Sănătății în 34 de centre din 24 de țări a identificat prezența varicocelului la 11.7% din populația masculină adultă cu spermogramă normală și la 25.4% din bărbații care au modificări ale spermogramei. Analizând loturi foarte mari, s-a descoperit însă că numărul sarcinilor obținute natural a fost asemănător în cuplurile în care bărbatul are varicocel față de cele în care nu are.[7]

Nu s-a putut determina până la momentul actual o corelație directă între scăderea potențialului fertil masculin și prezența varicocelului, dar o meta-analiza recentă a arătat că în urma tratamentului chirurgical se decelează o îmbunătățire semnificativă a spermogramei.[8] Considerăm că toți bărbații diagnosticați cu varicocel și infertilitate de cuplu ar trebui să beneficieze în cadrul consultului urologic de o anamneză detaliată, examen clinic, spermogramă și profil hormonal.

3. Factori genetici și epigenetici în patogeneza varicocelului

Există studii care sugerează că apariția varicocelului poate fi influențată de factori ereditari. Gökçe și colab. au raportat o prevalență a varicocelului de 34% la rudele de gradul întâi, aceasta fiind de aproximativ trei ori mai mare față de grupul lor martor (populație de bărbați sănătoși, fără istoric de infertilitate, care s-au prezentat pentru controale periodice).[9]

Modificările cromozomiale sunt cele mai frecvente anomalii genetice la bărbații infertili, acestea fiind prezente la 2,1-15,5% dintre bărbații infertili, o frecvență mai mare decât cea găsită în populația generală (aproximativ 0,65%). Reducerea fertilității masculine poate fi cauzată de factori genetici care afectează atât dezvoltarea, diferențierea cât și funcția celulelor germinale.[10] Moro și colab. au identificat microdeleții ale brațului lung al cromozomului Y la 17,5% din pacienții cu varicocel și oligospermie severă și la nici unul dintre cei cu oligospermie moderată ($10-20 \times 10^6$ spermatozoizi/ml). Suspiciunea unei etiologii genetice la bărbații infertili cu varicocel sugerează că la astfel de pacienți trebuie să se efectueze teste de screening pentru microdeleții ale brațului lung al cromozomului Y, atât pentru un diagnostic corect cât și pentru a evita tratamentele inutile precum varicoclectomia. Microdelețiile brațului lung al cromozomului Y trebuie identificate întrucât pacienții pot transmite această anomalie genetică descendenților de sex masculin.[11]

Analiza FISH efectuată pe nuclei de spermatozoizi de la pacienți selectați cu varicocel a arătat că frecvențele medii ale disomiilor și diploidiiilor au fost în general în afara intervalului normal, indicând o perturbare severă a segregării meiotice. [12]

Mai multe studii au demonstrat o asociere între varicocel și polimorfisme genice, inclusiv polimorfisme ale unei singure nucleotide (SNP).[10]

Utilizarea de rutină a secvențierii genice pentru determinarea unor gene specifice, analiza mutațiilor și studierea epigenomului spermatic sunt limitate de mai mulți factori, inclusiv costul, disponibilitatea echipamentului și relevanța clinică. Apariția tehnicilor precum secvențierea de nouă generație, ce face posibilă identificarea informațiilor întregului genom, transcriptomica și determinarea metilării unei singure celule, precum și studiile de proteomică, pot adăuga informații importante despre baza genetică și epigenetică a varicocelului, în special în prevenirea și tratamentul infertilității la acești pacienți.[10]

4. Diagnostic

Pentru diagnosticul varicocelului este necesar un examen clinic meticolos atât în clinostatism cât și în ortostatism, atât în repaus cât și în timpul manevrei Valsalva. Dilatațiile venoase pot scădea semnificativ sau chiar dispărea în clinostatism.

4.1 Venografia

Recurența varicocelului după tratamentul chirurgical este asociată cu prezența unui număr ridicat de colaterale ale venei spermatică interne la nivel inghinal. Informațiile oferite de venografie pot fi deosebit de utile în diagnosticul și tratamentul acesteia prin embolizarea retrogradă a varicocelului.[13]

Rolul venografiei este, în consecință, dublu, atât de confirmare a diagnosticului cât și de identificare a sistemului complex de colaterale ale venei spermatică interne.[14]

4.2 Ultrasonografia

Chiar dacă examenul clinic este obligatoriu și suficient pentru diagnosticul varicocelului, există cazuri în care acesta nu poate fi efectuat corespunzător. Între acestea amintim obezitatea morbidă, paniculul adipos abdominal voluminos sau scrotul retractil. În aceste cazuri sunt necesare investigații imagistice suplimentare precum venografia (utilizată rar în prezent datorită gradului de invazivitate) sau ultrasonografia.

Un studiu care a cercetat potențialul diagnostic al ultrasonografiei Doppler color pentru varicocel a demonstrat că aceasta are o sensibilitate de 93% și o specificitate de 85% atunci când diagnosticul varicocelului este stabilit clinic. Sensibilitatea a crescut odată cu gradul varicocelului, aceasta fiind de 100% în detecția varicocelului de grad mare și mediu.[15]

Deși există interes pentru studiul hemodinamic al varicocelului, iar ultrasonografia este considerată gold-standard pentru evaluarea refluxului venos, nu există până la momentul de față criterii standardizate pentru evaluarea acestuia în patologia testiculară.[16]

4.3 Termografia

Termografia este mai sensibilă și mai precisă pentru detectarea varicocelului decât ecografia Doppler și examinarea fizică și poate fi utilizată pentru screening, ca modalitate unică, la bărbații infertili. Ecografia Doppler și termografia sunt complementare și utilizarea lor combinată oferă cea mai mare sensibilitate și precizie.[17]

5. Considerații anatomice

Anatomia drenajului venos al testiculului justifică prevalența mai mare a varicocelului pe partea stângă: vena spermatică dreaptă se varsă în vena cavă în unghi ascuțit, pe când vena spermatică internă stângă se varsă în vena renală stângă în unghi drept. Din acest motiv vena spermatică internă stângă va avea un traiect cu, în medie, 8-10 cm mai lung decât cea dreaptă, și va întâmpina la vărsare o presiune hidrostatică mai mare care, la rândul său, poate depăși mecanismele valvulare anti-reflux ale venei spermaticice interne și poate duce la apariția dilatațiilor venoase ale acesteia, precum și ale tributarelor sale.[3] Inserția oblică a venei spermaticice interne drepte în vena cavă împiedică transmiterea la nivelul acesteia a presiunii crescute întâlnite în vena cavă.[18]

Un alt factor care contribuie la presiunea crescută în vena spermatică internă stângă este reprezentat de traiectul venei renale stângi printre aortă și artera mezenterică superioară ce poate conduce la hipertensiune în vena renală stângă și formarea varicocelului.[19] Acest efect apare din cauza “pensei aorto-mezenterice” (nutcracker syndrome) și a fost descris pentru prima dată de Schepper[20] în 1972.

5.1 Mecanisme valvulare

Mecanismul valvular este implicat parțial în patogenia varicocelului având în vedere absența valvelor la un procent important din bărbați, prevalența crescută a acestei descoperiri la pacienții cu varicocel și frecvența mai mare a acesteia pe partea stângă.

5.2 Indicele de masă corporală

Mai multe studii au găsit o prevalență mai mare a varicocelului la pacienții cu înălțime crescută și greutate mai mică. Aceste rezultate susțin ipoteza conform căreia lungimea mai mare a venei spermaticice are un aport semnificativ în dezvoltarea varicocelului, iar țesutul adipos intraabdominal previne compresia venei renale stângi în “pensa aorto-mezenterică”. [21–23]

5.3 Modificări histopatologice

Modificări structurale, care rezultă din curgerea sangvină anormală, ar putea duce la alterarea funcției contractile și împiedicarea întoarcerii venoase, promovând astfel dezvoltarea varicocelului și infertilitatea.[24,25]. Studiile privind venele varicoase din alte părți ale corpului au demonstrat modificări comparabile în ceea ce privește proprietățile mecanice și conținutul de collagen.[26]

6. Efecte adverse asociate varicocelului

6.1 Afectarea parametrilor spermatici

O meta analiză publicată în 2016 de către Agarwal și colab. a inclus, în urma unei selecții riguroase, 10 studii privind efectul varicocelului asupra parametrilor spermatici și cuprinzând 1232 de bărbați. Comparând loturile, autorii au identificat o diferență medie între concentrațiile spermatică de: $-44,48 \times 10^6$ ml. La pacienții cu varicocel valorile s-au situat între 9,62 și $96,6 \times 10^6$ /ml, iar în lotul martor, între 64,98 și $124,05 \times 10^6$ /ml. În ceea ce privește motilitatea, diferența medie a fost de: -26,67. Motilitatea totală în grupurile cu varicocel a variat între 21,1% și 61,9%, iar în cele martor între 49,3% și 70%. Pentru compararea morfologiei au fost incluse doar opt studii cuprinzând 1092 de pacienți, iar diferență medie a fost de - 19,68%. [27]

6.2 Eșecul creșterii și dezvoltării testiculare

Hipotrofia testiculară asociată varicocelului a fost identificată de mai multe studii atât la adulți [28] cât și la copii și adolescenți [29]. Diferența de volum este cea mai evidentă în timpul pubertății, datorită creșterii rapide a volumului testicular. [19]

6.3 Efectele hormonale ale varicocelului

O ipoteză afirmă că modificările producției de testosteron asociate varicocelului apar treptat odată cu creșterea afectării celulelor Leydig și se manifestă ca hipogonadism doar la bărbații mai în vârstă, dincolo de vârsta uzuală de reproducere. Alternativ, există posibilitatea ca doar un subgrup de pacienți cu varicocel să fie predispus la efecte exagerate asupra producției hormonale. [30] Este probabil ca acești pacienți să fie cei la care varicocelul, infertilitatea și hipogonadismul să fie prezente concomitent. Această populație ar putea beneficia cel mai mult de tratamentul varicocelului.

6.4 Varicocelul și hiperplazia/displazia prostatei

Gat și colab. [31] susțin că în varicocel, datorită incompetenței sistemului valvular al venei spermatică interne, are loc o deviere a testosteronului liber nediluat, în cantități mari, direct din testicul în prostată. Testosteronul liber intraprostatic accelerează formarea de celule și le prelungește durata de viață, ducând la apariția BPH. Autorii susțin de asemenea că pot să explice fenomene insuficient cunoscute din patogeneza cancerului de prostată precum: persistența concentrațiilor androgenului intraprostatic și a activității crescute a receptorilor androgenici, chiar și la concentrațiile terapeutice de testosteron seric în timpul tratamentului anti-androgenic.

7. Fiziopatologia contemporană a varicocelului

7.1 Efectul hipertermiei testiculare asupra spermatogenezei

Mecanismul molecular prin care temperatura crescută afectează spermatogeneza nu este pe deplin elucidat, însă cercetările recente sugerează un rol important al proteinelor de șoc termic (heat-shock proteins - HSPs). Acestea au rol în pliarea proteinelor și răspunsului celular la stres. La pacienții cu varicocel, o contribuție la injuria termică o poate avea și reducerea expresiei acestor proteine, care au rol protector. Expresia genei care codifica HSPA2 a fost scăzută în lichidul seminal al adolescenților cu varicocel și oligospermie, comparativ cu cei cu varicocel și parametrii spermatici normali. Nivelul expresiei acestora este codificat genetic și este propus ca marker molecular pentru toleranța termică și deteriorarea indusă de temperatură a spermatozoizilor.[32]

7.1.1. Hipertermia scrotală tranzitorie poate afecta potențialul fertil

Expunerea tranzitorie a testiculelor la o temperatură ridicată are un efect negativ asupra spermatogenezei, însă aceasta poate fi îmbunătățită prin răcirea testiculelor.[33] Expunerea tranzitorie a testiculelor la temperaturi ridicate a dus la scăderea semnificativă a greutateii testiculare și a spermatogenezei, printr-un mecanism mijlocit de stresul oxidativ.[34] În același timp, în cazul degradării parametrilor spermogramei din varicocel, un program nocturn de 12 săptămâni, de răcire a scrotului, a dus la îmbunătățirea parametrilor spermogramei.[35]

7.2 Efectul hipoxiei asupra spermatogenezei

HIF-1 (Hypoxia-inducible factor 1) este considerat reglatorul principal al răspunsului la hipoxie. Mai multe studii independente au arătat o exprimare crescută a HIF1A și VEGF (vascular endothelial growth factor) în prezența varicocelului.[36,37]. Utilizarea VEGF la modele animale, ulterior reperfuziei, s-a dovedit a îmbunătăți statusul organelor ischemiate. Injectarea intramiocardică de VEGF₁₆₅ a îmbunătățit semnificativ performanța cardiacă, a stimulat angiogeneza și a redus apoptoza cardiomiocitelor la un model de șobolan cu infarct miocardic acut.[38]

PDRN este o fracție activă, extrasă din spermatozoizi de păstrăv, folosită pentru repararea tisulară, ce acționează prin stimularea receptorilor A2A, pentru a crește producția de VEGF, în condiții patologice de hipoperfuzie tisulară.[39] Studii efectuate pe modele animale de șobolan, cu varicocel indus artificial, au arătat că PDRN, prin stimularea receptorilor A2A, îmbunătățește mecanismele normale de neoangiogeneză prin livrarea

compensatorie de oxigen și metaboliți, restabilind astfel funcția testiculară și spermatogeneza.[40,41]

7.3 Efectul acumulării de metaboliți renali și suprarenali asupra spermatogenezei

Există o concentrație mai mare în vena spermatică internă a prostaglandinelor, a cortizolului și a catecolaminelor față de alte vene periferice. Camoglio și colab. arată că la șobolani Lewis Stock, la trei, șase și nouă luni după inducerea varicocelului artificial, au identificat o reducere a volumului testicular, o scădere a testosteronului, o creștere a FSH-ului și o degradare a parenchimului testicular. Acestea modificări au fost semnificativ mai scăzute în grupul de șobolani care înainte de inducerea varicocelului avuseseră excizată glanda suprarenală stângă. Rezultatele susțin teoria afectării parenchimului testicular în prezența metaboliților provenind din glanda suprarenală.[42]

7.4 Efectul stresului oxidativ asupra spermatogenezei

Speciile reactive de oxigen din lichidul seminal sunt produse în cea mai mare parte de spermatozoizi și de leucocitele prezente, în mod normal, în număr redus.[43] Spermatogeneza alterată și spermatozoizii anormali, imaturi, pot produce specii reactive de oxigen.[44] Stresul oxidativ poate afecta, de asemenea, spermatozoizii normali, atunci când vin în proximitatea celor anormali, producători de specii reactive de oxigen.[45]

7.4.1. Oxidul nitric

Mitropoulous și colab.[46] au calculat o rată de producție a oxidului nitric de 24 de ori mai mare la nivelul venelor spermatică ale pacienților cu varicocel, față de alte vene periferice. Nu se cunoaște exact motivul acestei creșteri excesive, ipotezele fiind că provine din celulele endoteliale și ale musculaturii netede a venelor spermatică sau că este produs de testicul și se acumulează în venele spermatică, datorită stazei vasculare.

7.5 Efectul fragmentării ADN-ului asupra spermatogenezei

Stresul oxidativ este considerat a fi principalul mecanism prin care varicocelul provoacă alterarea spermatogenezei. Proporția speciilor reactive de oxigen, în materialului seminal al pacienților cu varicocel, pare să fie corelată cu nivelul fragmentării ADN-ului spermatic la aceștia, chiar și în prezența unei spermograme normale.[47]

7.6 Efectul acumulării de Cadmiu asupra spermatogenezei

Au fost raportate valori semnificativ crescute ale nivelului de cadmiu în probele de biopsie testiculară la bărbații infertili cu varicocel. Cadmiul își poate exercita efectul negativ asupra spermatogenezei, prin reducerea concentrației de zinc și creșterea producției de specii reactive de oxigen. [48]

8. Varicocelel – o afecțiune progresivă?

Dovezile disponibile în prezent susțin concluzia că varicocelel exercită un efect nociv progresiv asupra funcției testiculare, reprezentată atât de volumul testicular, cât și de parametrii spermatici în timpul adolescenței. În schimb, există puține dovezi convingătoare, disponibile în acest moment, pentru a sugera că varicocelel are același efect nociv la adult. Cu toate acestea, ar fi totuși prudent să se monitorizeze bărbații tineri cu varicocelel asimptomatic, până când își vor împlini obiectivele de reproducere.[49]

9. Varicocelel și tehnicile de reproducere asistată

Există nenumărate dovezi științifice care atestă că tratamentul chirurgical al varicocelelului clinic îmbunătățește parametrii spermatici, scade stresul oxidativ seminal și fragmentarea ADN-ului spermatic și crește șansele pentru concepție naturală. Este încă neclar dacă intervenția chirurgicală, anterior folosirii unei tehnici de reproducere asistată, va crește șansele acestuia de reușită

Varicocelel este una dintre cele mai discutabile probleme din domeniul infertilității masculine, în principal în ceea ce privește indicația intervenției chirurgicale. Nu există criterii general acceptate în ceea ce privește selecția pacienților pentru operație. Odată cu dezvoltarea ICSI, cercetarea ar trebui să se concentreze în principal la eficacitatea reparării chirurgicale a varicocelelului, luând în considerare ratele de obținere a sarcini pentru fiecare metodă de reproducere asistată, a rentabilității lor, precum și a preferințelor cuplului.[50]

10. Recurența varicocelelului

Motivul major al recurenței varicocelelului este persistența venelor spermatiche ramificate care nu au fost ligaturate în timpul operației inițiale. Chiar dacă recurența datorată venelor cremasterice, deferențiale sau gubernaculare este posibilă, studiile actuale nu susțin un rol al acestor vene în recurență, la majoritatea pacienților. Multe dintre ramurile implicate în apariția varicocelelului apar deasupra nivelului subinghinal, acesta fiind probabil motivul pentru care abordările sub-inghinale au, în general, cele mai scăzute rate de recurență a varicocelelului.[51]

Contribuția personală

11. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Punctul de plecare al studiului a fost observația empirică a evoluției mai bune a pacienților cu varicocel stâng gradul III și drept gradul I sau II la care s-a efectuat varicolectomie microscopică bilateral, față de cei la care s-a efectuat unilateral. Am decis efectuarea a 2 studii, unul retrospectiv, care să analizeze experiența acumulată până la acel moment și să ofere indicii pentru formularea designului unui studiu prospectiv și un al doilea, prospectiv, care să aibă obiective țintite, urmărite just, încă de la înrolarea pacienților.

Obiectivele generale urmărite au fost:

- obținerea de date epidemiologice despre pacienții cu varicocel;
- verificarea unor teorii etiopatogenice la pacienții cu varicocel (teoria “pensei aorto-mezențerice” sau cea a presiunii hidrostatice);
- identificarea motivelor prezentării;
- demonstrarea importanței diagnosticului și tratamentului precoce prin studierea perioadelor de infertilitate preoperatorie;
- depistarea sarcinilor obținute postoperator și a caracteristicilor acestora (tipul sarcinii, evoluția, perioada până la obținerea sarcinii);
- identificarea de comportamente și afecțiuni care se asociază cu o scădere a potențialului fertil masculin;
- determinarea evoluției pacienților, în funcție de vârsta la momentul stabilirii diagnosticului și a efectuării intervenției chirurgicale;
- identificarea factorilor preoperatori care se corelează cu o evoluție favorabilă postoperator;
- investigarea influenței vârstei partenerei și a eventualelor patologii ale acesteia care pot îngreuna obținerea unei sarcini pe cale naturală;
- cercetarea modificărilor hormonale din varicocel și evoluția postoperatorie a acestora;
- stabilirea efectelor varicocelului bilateral asupra fertilității;
- stabilirea beneficiului varicolectomie microscopice subînghinale asupra fertilității, la pacienții cu varicocel stâng grad III și varicocel drept grad I sau II, față de intervenția unilaterală (stângă);
- evidențierea necesității alegerii intervenției chirurgicale adecvate, adaptată fiecărui caz în parte.

12. Metodologia generală a cercetării

12.1 Analiza statistică

Am testat distribuția variabilelor pentru normalitate prin testul Kolmogorov-Smirnov și prin metoda vizuală. Cele mai multe variabile au avut o distribuție non-parametrică și, pentru evaluarea diferențelor între variabilele continue, (între două grupuri) am folosit exclusiv testul Mann-Whitney U. Am ales acest test pentru uniformitatea analizei și întrucât are o eficiență comparativă cu a testului t-Student, pentru variabilele cu distribuție parametrică. Pentru compararea variabilelor continue, între mai mult de două grupuri, am folosit testul Kruskal-Wallis H.

Relațiile dintre variabilele continue au fost analizate prin coeficientul de corelație Spearman's Rho și au fost exprimate prin coeficientul de corelație și valoarea p ($p < 0,05$ a fost considerat semnificativ statistic în cazul tuturor analizelor). Un coeficient de corelație de 0-0,25 a indicat o corelație slabă, 0,25-0,5 a indicat o corelație moderată, 0,5-0,75 a indicat o corelație bună, în timp ce 0,75-1 a indicat o corelație foarte bună.

Am folosit testul chi-pătrat pentru a determina asocierile dintre variabilele categorice. În cazul prezenței unei asocieri semnificative din punct de vedere statistic, forța acestei a fost calculată prin valoarea coeficientului Phi (ϕ). Pentru a pune în evidență rezultatele obținute am prezentat datele în grafice și tabele, care au fost realizate și prelucrate în IBM SPSS.

Testarea Cochran-Armitage a trendului a fost utilizată pentru a determina dacă există o tendință liniară între o variabilă independentă ordinală și o variabilă dependentă dihotomă. Altfel spus, testul Cochran-Armitage a determinat dacă există o tendință liniară în proporțiile binomiale, la nivelurile unei variabile ordinale independente. Am considerat, și în acest caz, semnificativă din punct de vedere statistic, o valoare a $p < 0,05$.

Am efectuat analiza de supraviețuire Kaplan-Meier pentru a ilustra diferențele între durata până la obținerea unei sarcini între diferite grupuri de pacienți sau influența perioadei de infertilitate asupra obținerii unei sarcini. Testul Log-Rank Mantel Cox a fost utilizat pentru a compara prognosticul între grupuri.

12.2 Tratatamentul microchirurgical al varicocelului – Tehnică chirurgicală

Varicocelectomia microscopică subinghinală

(tehnica descrisă de Marmar în 1985 [52] și adaptată de Goldstein în 1992 [53])

Studiul I

Studiu retrospectiv asupra varicocelektomiei microscopice subinghinale la 550 de pacienți

13.1 Introducere

Ghidurile actuale identifică un factor de infertilitate masculin, asociat cu parametrii spermatici anormali, în aproximativ 50% din cazurile de infertilitate de cuplu. Cea mai frecventă cauză de infertilitate masculina rămâne varicocelul, aproximativ 40% din bărbații infertili având un varicocel clinic. [2]

Acest prim studiu, retrospectiv, a inclus un număr total de 550 de pacienți la care s-a efectuat varicocelektomie microscopice subinghinală de către o singură echipă operatorie, într-un singur centru de referință și urmând aceeași procedură. Sunt eliminate astfel diferențele datorate unor posibile variațiuni ce țin de tehnică sau specific al clinicii. Am reușit colectarea și centralizarea datelor acestor pacienți, care au fost operați pe o durată de peste 8 ani și au fost supravegheați postoperator între 2 și 10 ani.

Având în vedere numărul mare de pacienți am putut stabili mai multe obiective pentru studiului retrospectiv:

- obținerea de date epidemiologice despre pacienții cu varicocel;
- verificarea unor teorii etiopatogenice la pacienții cu varicocel (teoria “pensei aorto-mezentrice” sau cea a presiunii hidrostatice);
- identificarea motivelor prezentării;
- determinarea sarcinilor obținute postoperator și a caracteristicilor acestora (tipul sarcinii, evoluția, perioada până la obținerea sarcinii);
- identificarea de comportamente și afecțiuni care se asociază cu o scădere a potențialului fertil masculin;
- identificarea factorilor preoperatori care se corelează cu o evoluție favorabilă postoperator;
- stabilirea efectelor varicocelului bilateral asupra fertilității;
- stabilirea beneficiului varicocelektomiei microscopice subinghinale bilaterale asupra fertilității la pacienții cu varicocel stâng grad III și varicocel drept grad I sau II, față de intervenția unilaterală (stângă).

13.2 Material și metode

Am realizat un studiu de tip retrospectiv, observațional, pe o perioadă de 8 ani și 3 luni, între 2008 și 2016, pentru aprecierea eficienței varicocelelectomiei microscopice subinghinale în tratamentul varicocelului unilateral și bilateral. Toți pacienții au fost operați de către o singură echipă operatorie, în Clinica de Urologie, Dializa și Transplant Renal Fundeni, folosind aceeași tehnică chirurgicală.

Am folosit următoarele criterii de includere:

1. Pacienți diagnosticați cu varicocel unilateral sau bilateral;
2. Pacienți la care s-a efectuat varicocelelectomie microscopică subinghinală în Clinica de Urologie a Institutului Clinic Fundeni;
3. Efectuarea intervenției chirurgicale în intervalul septembrie 2008-decembrie 2016.

Am folosit următoarele criterii de excludere:

1. Absența unei modalități de contact (telefon sau email);
2. Refuzul de a participa la studiu;

13.3 Rezultate

Am efectuat un test Kruskal-Wallis H pentru a determina diferențele de IMC la pacienții cu varicocel stâng. Mediana valorilor IMC a fost diferită, cei cu varicocel gradul I având mediana IMC de 27,2 kg/m², cei cu varicocel gradul II având mediana IMC de 26,5 kg/m², iar cei cu varicocel grad III având mediana IMC de 26 kg/m². Aceste rezultate nu sunt însă semnificative statistic, având p=0,530.

Gradul varicocelului se corelează invers cu IMC, probabil datorită paniculului adipos care împiedică comprimarea venei renale stângi de către “pensa aorto-mezențerică”.

Am efectuat un test Mann-Whitney U pentru a determina diferențele de înălțime dintre pacienții cu varicocel stâng gradul II și III. Am avut date disponibile pentru 49 de pacienți cu varicocel gradul II și 298 pentru gradul III. Distribuția înălțimii în cele două grupuri a fost asemănătoare la inspecția vizuală. Mediana înălțimilor a fost diferită, cei cu varicocel gradul II având mediana la 180 cm, iar cei cu varicocel grad III având la 182 cm. Așadar, creșterea înălțimii se corelează pozitiv cu gradul varicocelului.

Aceste rezultate sunt semnificative statistic, cu p=0,015. Rangul mediu la cei cu varicocel grad II a fost de 141,65, iar la cei cu varicocel grad III a fost de 179,32. Aceste rezultate pot fi justificate de lungimea mai mare a venei spermatică interne stângi și, implicit, a presiunii hidrostatice la nivelul acesteia, la pacienții cu înălțime mai mare.

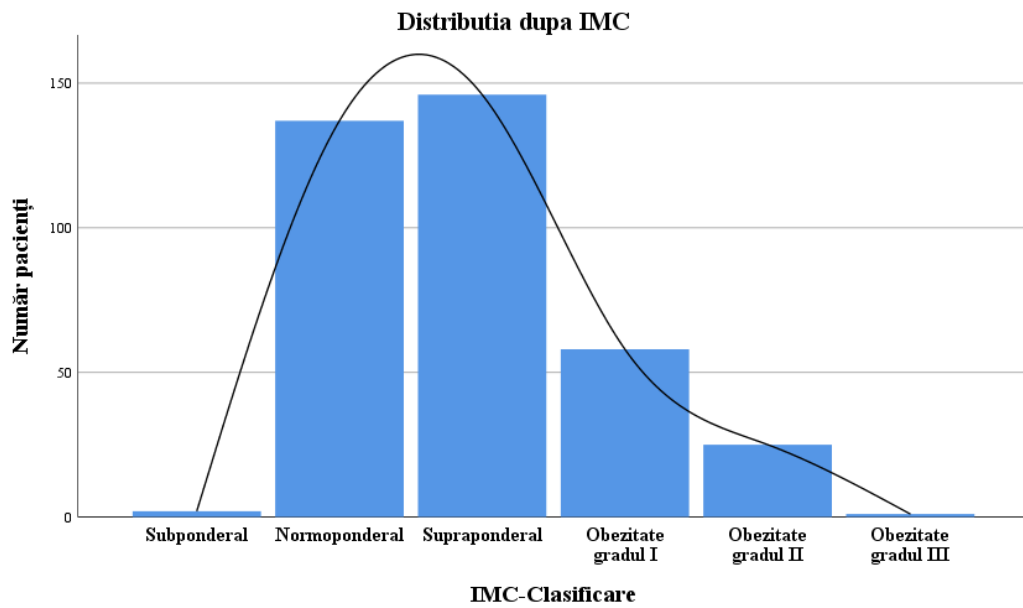


Figura 13.1 Distribuția lotului studiat după IMC

Sarcini obținute postoperator

Până în ianuarie 2019 un procent de 61,46% din pacienții operați au obținut o sarcină, indiferent dacă pe cale naturală sau nu. Am inclus numai pacienți care s-au prezentat pentru infertilitate sau care s-au prezentat pentru alte motive, însă ulterior au încercat obținerea unei sarcini.

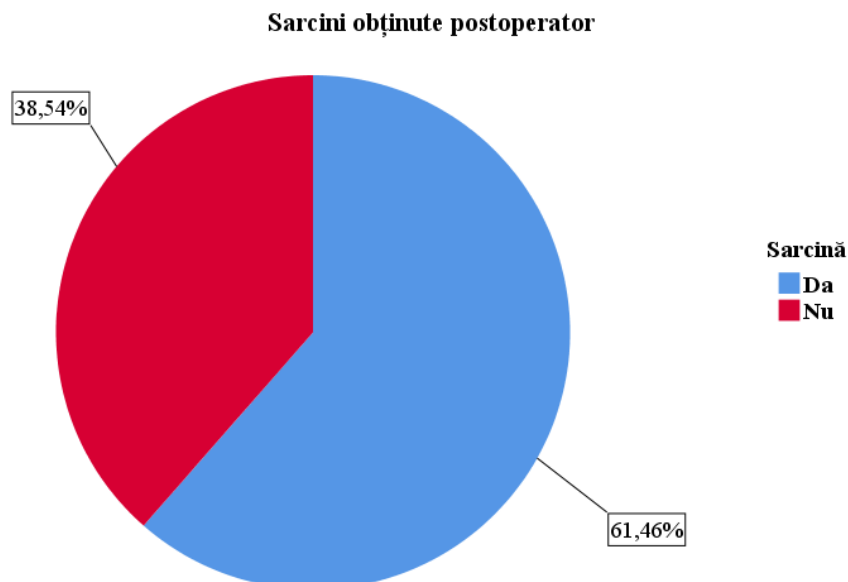


Figura 13.2 Sarcini obținute postoperator

Aproximativ trei sferturi (73,56%) dintre pacienții care au reușit să obțină o sarcină postoperator, au făcut-o prin concepție naturală. Următoarele, ca frecvență, au fost fertilizările in vitro prin ICSI cu 21,26% și inseminările intrauterine cu 5,17%. Mediana duratei până la obținerea sarcinii naturale a fost de aproximativ 13 luni. Pentru IUI, mediana duratei a fost de 14 luni și pentru ICSI de 20 de luni. Aceste rezultate indică faptul că cei mai mulți pacienți au continuat să încerce să obțină sarcini pe cale naturală, până să apeleze la tehnici de reproducere asistată. Deși nu putem realiza o statistică certă, din evaluarea pacienților, reiese că aceștia au apelat la tehnicile de reproducere asistată în ordinea crescătoare a invazivității acestora (întâi IUI și apoi IVF prin ICSI), dacă vârsta și patologia asociată a partenerei au permis.

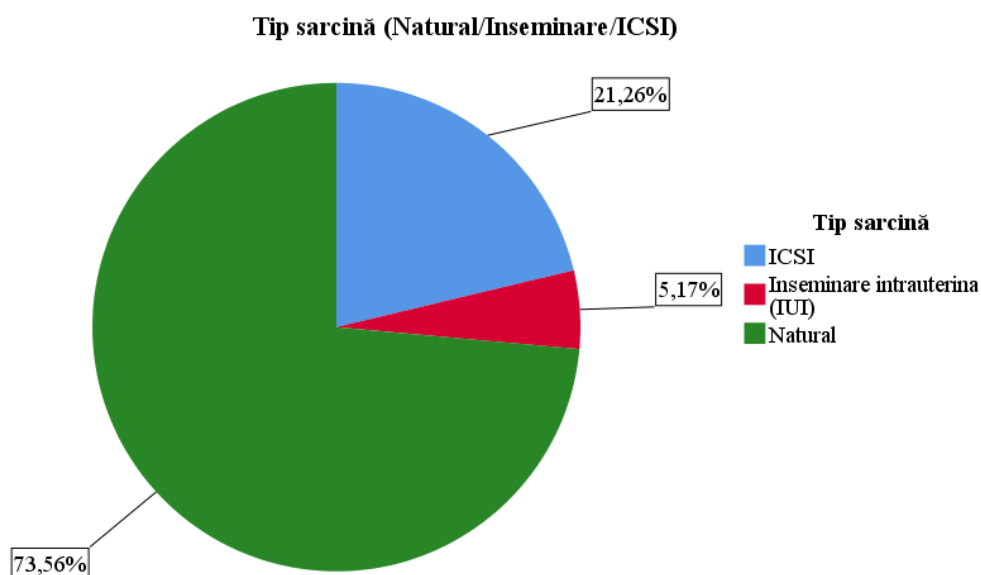


Figura 13.3 Modul de obținere al sarcinii

Pacienții care au obținut sarcini naturale postoperator au avut o perioadă mai scurtă de infertilitate preoperator, cu mediana la 22 de luni, față de cei care nu au obținut, aceștia având mediana la 24 de luni. Deși această diferență nu este însemnată și pentru că perioada de infertilitate involuntară preoperatorie are distribuție non-parametrică, am efectuat un test Mann-Whitney pentru a studia distribuția acestor valori și am obținut un rang mediu de 122 la cei care au obținut sarcina naturală și 144 la cei care nu au obținut-o. Aceste rezultate au fost semnificative statistic, cu $p=0,021$.

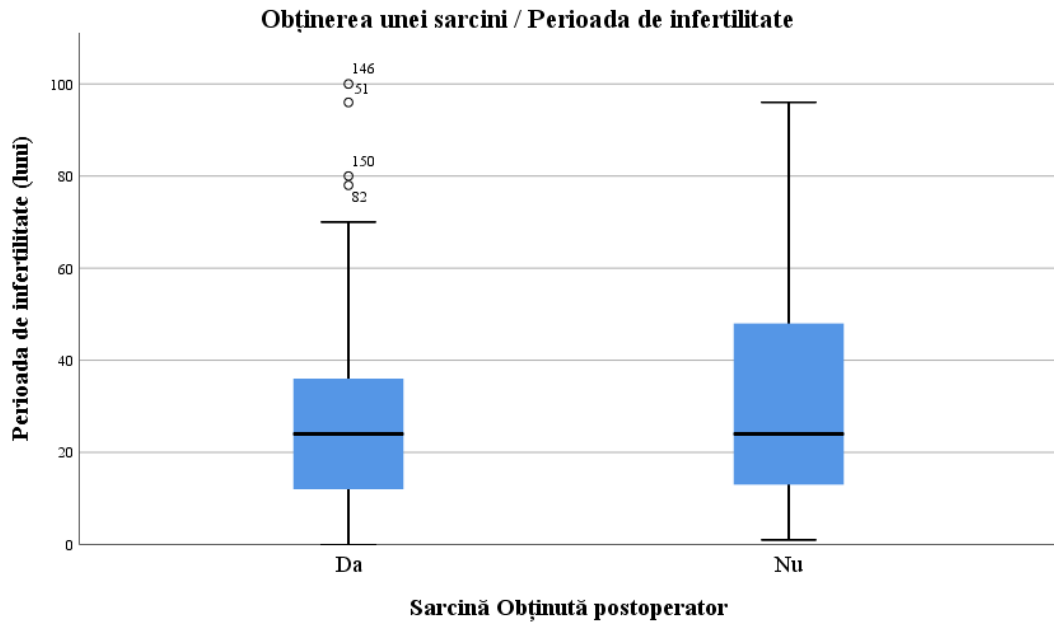


Figura 13.4 Obținerea unei sarcini naturale și perioada de infertilitate involuntară preoperatorie

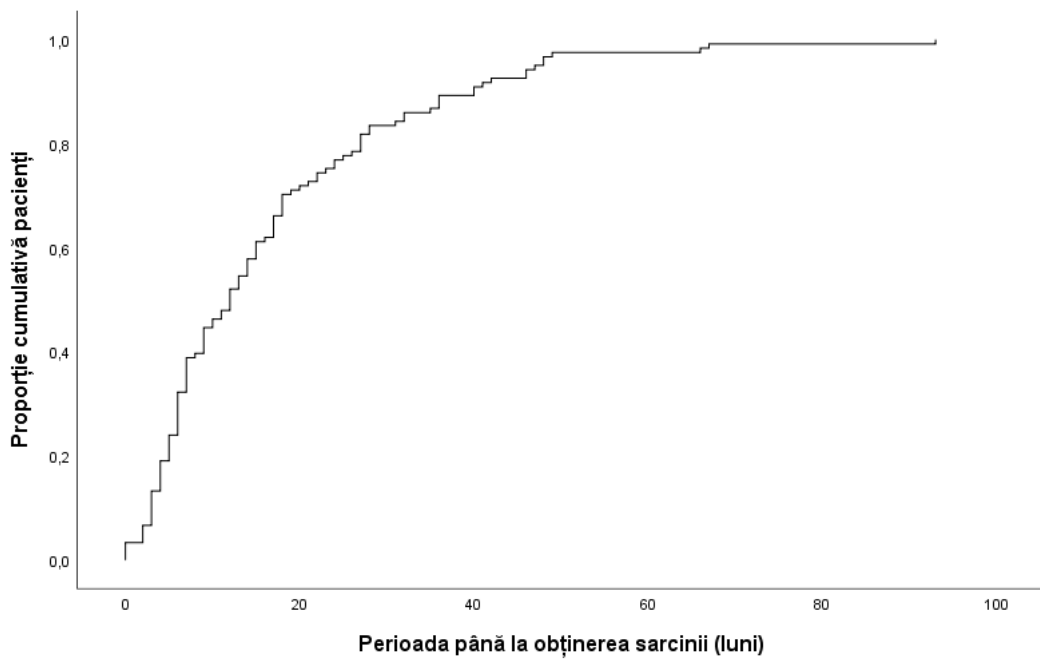


Figura 13.5 Curba Kaplan-Meyer a perioadei până la obținerea sarcinii pe cale naturală

Mediana duratei postoperatorii până la obținerea unei sarcini, pe cale naturală, la pacienții care au efectuat intervenția chirurgicală pentru infertilitate, a fost de 12 luni. În primul an după operație, 52% din cupluri au reușit să obțină o sarcină sigură, pe cale naturală.

Efectele varicocelului bilateral asupra fertilității

Simpla prezență a varicocelului bilateral a dus la o rată mai mică a sarcinilor obținute pe cale naturală, la aceste cupluri. Dintre pacienții cu varicocel pe partea stângă, 60,8% au obținut sarcina pe cale naturală, pe când dintre cei cu varicocel bilateral, numai 46,6% au obținut sarcina pe cale naturală. Am evaluat semnificația statistică a acestor rezultate prin testul chi-pătrat ($\chi^2=4,319$, $p=0,038$). Am exclus cuplurile în care partenera fusese diagnosticată cu o afecțiune care să îngreuneze obținerea unei sarcini pentru a putea evidenția cât mai exact efectul direct al varicocelului bilateral față de cel stâng asupra obținerii unei sarcini pe cale naturală.

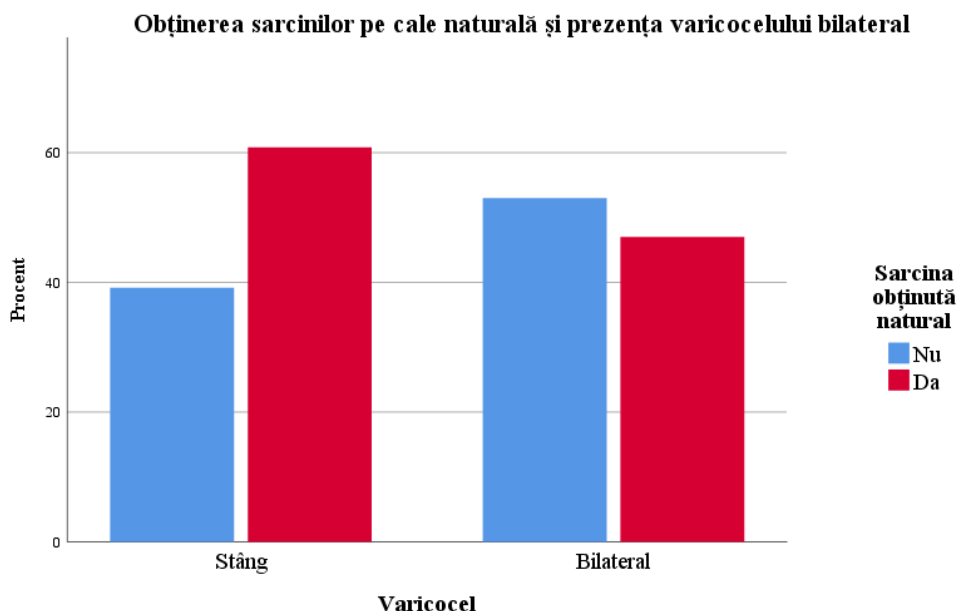


Figura 13.6 Efectul varicocelului bilateral asupra obținerii sarcinii pe cale naturală la cuplurile la care partenera nu are afecțiuni care să îngreuneze obținerea sarcinii

Numărul mai scăzut de sarcini asociat varicocelului bilateral are corespondență și în calitatea materialului seminal. Pacienții cu varicocel stâng au avut mediana TMSC preoperator de 13,7 milioane, pe când cei cu varicocel bilateral au avut 3,6 milioane. Datele sunt semnificative statistic conform testului Mann-Whitney U ($U=6114,5$, $p=0,001$). Diferențele se adâncesc atunci când vine vorba despre rezultatele postoperatorii. Deși intervenția chirurgicală îmbunătățește parametrii materialului seminal, pacienții cu varicocel bilateral au parametrii mult mai scăzuți. TMSC postoperator la pacienții cu varicocel stâng

este de 68,3 milioane iar la cei cu varicocel bilateral de 25,9 milioane. Si aceste rezultate sunt semnificative statistic la aplicarea testului Mann-Whitney U ($U=3971$, $p=0,015$).

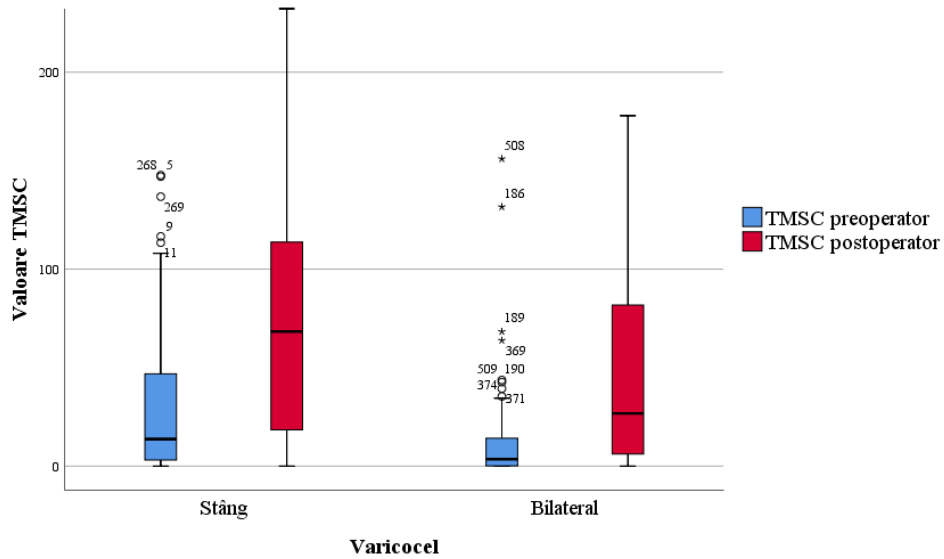


Figura 13.7 Efectul varicocelului bilateral asupra TMSC preoperator și postoperator

Beneficiul intervenției bilaterale la pacienții cu varicocel bilateral

Am selectat, pentru analiza ce urmează, numai pacienții diagnosticați cu varicocel bilateral. Un procent de 76,1% din totalul de 239 de pacienți cu varicocel bilateral au fost operați bilateral și restul de 23,9% au fost operați unilateral, pe partea stângă.

Tipul intervenției la pacienții cu varicocel bilateral

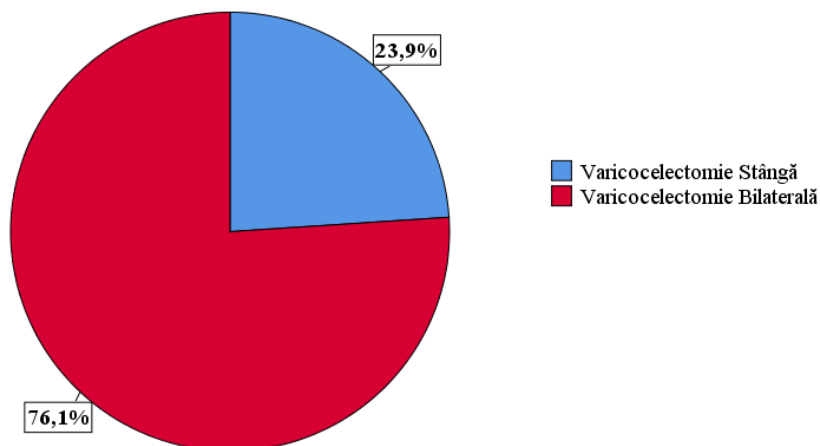


Figura 13.8 Tipul de intervenție efectuat la pacienții cu varicocel bilateral.

Am încercat să identificăm diferențe în ceea ce privește evoluția postoperatorie a acestor pacienți.

Am calculat TMSC postoperator pentru fiecare dintre acești pacienți. Valorile TMSC au distribuție vizuală asemănătoare și non-parametrică, indiferent de tipul de operație. Mediana TMSC postoperator, la pacienții cu varicocelectomie stângă a fost de 25,6 milioane spermatozoizi, pe când la cei cu varicocelectomie bilaterală a fost de 28,2 milioane de spermatozoizi. Am efectuat un test Mann-Whitney U pentru a vedea dacă aceste rezultate sunt semnificative din punct de vedere statistic, însă rezultatul a fost negativ, testul returnând o valoare $p=0,223$. Deși diferența dintre medianele TMSC postoperator există, valorile nu sunt diferite din punct de vedere statistic la pacienții cu varicocel bilateral indiferent de tipul operației.

Pentru a pune în evidență mai clar îmbunătățirea TMSC, am calculat diferența între valorile postoperatorii și preoperatorii ale acestuia la fiecare pacient și am efectuat un test Mann-Whitney U. Mediana creșterii TMSC la cei operați pe partea stângă a fost de 16,8 milioane de spermatozoizi, iar la cei operați bilateral a fost de 20,4 milioane de spermatozoizi. Deși diferența este însemnată numeric, aceasta nu este semnificativă din punct de vedere statistic, testul returnând o valoare $p=0,622$.

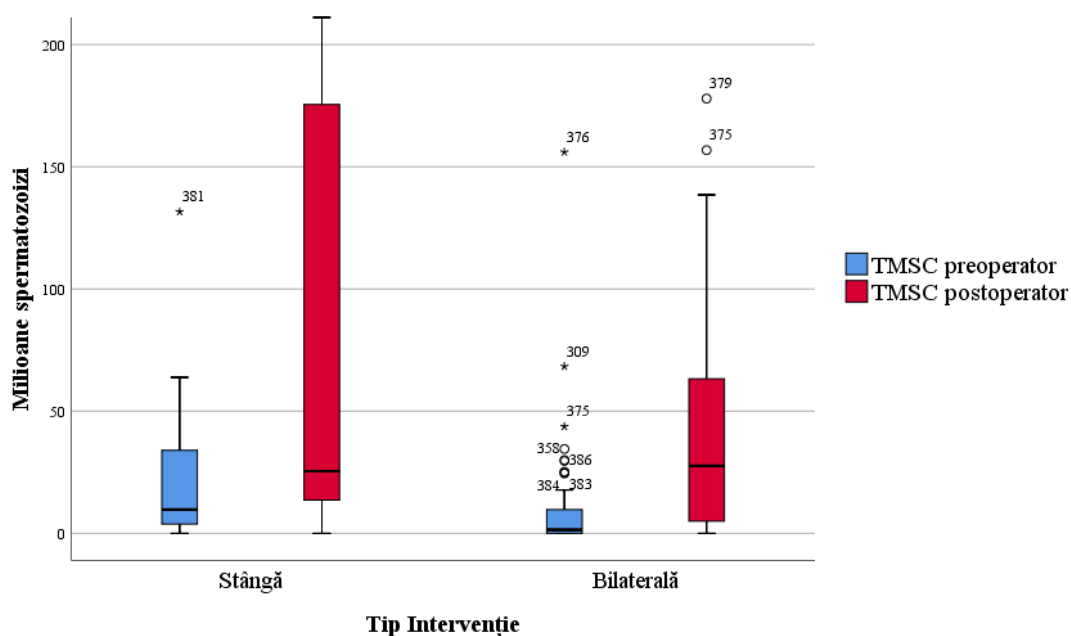


Figura 13.9 Îmbunătățirea TMSC la pacienții cu varicocel bilateral în funcție de tipul de intervenție chirurgicală (stângă sau bilaterală).

Îmbunătățirea parametrilor spermogramei și utilizarea ART

Un alt mod de a cuantifica beneficiile intervenției bilaterale este analiza potențialului fertil, prin grupa de TMSC în care se încadrează pacienții. Cu cât gradul de invazivitate a metodei de obținere a sarcinii este mai mare, cu atât riscurile pentru mamă și făt sunt mai mari, la fel și costurile procedurii. Stratificarea TMSC pe grupe, încadrează pacienții în candidați pentru IVF, IUI sau concepție naturală. Încadrarea postoperatorie a pacientului într-o grupa TMSC superioară va scădea invazivitatea tehnicii de reproducere asistată pentru care este candidat sau va elimina necesitatea acesteia.

Tabel 13.1 Distribuția pacienților cu varicocel bilateral după grupa TMSC preoperator

		Grupa TMSC			Total
		< 5 milioane	5-9 milioane	> 9 milioane	
Tip Intervenție	Stângă	29,2%	12,5%	58,3%	100,0%
	Bilaterală	58,2%	11,4%	30,4%	100,0%
Total		51,5%	11,7%	36,9%	100,0%

Tabel 13.2 Distribuția pacienților după grupa TMSC postoperator

		Grupa TMSC			Total
		< 5 milioane	5-9 milioane	> 9 milioane	
Tip Intervenție	Stângă	5,3%	10,5%	84,2%	100,0%
	Bilaterală	23,4%	7,8%	72,3%	100,0%
Total		51,5%	11,7%	36,9%	100,0%

13.4 Discuții

13.4.1. Date generale, analiza lotului, rezultate generale

Numărul de 550 de pacienți, incluși în studiul de față, chiar dacă are un caracter retrospectiv, îl situează printre studiile cu cei mai mulți pacienți recrutați. Datele obținute sunt cât se poate de omogene întrucât pacienții au fost operați de aceeași echipă, prin aceeași tehnică, în aceeași unitate medicală.

Am verificat teoria conform căreia paniculul adipos ar putea să împiedice comprimarea venei renale stângi de către “pensa aorto-mezenterică” prin calcularea IMC și corelarea acestuia cu gradul varicocelului.[21–23] Rezultatele au fost pozitive, pacienții cu grad mai mic de varicocel stâng având IMC mai mare decât cei cu grad mai mare de

varicocel. Valorile IMC scad odată cu creșterea gradului varicocelului stâng. Deși confirmă teoria enunțată, rezultatele nu sunt semnificative din punct de vedere statistic, $p=0,530$.

În grupul studiat procentul de obținere a unei sarcini a fost de 61,46% și procentul de obținere al sarcinii pe cale naturală a fost de 45,20% din întregul lot. Un procent de 73,56% din sarcini au fost obținute pe cale naturală, urmate ca frecvență de fertilizările in vitro prin ICSI cu 21,26% și inseminările intrauterine cu 5,17%. Am folosit pentru comparație o meta-analiză care reunește 16 studii care raportează rata sarcinilor obținute pe cale naturală.[30] Rezultatele au variat de la o rată de sarcini de 25% raportată de Baker și colab. [54], până la o rată de 65%, raportată de Boman și colab.[55] Am amintit doar studiile în care procedura chirurgicală utilizată a fost varicocelectomia microscopică prin abord subinghinal. Așadar, rezultatele obținute în studiul retrospectiv, se încadrează în cele din literatura de specialitate. Lotul cel mai numeros din meta-analiză, care raportează rata de obținere a sarcinii, a fost de 540 de pacienți,[56] inferior studiului de față.

Cele mai multe sarcini au fost obținute în primele 3-7 luni postoperator, ulterior numărul acestora scăzând ulterior progresiv. Mediana duratei până la concepția naturală a fost de 12 luni la pacienții care s-au prezentat pentru infertilitate. Un procent de 52% din cupluri au obținut sarcini pe cale naturală în primul an după operație. Perioada de urmărire postoperatorie cea mai lungă a fost de aproximativ 10 ani, din 2008 până în 2018, iar cea mai scurtă de aproximativ 2 ani, din decembrie 2016 până în ianuarie 2019. Am identificat puține studii care să menționeze perioada până la concepție. Al-Ghazo și colab. raportează o perioadă medie de $11,2 \pm 2,8$ luni postoperator, însă nu am găsit o explicație pentru procentul foarte ridicat, de 90,5%, de sarcini obținute în primul an, având în vedere că cea mai lungă perioadă de urmărire a fost de 26 de luni.[57] Ar fi fost de așteptat, din punct de vedere statistic, ca perioada medie până la obținerea sarcinii să fie mai mică în condițiile unui procent atât de ridicat al pacienților care au obținut sarcini în primul an. Această neconcordanță pune la îndoială credibilitatea rezultatelor studiului. Zorba și colab. raportaseră cu doar doi ani înainte, în 2009, o durată medie de $8,8 \pm 3,4$ luni (interval de 1-21 luni). Procentul de pacienți care au obținut o sarcină naturală în primul an a fost de 90,7%.[58] Rata de sarcini obținută în primul an de la operație este mult inferioară în studiul de față, 52% ,față de valorile menționate, deși valorile medii și respectiv mediane sunt apropiate.

Rezultatele obținute în studiul retrospectiv efectuat reflectă, în principal, faptul că acele cupluri în care partenerii au o vârstă mai mică au șanse mai ridicate de a obține o sarcină pe cale naturală după intervenția chirurgicală. Diferențele de vârstă între cele două

grupuri sunt semnificative statistic pentru ambii parteneri. ($p=0,004$ la femei și $p<0,001$ la bărbați).

În cazul cuplurilor care nu au obținut sarcina, am identificat, pe lângă o vârstă mai ridicată a ambilor parteneri, și o serie de patologii feminine asociate cu scăderea fertilității, în special la pacientele mai vârstnice. Cele mai importante dintre acestea sunt endometrioza, rezerva ovariană redusă, menopauza precoce și salpingita.

13.4.2 Efectul varicocelului bilateral asupra fertilității

Pacienții cu varicocel unilateral au avut atât înainte de operație, cât și după, parametrii spermatici mai buni, față de cei cu varicocel bilateral, însă diferențele au scăzut în urma operației, indiferent de tipul acesteia. Totodată, pacienții cu varicocel unilateral au avut o rată mai bună de obținere a sarcinii pe cale naturală. Am identificat mai multe studii care să contrazică acest fapt și care să susțină afectarea testiculară bilaterală în prezența varicocelului unilateral, stâng. Dubin și colab. au identificat modificări histopatologice la nivelul epiteliului germinal și alterări structurale ale spermatozoizilor la biopsii din testiculul contralateral la pacienții cu varicocel încă din 1969.[59] Goldstein și colab. au demonstrat creșterea temperaturii scrotale bilateral la pacienții cu varicocel unilateral.[60]

13.4.3 Rezultatele postoperatorii la pacienții cu varicolectomie unilaterală și bilaterală

Aproximativ trei sferturi din cei 239 de pacienți cu varicocel bilateral au fost operați bilateral. Considerăm că la momentul efectuării studiului, decizia asupra intervenției pe partea stângă (în toate cazurile varicocelul de pe partea stângă a avut un grad mai mare decât cel de pe partea dreaptă) sau bilateral nu are criterii bine stabilite în literatura de specialitate.

Am demonstrat că, indiferent de tipul de intervenție efectuat, la pacienții cu varicocel bilateral, creșterea TMSC în valoare absolută este cu atât mai mare cu cât valoarea inițială a acestuia este mai mare, și din acest motiv nu reflectă într-un mod just efectul varicolectomiei bilaterale și beneficiul acesteia față de intervenția unilaterală. Chiar și în aceste condiții, pacienții operați bilateral au avut o creștere mai mare atât în valoare absolută, cu o mediană de 20,4 milioane de spermatozoizi față de 16,8 milioane de spermatozoizi la cei operați pe partea stângă, cât și în valoare procentuală, raportată la valoarea inițială, unde creșterea a fost de 924% față de 204% la cei operați unilateral, $p=0,033$. Am demonstrat așadar ca, având TMSC ca unitate de măsură, varicolectomie microscopica subinghinală

bilaterală este asociată cu o valoare postoperatorie mai mare și cu o creștere mai mare a acesteia atât în valoare absolută cât și procentual.

Atât TMSC cât și morfologia spermatozoizilor sunt substitute numerice ale funcției reproducătoare masculine. În ceea ce privește sarcinile naturale, cei operați pe partea stângă au obținut un procent mai mare, de 57,1%, față de 45,1%, atunci când partenera nu a avut afecțiuni care să împiedice obținerea unei sarcini. Când partenera a avut astfel de afecțiuni, procentele au fost egale, de 33,3%. Deși există unele diferențe, acestea nu sunt semnificative din punct de vedere statistic, și le atribuim și unei disproporționalități între cele două grupuri, pacienții operați bilateral fiind de trei ori mai mulți decât cei operați unilateral. Stratificarea ulterioară pe grupe de vârstă arată că cei operați pe partea stângă obțin mai multe sarcini naturale dacă au între 21 și 30 de ani iar cei operați bilateral dacă au peste 30 de ani.

Putem astfel sublinia superioritatea intervenției bilaterale în ceea ce privește obținerea unei sarcini naturale, în special la pacienții peste 30 de ani cu parteneri care au unele afecțiuni ce le pot îngreuna obținerea unei sarcini naturale.

Pacienții operați bilateral au obținut de asemenea mult mai repede sarcina naturală față de cei operați unilateral, cu o mediană de 9 luni față de 18 luni, $p=0,045$)

În lotul studiat nu am înregistrat variații marcate ale hormonilor FSH, LH și testosteron, indiferent de tipul intervenției chirurgicale.

Studiul II

Eficacitatea varicocelektomiei microscopice bilaterale prin abord subinghinal, la pacienții diagnosticați cu varicocel bilateral și infertilitate

14.1. Introducere

Studiile efectuate la nivel mondial până în prezent, în număr scăzut și de tip retrospectiv, au oferit rezultate neconcludente cu privire la oportunitatea efectuării varicocelektomiei microscopice subinghinale bilaterale sau unilaterale (stângi) la pacienții diagnosticați cu infertilitate și varicocel bilateral (varicocel stâng gradul III însoțit de varicocel drept gradul I/II sau varicocel stâng gradul II însoțit de varicocel drept gradul I).

14.2. Material și metode

Studiul este prospectiv, de tip intervențional, randomizat. Am inclus în studiul prospectiv asupra efectelor varicocelektomiei microscopice subinghinale unilaterale și bilaterale un număr de 34 de cupluri cu infertilitate în care bărbatul are un diagnostic de varicocel bilateral. Studiul a avut o perioadă de desfășurare de 42 de luni, începând în iulie 2014 și încheindu-se în decembrie 2017, pentru a ne permite ca cea mai scurtă perioadă de supraveghere postoperatorie să fie de minimum 12 luni.

Selectarea pacienților s-a făcut după următoarele criterii de includere și excludere.

Criterii de includere în studiu:

- Diagnostic de varicocel bilateral (varicocel stâng gradul III însoțit de varicocel drept gradul I/II sau varicocel stâng gradul II însoțit de varicocel drept gradul I);
- Existența a două spermograme care să arate oligo/asteno/teratozoospermie;
- Imposibilitatea obținerii sarcinii pe cale naturală după un an de contact sexual neprotejat;
- Spermocultură și probă Stamey negative;
- Dorința de a obține o sarcină pe cale naturală;
- Absența unei patologii a partenerei care să facă o sarcină imposibilă/improbabilă.

Criterii de excludere:

- Patologie testiculară ce ar putea să afecteze permanent funcția testiculului;
- Testicul necoborât, operat sau neoperat;
- Epididimectomie uni- sau bilaterală;

- Traumatism scrotal sever care a necesitat intervenție chirurgicală scrotală sau a determinat hematom scrotal;
- Tratament antibiotic pentru o infecție genito-urinară cu 3 luni înainte de începerea studiului sau în timpul studiului;
- Azoospermie preoperator (după centrifugarea spermei);
- Obținerea postoperator a unei sarcini pe alta cale decât naturală;
- Refuzul de a participa la studiu;
- Pierdut din studiu.

14.3 Rezultate

Caracteristici generale ale loturilor studiate

Tipul și perioada de infertilitate

Perioada de infertilitate involuntară până la intervenția chirurgicală a variat de la 12 luni la 118 luni. Am efectuat un test Mann-Whitney U pentru a identifica diferențe între perioadele de infertilitate ale cuplurilor din cele două grupuri. Rangul mediu la cei operați unilateral a fost de 13,96 iar la cei operați bilateral de 10,77, cu $p=0,277$. Așadar, nu au fost diferențe semnificative între perioadele de infertilitate ale cuplurilor din cele două loturi.

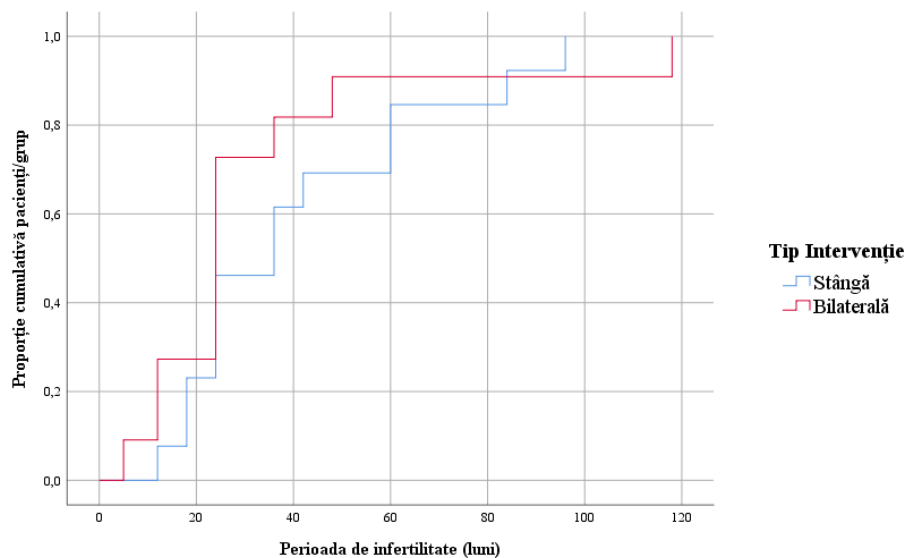


Figura 14.1 Perioada de infertilitate involuntară până la intervenția chirurgicală

Comportamente și afecțiuni care afectează fertilitatea masculină

Dintre pacienții nefumători au obținut sarcina un procent de 60%, pe când din lotul de fumători numai 11,1%. Am identificat o asociere semnificativă statistic între fumat și eșecul

obținerii unei sarcini pe cale naturală postoperator ($\chi^2=6,349$, $p=0,014$). Asocierea între statusul de fumător al pacientului și eșecul obținerii sarcinii pe cale naturală a fost extrem de puternică ($\phi=-0,432$, $p=0,012$).

Tabel 14.1 Obținerea unei sarcini pe cale natural și statusul de fumător

		Status Fumător		Total
		Nefumători	Fumători	
Sarcină obținută natural	Nu	40,0%	88,9%	52,9%
	Da	60,0%	11,1%	47,1%
Total		100,0%	100,0%	100,0%

Modificările spermogramei la pacienții cu varicocel bilateral

Am inclus în analiza statistică și am calculat pentru fiecare pacient cât a reprezentat procentual creșterea concentrației spermatică din valoarea inițială. Acest calcul a relevat că pacienții operați bilateral au o creștere procentuală de aproximativ 4 ori mai mare față de cei operați unilateral. Pacienții operați unilateral au avut o mediană a creșterii de 163,3% iar cei operați bilateral de 542,5%. Diferențele sunt foarte mari și semnificative statistic conform testului Mann-Whitney U ($U=61$, $p=0,013$).

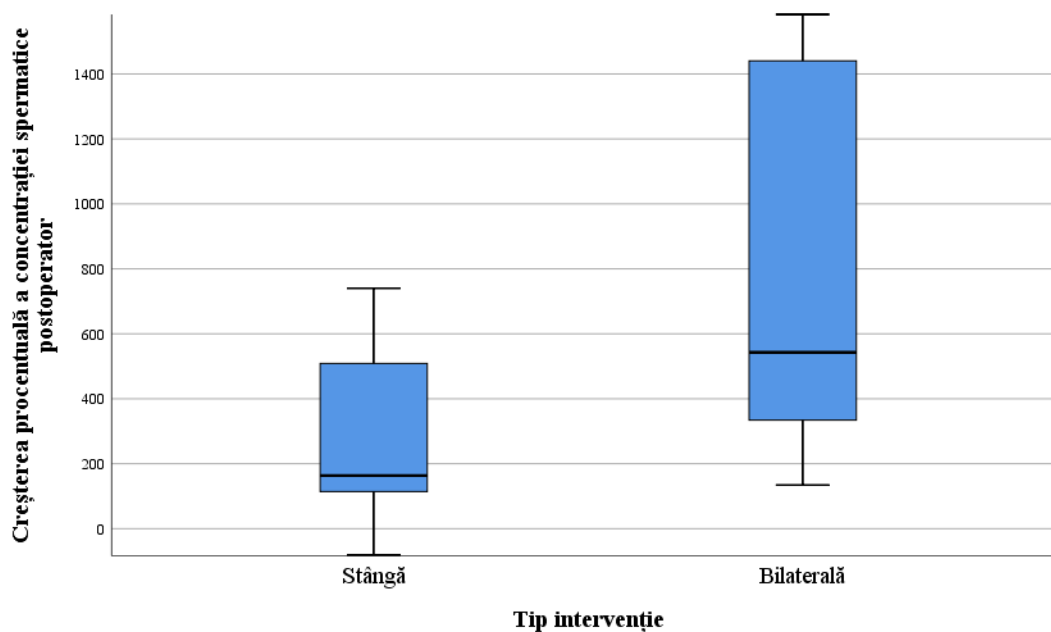


Figura 14.2 Creșterea procentuală a concentrației spermatică

Postoperator, am depistat valori mai crescute ale procentului de spermatozoizi cu motilitate în lotul celor operați bilateral, cu o mediană a motilității totale de 69,5% față de 65,5% la cei operați unilateral. Diferențele între cele două loturi nu sunt semnificative statistic, $p=0,808$ la testul Mann-Whitney U, însă în ambele cazuri sunt mult mai ridicate față de valoarea de 40%, considerată de către OMS minimă pentru obținerea unei sarcini pe cale naturală

Chiar dacă pacienții operați unilateral au valori mai mari ale TMSC postoperator, creșterea absolută a fost mai mare la pacienții operați bilateral. Aceștia au avut o mediană a creșterii de 35,95 milioane de spermatozoizi, față de numai 27,45 la cei operați unilateral. Nici aceste valori nu sunt semnificativ diferite din punct de vedere statistic, cu $p=0,613$, la testul Mann-Whitney U.

Am calculat TMSC preoperator și am încadrat fiecare pacient, în funcție de valoarea obținută, într-una din următoarele grupe:

1. TMSC < 5 milioane – candidați pentru IVF;
2. TMSC 5-9 milioane – candidați pentru IUI;
3. TMSC > 9 milioane – candidați pentru sarcină pe cale naturală.

Încadrarea preoperatorie într-o grupă de TMSC relevă faptul că pacienții operați bilateral au avut, preoperator, spermograme mai sever afectate, cu 37,5% candidați la obținerea unei sarcini naturale, față de 61,1% în grupul celor operați unilateral, însă diferențele nu sunt semnificative statistic, $p=0,117$ la efectuarea testului chi-pătrat.

Încadrarea postoperatorie într-o grupă de TMSC are rezultate spectaculoase. Toți pacienții operați bilateral au avut valori ale parametrilor spermogramei care să îi califice pentru obținerea unei sarcini pe cale naturală. Numai doi pacienți din lotul celor operați unilateral au rămas candidați pentru IUI. Rezultatele obținute arată că deși situația a fost inițial favorabilă grupului operat unilateral, aceștia având spermograme cu parametrii mai puțin sever afectați, postoperator, aproape toți au devenit candidați pentru obținerea unei sarcini pe cale naturală. Este de evidențiat progresul mai mare făcut de cei operați bilateral, care preoperator au avut parametrii spermogramei mai sever afectați.

Am efectuat un test de tendință Cochran-Armitage pentru a determina dacă există o asocieră liniară între tipul intervenției chirurgicale efectuate și trecerea postoperator într-o altă grupă de TMSC. Pentru a putea efectua calculele am asociat un grad fiecărui tip de eveniment. Scăderea unei grupe de TMSC a primit gradul unu, menținerea în aceeași grupă a primit gradul doi, creșterea în următoarea grupă de TMSC a primit gradul trei și avansarea cu două grupe de TMSC, de la IVF la concepție naturală a primit gradul patru. Testul

Cochrane-Armitage a demonstrat o tendință liniară semnificativ statistică, $p=0,035$, intervenția chirurgicală bilaterală fiind asociată cu o creștere mai mare a grupei TMSC.

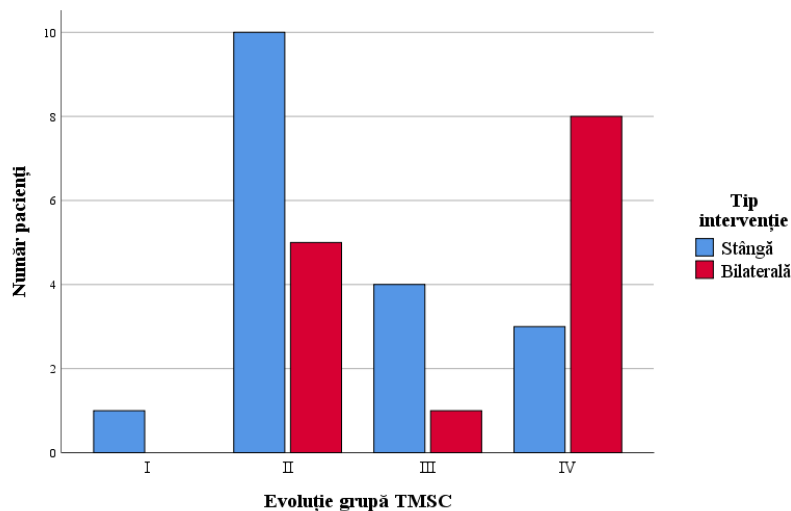


Figura 14.3 Evoluția postoperatorie a pacienților după grupa TMSC inițială

Sarcini obținute postoperator

Toate sarcinile obținute au fost obținute pe cale naturală. Câte 8 pacienți din fiecare grup au obținut aceste sarcini. Deși numărul este egal, având în vedere că lotul operat unilateral este mai numeros, procentul de obținere al sarcinii naturale este favorabil lotului de pacienți operați bilateral.

Tabel 14.2 Sarcini obținute natural

	Sarcină obținută natural		Total
	Nu	Da	
Stângă	55,6%	44,4%	100,0%
Bilaterală	50,0%	50,0%	100,0%
Total	52,9%	47,1%	100,0%

14.4 Discuții

Nu am depistat diferențe semnificative statistic între perioadele de infertilitate până la intervenția chirurgicală, acestea fiind cuprinse între 12 luni și 118 luni. Câte un pacient din fiecare grup s-a prezentat pentru infertilitate secundară. În pofida randomizării stricte și a caracteristicilor enumerate mai sus, care sunt distribuite asemănător în cele două grupuri, parametrii spermatici, înainte de operație, au fost diferiți în cele două grupuri și din acest motiv, valorile postoperatorii nu reflectă beneficiul adus de un anumit tip de intervenție.

Concentrația spermatică a avut, preoperator, o mediană dublă în lotul operat unilateral, 9,9 milioane spermatozoizi/ml față de 4,4 milioane spermatozoizi/ml, $p=0,036$ în lotul operat bilateral. Dacă luăm în considerare creșterea procentuală față de valoarea inițială, pacienții operați bilateral au avut o mediană a creșterii de 542,5% față de 163,3%, la cei operați unilateral, cu $p=0,013$. În studiile care compară intervenția unilaterală cu cea bilaterală, valorile inițiale ale concentrației spermatică au fost foarte variate și mult mai mari, față de studiul de față, atât la cei operați bilateral cât și la cei operați unilateral, $20,7\pm 2$ și $19,0\pm 1,7$ milioane spermatozoizi[61], $23,8\pm 29,5$ și $41,1\pm 40,9$ milioane spermatozoizi[62], 10,4 și 8,7 milioane de spermatozoizi[63].

Atât valorile preoperatorii ale TMSC cât și cele postoperatorii, în cele două loturi, nu sunt semnificativ diferite din punct de vedere statistic. Mediana creșterii TMSC a fost mai însemnată la pacienții operați bilateral, de 35,95 milioane de spermatozoizi față de 27,45 milioane la cei operați unilateral, însă diferențele nu sunt semnificative statistic. Baazeem și colab. obțin o creștere a TMSC de la 9 milioane la 35 de milioane de spermatozoizi la pacienții operați bilateral și de la 7 la 17 milioane de spermatozoizi la cei operați unilateral, ambele fiind inferioare celor din studiul prezent.[63] Scherr și colab. au obținut o creștere de la $12,1\pm 17,7$ la $23,7\pm 31,8$ milioane de spermatozoizi la cei operați bilateral față de $19,5\pm 21,4$ la $27,8\pm 34,8$ milioane de spermatozoizi la cei operați unilateral.[62]

Am pus cel mai bine în evidență beneficiile intervenției bilaterale prin cuantificarea “upgrade-ului” statusului fertilității. Scăderea unei grupe de TMSC a primit gradul unu, menținerea în aceeași grupă a primit gradul doi, creșterea în următoarea grupă de TMSC a primit gradul trei și avansarea cu două grupe de TMSC, de la IVF la concepție naturală a primit gradul patru. Am identificat un beneficiu semnificativ statistic al intervenției bilaterale, $p=0,035$, asupra potențialului de creștere a statusului fertilității. Considerăm utilizarea valorii TMSC, ca substitut al potențialului reproductiv, ca fiind cea mai elocventă pentru caracterizarea fertilității unui cuplu, fiind depășită ca importanță doar de obținerea sarcinii în sine.

15. Concluzii și contribuții personale

Concluzii

Pentru realizarea obiectivelor generale ne-am propus realizarea a două studii, unul retrospectiv și unul prospectiv. Am reușit realizarea ambelor studii. Studiul retrospectiv a inclus 550 de pacienți cu varicocel, operați de aceeași echipă operatorie, în aceeași clinică și prin aceeași tehnică chirurgicală, într-o perioadă de 8 ani și 3 luni. Nu am identificat alte studii, la nivel național, care să cuprindă un număr atât de ridicat de pacienți cu varicolectomie microscopică subinghinală. Chiar și la nivel internațional, lotul studiat este dintre cele mai numeroase. Perioada de urmărire postoperatorie în studiul retrospectiv a fost mare, de minim 24 de luni.

Un punct forte al studiului retrospectiv este reprezentat de numărul mare de pacienți, care aduce cu sine o variabilitate mare a vârstei pacientului și partenerei, a caracteristicilor fizice ale acestora, a gradului varicocelului, a motivelor prezentării, a perioadei de infertilitate, a afectării parametrilor spermatici, și așa mai departe, însă toți au o constantă, reprezentată de intervenția chirurgicală, uni- sau bilaterală.

Un alt punct forte al studiului retrospectiv este perioada de urmărire postoperatorie între doi și zece ani. Am putut astfel să identificăm sarcini apărute la perioade lungi după intervenția chirurgicală, să știm modul de obținere al acestora sau chiar să identificăm sarcini la pacienți care s-au operat pentru alte motive decât infertilitatea și ulterior au încercat să procreeze.

Un al treilea punct forte al studiului este reprezentat de maniera similară, din toate punctele de vedere, în care s-a efectuat intervenția la fiecare dintre pacienți, diferența constând doar în uni- sau bilateralitate. Astfel, un grup foarte variat de pacienți, din toate punctele de vedere, însă diagnosticați cu aceeași patologie, a fost operat într-o manieră constantă, obținându-se rezultate de asemenea variate. Acest design al studiului permite asocierea între anumiți parametri preoperatori și rezultatele postoperatorii.

Studiul de tip prospectiv, intervențional, randomizat, cuprinde 34 de pacienți cu infertilitate și varicocel bilateral la care s-a realizat varicolectomie subinghinală unilaterală sau bilaterală. Intervențiile chirurgicale s-au desfășurat pe o perioadă de 42 de luni, iar urmărirea postoperatorie minimă a fost de 12 luni

La pacientul cu varicocel bilateral, varicolectomia microscopică subinghinală are potențialul de face din fiecare pacient un candidat pentru obținerea unei sarcini pe cale naturală, indiferent dacă intervenția este unilaterală sau bilaterală. Din acest motiv,

punctarea, prin metode statistice, a diferențelor între rezultatele postoperatorii ale celor două intervenții, a fost o provocare.

Abordarea atât retrospectivă cât și prospectivă asupra beneficiului intervenției chirurgicale bilaterale la pacientul cu infertilitate și varicocele bilateral oferă informații care se completează în crearea unui tablou complet al acestei problematice.

Am identificat anumite direcții de cercetare care nu au putut fi acoperite satisfăcător în lucrarea de față și ar putea constitui teme de cercetare ulterioară, cum ar fi:

- Crearea de studii care să includă într-o mai mare măsură partenera și influența vârstei și patologiilor sale asociate în obținerea unei sarcini;
- Evidențierea potențialului varicocelectomiei microscopice subinghinale de a scădea invazivitatea sau de a elimina necesitatea unei proceduri de reproducere asistată;
- Cercetarea rezultatelor varicocelectomiei la pacienții cu azoospermie non-obstructivă și a eliminării necesității de recoltare invazivă a spermatozoizilor;
- Beneficiile legate de costul varicocelectomiei microscopice subinghinale față de acela al diferitelor tehnici de reproducere asistată;
- Confirmarea rezultatelor superioare în obținerea unei sarcini prin IUI/ICSI la pacienții cu varicocele la care se efectuează varicocelectomie microscopică subinghinală pre-procedural;
- Aportul factorului masculin în pierderea sarcinilor, în special în primul trimestru, prin selectarea de cupluri în care nu este identificat un factor feminin asociat cu pierderea sarcinii și bărbatul este diagnosticat cu varicocele, indiferent de metoda prin care a fost obținută sarcina;

Contribuții personale

1. Încadrarea rezultatelor în cele disponibile în literatura de specialitate:
 - a) Confirmarea teoriilor etiopatogenice “hidrostatice” și a “pensei aorto-mezențerică”;
 - b) Calcularea procentului de sarcini naturale, prin IUI și ICSI;
 - c) Argumentarea caracterului progresiv al varicoceleului la adult prin obținerea de sarcini naturale la pacienții cu infertilitate primară și secundară, influența duratei infertilității involuntare, a vârstei pacienților sau a ratei de obținere de sarcini naturale la pacienții care au fost operați pentru alt motiv decât infertilitatea;

- d) Identificarea unei perioade postoperatorii între luna a 3-a și a 7-a în care au fost obținute cele mai multe sarcini pe cale naturală; în primul an după operație au fost obținute un procent de 52% din totalul de sarcini naturale;
 - e) Calcularea unui procent de aproximativ 10% sarcini pierdute în evoluție;
 - f) Decelarea unei ratei mai bune de obținere a sarcinii atunci când ambii parteneri sunt mai tineri;
 - g) Evidențierea unei acțiuni sinergice a fumatului și varicocelului în scăderea fertilității atât în lotul retrospectiv cât și în cel prospectiv;
 - h) Confirmarea TMSC ca marker al fertilității.
2. Argumentarea efectului nociv al varicocelului bilateral asupra fertilității:
- a) Rată mai scăzută de sarcini naturale la cei cu varicocel bilateral;
 - b) Valori mai scăzute ale TMSC atât pre- cât și postoperator la cei cu varicocel bilateral;
 - c) Morfologie anormală a spermatozoizilor într-o proporție mai mare atât pre- cât și postoperator la cei cu varicocel bilateral;
 - d) Corelare a numărului de vene ligaturate cu perioada postoperatorie până la obținerea unei sarcini pe cale naturală.
3. Evidențierea beneficiilor intervenției chirurgicale bilaterale la pacienții cu varicocel stâng grad II sau III și drept gradul I sau II atât prin studiul retrospectiv cât și prin cel prospectiv:
- a) Creștere procentuală mai însemnată a concentrației spermatice la pacienții operați bilateral (studiul prospectiv);
 - b) Creștere mai însemnată a procentului de spermatozoizi mobili la pacienții operați bilateral (studiul prospectiv);
 - c) Efect mai mare asupra scăderii procentului de pacienți cu spermatozoizi cu morfologie normală sub prag în grupul operat bilateral (în ambele studii);
 - d) Viabilitate mai mare, postoperatorie, a spermatozoizilor în lotul operat bilateral (studiul prospectiv);
 - e) Creștere mai mare a TMSC atât în valoare absolută (în ambele studii) cât și procentual (în studiul retrospectiv) în lotul operat bilateral;
 - f) Creștere mai însemnată în valoare absolută și procentuală a TMSC la pacienții care inițial erau candidați pentru IUI sau ICSI în lotul operat bilateral (în studiul retrospectiv);

- g) Existență a unui potențial mai mare, semnificativ statistic, de “upgrade” al statusului fertilității și astfel de scădere a invazivității sau chiar eliminare a necesității unei tehnici de reproducere asistată la pacienții operați bilateral (atât studiul retrospectiv, cât și cel prospectiv, unde diferența este semnificativă statistic);
- h) Procent mai mare de sarcini obținute pe cale naturală la cei operați bilateral (în studiul prospectiv);
- i) Beneficiu mai mare al intervenției chirurgicale bilaterale în obținerea de sarcini pe cale naturală la pacienții cu vârste mai ridicate și parteneri cu patologii care să le îngreuneze obținerea unei sarcini (în studiul retrospectiv);
- j) Existență a unei perioade mai scurte până la obținerea sarcinii pe cale naturală la pacienții operați bilateral (în ambele studii).

Bibliografie

1. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
2. A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), Z. Kopa, C. Krausz, S. Minhas HT. EAU Guidelines on Male Infertility. 2019.
3. Masson P, Brannigan RE. The varicocele. *Urol Clin North Am*, 41(1):129–44, 2014.
4. Dubin L, Amelar RD. Varicocelectomy: 986 cases in a twelve-year study. *Urology*, 10(5):446–9, 1977.
5. MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril*, 16(6):735–57, 1965.
6. Marmar JL. The evolution and refinements of varicocele surgery. *Asian J Androl*, 18(2):171–8, 2016.
7. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics**Supported by the Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, . *Fertil Steril*, 57(6):1289–93, 1992.
8. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Efficacy of Varicocelectomy in Improving Semen Parameters: New Meta-analytical Approach. *Urology*, 70(3):532–8, 2007.
9. Gokce A, Davarci M, Yalcinkaya FR, et al. Hereditary Behavior of Varicocele. *J Androl*, 31(3):288–90, 2010.
10. Santana VP, Miranda-Furtado CL, de Oliveira-Gennaro FG, Dos Reis RM. Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview. *J Assist Reprod Genet*, 34(7):839–47, 2017.
11. Moro E, Marin P, Rossi A, Garolla A, Ferlin A. Y chromosome microdeletions in infertile men with varicocele. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2000. p. 67–71.
12. Baccetti BM, Bruni E, Capitani S, et al. Studies on varicocele III: Ultrastructural sperm evaluation and 18, X and Y aneuploidies. *J Androl*, 27(1):94–101, 2006.
13. Rais-Bahrami S, Montag S, George AK, Rastinehad AR, Palmer LS, Siegel DN. Angiographic Findings of Primary Versus Salvage Varicoceles Treated with

- Selective Gonadal Vein Embolization: An Explanation for Surgical Treatment Failure. *J Endourol*, 26(5):556–60, 2012.
14. Kwak N, Siegel D. Imaging and interventional therapy for varicoceles. *Curr Urol Rep*, 15(4):14–6, 2014.
 15. Chiou RK, Anderson JC, Wobig RK, et al. Color doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: Correlation of a new scoring system with physical examination. *Urology*, 50(6):953–6, 1997.
 16. Iosa G, Lazzarini D. Hemodynamic classification of varicoceles in men: Our experience. *J Ultrasound*, 16(2):57–63, 2013.
 17. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gorenish M. Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol*, 172(4 Pt 1):1414–7, 2004.
 18. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N, Fritjofsson. Phlebography in Varicocele Scroti. *Acta radiol*, 4(5):517–28, 1966.
 19. Mohammed A, Chinegwundoh F. Testicular varicocele: An overview. *Urol Int*, 82(4):373–9, 2009.
 20. de Schepper A. Nutcracker phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol*, 55(5):507–11,
 21. May M, Taymoorian K, Beutner S, et al. Body size and weight as predisposing factors in varicocele. *Scand J Urol Nephrol*, 40(1):45–8, 2006.
 22. Delaney DP, Carr MC, Kolon TF, Snyder HM, Zderic SA. The physical characteristics of young males with varicocele. *BJU Int*, 94(4):624–6, 2004.
 23. Handel LN, Shetty R, Sigman M. The Relationship Between Varicoceles and Obesity. *J Urol*, 176(5):2138–40, 2006.
 24. Tanji N, Fujiwara T, Kaji H, Nishio S, Yokoyama M. Histologic evaluation of spermatic veins in patients with varicocele. *Int J Urol*, 6(7):355–60, 1999.
 25. Zaidi MT, Arshad M, Khan AA, Vasanwala SM. A histoarchitectural study of varicocele. *Biomed Res*, 25(1):58–62, 2014.
 26. Psaila J V, Melhuish J. Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in normal and varicose veins. *Br J Surg*, 76(1):37–40, 1989.
 27. Agarwal A, Sharma R, Harlev A, Esteves S. Effect of varicocele on semen characteristics according to the new 2010 World Health Organization criteria: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 18(2):163, 2016.
 28. Lipshultz LI, Corriere JN. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J*

- Urol, 117(2):175–6, 1977.
29. Lyon RP, Marshall S, Scott MP. Varicocele in childhood and adolescence: implication in adulthood infertility? *Urology*, 19(6):641–4, 1982.
 30. Lundy SD, Sabanegh ES. Varicocele management for infertility and pain: A systematic review. *Arab J Urol*, 16(1):157–70, 2018.
 31. Gat Y, Gornish M, Heiblum M, Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: Novel mechanism, new treatment. *Andrologia*, 40(5):273–81, 2008.
 32. Lima SB, Cenedeze MA, Bertolla RP, Filho PAH, Oehninger S, Cedenho AP. Expression of the HSPA2 gene in ejaculated spermatozoa from adolescents with and without varicocele. *Fertil Steril*, 86:1659–63, 2006.
 33. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology*, 2018.
 34. Paul C, Teng S, Saunders PTK. A Single, Mild, Transient Scrotal Heat Stress Causes Hypoxia and Oxidative Stress in Mouse Testes, Which Induces Germ Cell Death. *Biol Reprod*, 80(5):913–9, 2009.
 35. Jung A, Schill WB, Schuppe HC. Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling in oligozoospermic men with a history of testicular maldescent. *Int J Androl*, 28(2):93–8, 2005.
 36. Lee JD, Jeng SY, Lee TH. Increased Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 in the Internal Spermatic Vein of Patients With Varicocele. *J Formos Med Assoc*, 106(4):308–12, 2007.
 37. KILINÇ F, KAYASELCUK F, AYGUN C, GUVEL S, EGILMEZ T, OZKARDES H. Experimental Varicocele Induces Hypoxia Inducible Factor-1A, Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Angiogenesis in the Rat Testis. *J Urol*, 172(3):1188–91, 2004.
 38. Ruixing Y, Dezhai Y, Hai W, Kai H, Xianghong W, Yuming C. Intramyocardial injection of vascular endothelial growth factor gene improves cardiac performance and inhibits cardiomyocyte apoptosis. *Eur J Heart Fail*, 9(4):343–51, 2007.
 39. Altavilla D, Bitto A, Polito F, et al. Polydeoxyribonucleotide (PDRN): A Safe Approach to Induce Therapeutic Angiogenesis in Peripheral Artery Occlusive Disease and in Diabetic Foot Ulcers. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 7(4):313–21, 2009.
 40. Arena S, Minutoli L, Arena F, et al. Polydeoxyribonucleotide administration

- improves the intra-testicular vascularization in rat experimental varicocele. *Fertil Steril*, 97(1):165–8, 2012.
41. Minutoli L, Arena S, Bonvissuto G, et al. Activation of adenosine A2A receptors by polydeoxyribonucleotide increases vascular endothelial growth factor and protects against testicular damage induced by experimental varicocele in rats. *Fertil Steril*, 95(4):1510–3, 2011.
 42. Camoglio FS, Zampieri N, Corroppo M, et al. Varicocele and retrograde adrenal metabolites flow: An experimental study on rats. *Urol Int*, 73(4):337–42, 2004.
 43. Kessopoulou E, Tomlinson MJ, Barratt CL, Bolton AE, Cooke ID. Origin of reactive oxygen species in human semen: spermatozoa or leucocytes? *J Reprod Fertil*, 94(2):463–70, 1992.
 44. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod*, 41(1):183–97, 1989.
 45. Gil-Guzman E, Ollero M, Lopez MC, et al. Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation. *Hum Reprod*, 16(9):1922–30, 2001.
 46. 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*, 156(6):1952–8, 1996.
 47. Smith R, Kaune H, Parodi D, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: Relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod*, 21:986–93, 2006.
 48. Benoff S, Mandel FS, Hurley IR, Cooper GW, Barcia M, Hershlag A. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril*, 67(2):336–47, 1997.
 49. Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility Introduction Varicoceles and male fertility Progressive effect of varicoceles Varicocele size Conclusions References. *Hum Reprod Update*, 7(1):59–64, 2001.
 50. Kantartzi PD, Goulis CD, Goulis GD, Papadimas I. Male infertility and varicocele: Myths and reality. *Hippokratia*. 11:99–104, 2007.
 51. Vinson RK. Recurrent varicocele. *Urology*, 11(4):418, 2016.
 52. Marmar JL, DeBenedictis TJ, Praiss D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril*,

- 43(4):583–8, 1985.
53. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C (Craig A, Campbell MF (Meredith F, Walsh PC. *Campbell-Walsh urology*. 2016.
 54. Baker K, McGill J, Sharma R, Agarwal A, Sabanegh E. Pregnancy after varicocelectomy: Impact of postoperative motility and DFI. *Urology*, 81(4):760–6, 2013.
 55. Boman JM, Libman J, Zini A. Microsurgical Varicocelectomy for Isolated Asthenospermia. *J Urol*, 180(5):2129–32, 2008.
 56. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol*, 167(4):1749–52, 2002.
 57. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab RS, Bani-Hani I, Daradkeh MS. Does the duration of infertility affect semen parameters and pregnancy rate after varicocelectomy?: a retrospective study. *Int braz j urol*, 37(6):745–50, 2011.
 58. Zorba UO, Sanli OM, Tezer M, Erdemir F, Shavakhabov S, Kadioglu A. Effect of Infertility Duration on Postvaricocelectomy Sperm Counts and Pregnancy Rates. *Urology*, 73(4):767–71, 2009.
 59. Dubin L, Hotchkiss RS. Testis biopsy in subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*, 20(1):51–7,
 60. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol*, 142743–5, 1989.
 61. Libman J, Jarvi K, Lo K, Zini A. Beneficial Effect of Microsurgical Varicocelectomy is Superior for Men With Bilateral Versus Unilateral Repair. *J Urol*, 1762602–5, 2006.
 62. Scherr D, Goldstein M. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. 1999.
 63. Baazeem A, Boman JM, Libman J, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: Differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes. *BJU Int*, 104524–8, 2009.

Lucrările științifice publicate

1. **Nedelea S**, Voinea S, Gagiu C, et al. Efficacy of Bilateral Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy in Both Left and Right Varicoceles. Rom J Urol, 15(1):62–5, 2016
<http://revista-urologia.ro/efficacy-of-bilateral-microsurgical-subinguinal-varicocelectomy-in-both-left-and-right-varicoceles/>
2. **Nedelea S**, Voinea S, Gagiu C, et al. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in “single testis” patients - a case series. Rom J Urol, 16(4):30–4,2017
<http://revista-urologia.ro/microsurgical-subinguinal-varicocelectomy-in-single-testis-patients-a-case-series/>