

A hímvarsejtek funkciójának vizsgálata herevisszértágulat esetén

Rektori pályamunka

Keszthelyi Márton

Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar V. évfolyam
Urológiai Klinika
Andrológiai Centrum

Témavezető:
Dr. Kopa Zsolt egyetemi docens



Urológiai Klinika

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar

Budapest
2017

Tartalomjegyzék

1.	Rövidítések jegyzéke.....	4
2.	Bevezetés	5
2.1	A férfimeddség	7
2.1.1	A férfi nemi működés	7
2.1.2	A meddség definíciója	9
2.1.3	A meddség epidemiológiája.....	9
2.1.4	A férfimeddség okai.....	10
2.2	A spermium funkciói	11
2.2.1	A spermaanalízis	11
2.2.2	A spermiumok száma.....	12
2.2.3	A spermiumok mozgása.....	13
2.2.4	A spermiumok morfológiája	13
2.2.5	Normálértékek.....	13
2.2.6	A leggyakrabban előforduló kóros spermakép elnevezései.....	14
2.2.7	Spermium funkciós vizsgálat – Hyaluronsav kötő teszt, Hyaluronan Binding Assay - HBA teszt.....	15
2.3	A varicokele.....	16
2.3.1	A varicokele előfordulása	17
2.3.2	A varicokele káros hatásai	17
2.3.2.1	A varicokele és az infertilitás.....	17
2.3.2.2	A varicokele és a DNS fragmentáció	17
2.3.2.3	A varicokele és a tesztoszteron szint.....	18
2.3.2.4	A varicokele és a fájdalom.....	19
2.3.3	A varicokele diagnózisa, klasszifikációja	19
2.3.4	A varicokele kezelésének indikációi.....	20
2.3.5	A varicokele kezelése	21
2.3.5.1	A varicokele kezelésének intervenciók radiológiai módszerei	21
2.3.5.2	A varicokele kezelésének sebészi módszerei.....	22

2.3.6 A műtéti eredményesség	25
3. Célkitűzések.....	26
4. Módszerek	27
4.1. Műtét előtti vizsgálatok kivitelezése	27
4.2 Analízis.....	28
4.3 Műtétek kivitelezése	29
4.3.1 A laparoszkópos varicocelectomia	29
4.3.2 A laparoszkópos varicocelectomia kivitelezése.....	30
4.6.3 A mikrosebészeti varicocelectomia	33
4.6.4 A mikrosebészeti varicocelectomia kivitelezése	33
4.4 Statisztikák	35
5. Eredmények	36
5.1 Epidemiológiai eredmények	36
5.2 Műtét utáni eredmények.....	39
5.3 A műtéti technikák összehasonlítása	43
6. Diskusszió.....	47
6.1. Következtetések az epidemiológiai adatokból	47
6.2. Következtetések a műtét előtti, műtét utáni adatokból.....	47
6.3. Következtetések a műtéti technikák összehasonlítása utáni adatokból	48
7. Összefoglalás	49
8. Irodalomjegyzék	50
9. Saját publikációk	60
10. Köszönetnyilvánítás	61

1. Rövidítések jegyzéke

LH - Luteinizáló Hormon

FSH - Folliculus Stimuláló Hormon

EAU - European Association of Urology

WHO -World Health Organization

HBA - Hyaluronan Binding Assay

TSH - Thyroidea Stimuláló Hormon

FDA - Food and Drug Administration

BMI - Body Mass Index

RCT - Randomized Controlled Trial

DFI - DNA Fragmentation Index

2. Bevezetés

"Mindig egész fele törj.

De egésznek lenni ha nem bírsz,

Láncszemként illeszd egy nagy egészbe magad."

Friedrich Schiller

Az orvostudomány elképesztő sebességgel változik. Ami évekkel ezelőtt még csak egy elérhetetlen álom volt, az ma már valóság. Különösen igaz ez az andrológiára. Ahogy azt a magyar nyelv gyönyörűen leírja, a gyermekáldás egy olyan megfoghatatlan ajándék, ami nagyon sok pár számára a legfontosabb dolog. Ám, sajnos ez nem mindenkinek lesz elérhető. Ami másoknak teljességgel természetes, az nagyon sok embernek csak egy megfoghatatlan ábránd, vágyálom volt éveken keresztül. De szerencsére a folyamatos fejlődésnek hála, ma már napi rutint jelentenek olyan technikák és gyakorlatok, amivel ez a folyamat megváltoztatható. De ahhoz, hogy egy akár fél órás műtetet egy orvos el tudjon végezni, felfoghatatlan mértékű kutatásnak kell a háttérben állnia. Hogy sikeres legyen a beavatkozás, elengedhetetlen a sebészeti gyakorlat mellett a megfelelő technikai háttér, eszköztár, a helyes módszer ismerete és kivitelezése.

Viszont, hogy mindez elérhetővé váljon azok a kutatások szükségesek, amibe én is belekrültem másodéves koromban.

Teljes mértékben lenyűgözött az Urológiai Klinika Andrológiai Centrumában tapasztalt betegcentrikus hozzáállás, a széles körű képzettség, az elmélyült szaktudás és az empátia.

Az ember megtapasztalhatta, hogy a világ élvonalába tartozó kutató és gyógyító centrumában teljesen természetes a családi légkör és a baráti viszony.

A témák, amik itt az asztalra kerülnek, nagyon felkeltették az érdeklődésemet. Meghökkenve tapasztaltam, hogy egy laikus számára "kis" betegség mekkora kárt tud okozni. A herevisszértágulat gyógyításával viszont milyen radikálisan lehet pozitívan megváltoztatni emberek életét.

Ebben a munkában sok álmatlan éjszaka, utánajárkálás, elbizonytalanodás és kétely volt, amíg ez a dolgozat megszületett. Másodévesként gyakran nem értettem,

hogy mit miért csinálunk. De ezekben a pillanatokban sokszor csengtek vissza fülemben és adtak erőt Antoine de Saint-Exupéry szavai:

"Az teszi széppé a sivatagot (...), hogy valahol egy kutat rejt."

Számomra ez a kút a pályamunka megszületése. És azok a beszámolók vagy Excel sorok, amikor azt jegyeztem be, hogy a kismama terhes lett. Boldog vagyok, és megtiszteltetés számomra, hogy részese lehettem, akár csak egy nagyon kicsi láncszemként is ennek a folyamatnak.

2.1 A férfimeddőség

2.1.1 A férfi nemi működés

A férfi nemi szervek a húgyúti rendszertől mind felépítésükben mind szerkezetükben elválaszthatatlanok. A férfi nemi szervrendszer részét képezi a herezacskó, a benne található két here. Ugyanúgy fontos szerepe van a mellékheréknek, az ondóhólyagnak az ondóvezetéknek, a prosztatának. A hímvesző a közös lezárását képezi a húgy- és nemi utaknak.

A herék a magzati élet végére nyerik el végleges helyzetüket. Ekkor, korai csecsemőkorban, de legkésőbb egy éves korig az ágyékcsontról keresztül jutnak el a herezacskóba.

A nemi érettség a 14-15 életév környékén következik be. A serdülőkor ezen szakaszában fejlődnek ki véglegesen a másodlagos nemi jellegek, ekkorra fejlődnek ki a nemi szervek. Ebben az életkorban kezdődik el a spermiumok érése is.

A pubertás sok tekintetben hoz változást a fiúk életébe. A megváltozott, mutáló hang, a nemi jellegnek megfelelően kialakuló szőrzet, a magömlés hátterében a hormonrendszer áll. A beinduló androgén hormonok hatására számos folyamat megy végbe a testben, melynek hatására a fiúból nemzőképes férfi válik. Ezeknek a hormonoknak a termelése (ellentétben a női nemmel) nem időszakos. A férfiak androgéntermelése egészen az életük végéig tart.

A serdülőkor idején végbement változások hatására a spermatogenezis folyamatos lesz, és -noha idővel csökkenő mértékben ugyan- de egészen a férfiak haláláig fennmarad.

A spermatogenezis a herezacskóban, a herecsatornácskákban (tubuli seminiferi contorti) kezdődik.

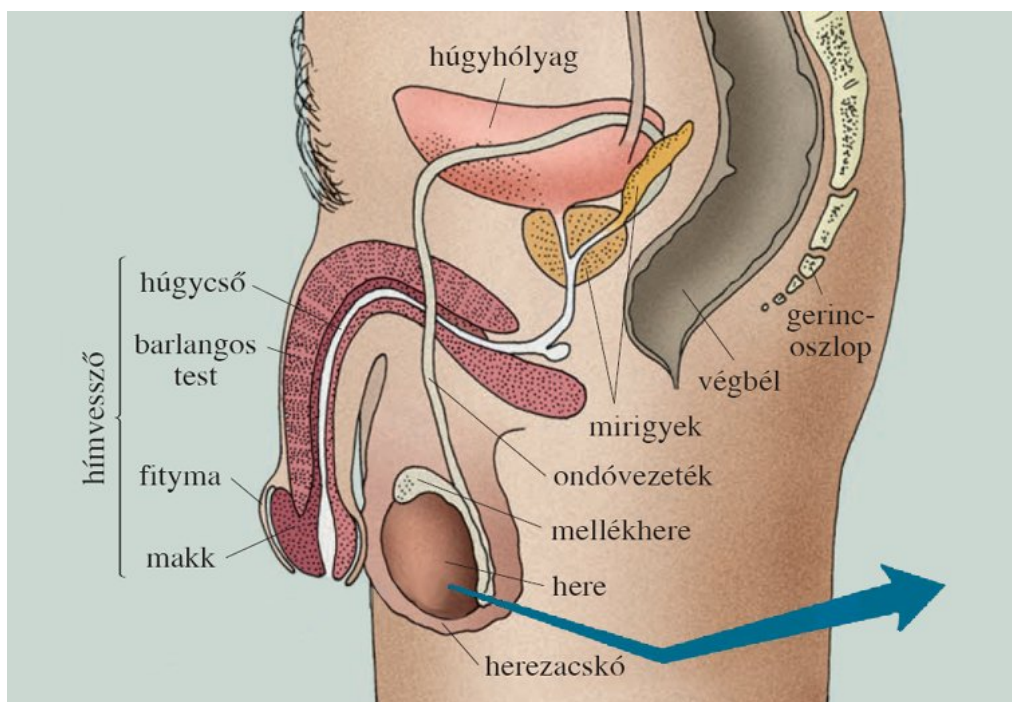
Számos külső tényező befolyásolja a spermatogenezis fiziológiáját. A spermiumtermelés optimális hőmérséklete néhány fokkal alacsonyabb, mint a rectális hőmérséklet. Ez eszenciális a megfelelő működéshez, hiszen maghőmérsékleten (37,5) jelentősen károsodik a folyamat.

Fontos a megfelelő hormonegyensúly is. A spermatogenezis beindításához a gonadotropinok (LH, FSH) szükségesek. Az FSH a Sertoli sejteken keresztül közvetíti a

hatását, míg az LH a Leydig sejteken keresztül stimulálja az androgénszekréciót. Az androgén hormonok (külön kiemelendő a tesztoszteron) szintén a Sertoli sejteken keresztül fejtik ki a hatásukat a spermatogenezisre. Alacsony androgén koncentráció mellett nem tud végbemenni a spermiumok érése. A herecsatornácskákon való átjutás egyben érési folyamat is.

A herecsatornácskák végül a mellékherében egyesülnek. Ezek a here felső pólusán található szervek igen fontos szerepet töltenek be a spermatogenezis végső lépésében. Itt a spermiumok tárolása és további érése folyik, majd ejakulációkor innen kerülnek az ivarsejtek az ondóvezetékben (ductus deferens) a prosztatán keresztül a húgycsőbe. Ez a körülbelül 20 cm hosszúságú cső felel a vizelet továbbítása mellett az ondó kívülágra juttatásáért. A hímvessző hüvelybe juttatásához elengedhetetlen az erekció. Ez a hímvessző sajátos anatómiai felépítése miatt lehetséges. A pénisz három hengeres, merevedésre képes részből áll. Ezeket barlangos és szivacsos testnek nevezzük. Szexuális izgalom hatására a barlangos testek vérrel telítődnek, vérrel teli feszülő üregekké alakulnak. A péniszbe vezető erek kitágulnak, az elvezető erek szűkülése miatt az erekció fenntartott lesz. A hímvessző legvégén a makk található a húgycsőnyílással, itt tud az ejakulátum a kívülágra kerülni. Az ejakulátum térfogatának csak elenyésző mennyiségét adják a spermiumok, mind a prosztatából mind az ondóhólyagból ürülő, speciális váladék alkotja az ondó nagy részét, amely szükséges a spermiumok megfelelő életképességéhez. Az ejakulátum térfogatát az ondóhólyag és a prosztata váladékának mennyisége határozza meg. Ez a transzportközeg szükséges ahhoz, hogy az ép spermiumok az ejakulációt követően az uterus nyákcsapjára jutva a megtermékenyítést el tudják végezni.

A fentiekből is látszik, hogy mind a spermiumok érése, mind végül a kész hímvarsejtek célba juttatása egy igen komplex, sok tényezős folyamat. Mint minden bonyolult rendszerben, elég ha csak egy kis részegység nem megfelelően működik, esetünkben ez infertilitást fog eredményezni. [1]



1. ábra: A férfi nemi szervek anatómiája (forrás: www.mozaweb.hu)

2.1.2 A meddőség definíciója

A meddőség fogalma alatt azt az állapotot értjük, mikor egy szexuálisan aktív, nem védekező pár egy éven belül nem képes a spontán terhesség elérésére. [2] Ezt a definíciót a WHO alkotta, és használatos világszerte.

2.1.3 A meddőség epidemiológiája

A nemzetközi adatok szerint a párok mintegy 15%-ának nem sikerül egy éven belül elérni a spontán terhességet, és ezért orvosi segítséghez fordulnak. Az első gyermek fogantatása minden nyolcadik, a további gyermekek fogantatása minden hatodik párnál jelent problémát. A meddőség mind a nőket, mind a férfiakat is érinti. Az akaratuk ellenére is gyermektelen párok 50%-ánál a férfiaknál is található kóros eltérés: abnormális spermium paraméterek detektálhatók. Elméletileg egyetlen hímivarsejt is elég a megtermékenyítéshez, így a rossz spermakép ellenére egy egészséges nő teherbe eshet. Amennyiben viszont női oldalon csökken a fertilitási képesség, akkor van

szükség leginkább a megfelelő férfi fertilitási paraméterekre. Legsúlyosabb az eltérés, ha mindkét fél csökkent fertilitási képességekkel rendelkezik. [2]

2.1.4. A férfimedddőség okai

A férfimedddőség okai igen szerteágazók lehetnek, de alapvetően a következő csoportokba lehet őket sorolni:

- a) veleszületett vagy szerzett urogenitális rendellenességek
- b) rosszindulatú elváltozások
- c) urogenitális infekciók
- d) emelkedett hőmérséklet a herékben
- e) endokrin zavarok
- f) genetikai rendellenességek
- g) immunológiai tényezők. [2]

2.2 A spermium funkciói

A spermiumok a nemi aktus során, ejakulációkor kerülnek a hüvelybe és jutnak el a petesejtig. A petesejt megtermékenyítése után történhet meg a beágyazódás és alakulhat ki így a terhesség. A spermiumok különböző paraméterek alapján jellemezhetőek. Klasszikus tulajdonságok a koncentráció, a motilitás és a morfológia. Ezekből a paraméterekből viszont a spermiumok működésére nem lehet következtetni. Így a spermaanalíziseket fontos a spermiumok funkciójának vizsgálatával is kiegészíteni. Az összes jellemző ismerete fontos ahhoz, hogy a megtermékenyítés valószínűségét minél pontosabban meg tudjuk ítélni.

2.2.1 A spermaanalízis

A spermavizsgálatok bevezetése a mindennapi gyakorlatba az 1930-as években kezdődött. Ezt megelőzően is történtek fertilitási vizsgálatok; a XIX. század végén spermiumokat coitus után, a hüvelyváladékban kerestek. A '30-as években dokumentált adatok alapján elmondható, hogy a vizsgálati módszer egyáltalán nem volt standardizált, több helyütt más és más módszert használtak, így az eredmények korrekt értékelésének számos limitációja akadt. A WHO az 1980-as években kezdett igen nagy hangsúlyt fektetni a standardok kialakítására és bevezetésére. Azóta 5 kézikönyvet adtak ki, legutóbb 2010-ben. Ez a kézikönyv (manual) részletesen taglalja a spermaanalízis kivitelezését, a szükséges laboratóriumi eljárásokat és azok végzésének módját, és jelentős teret szentel az eredmények értékelésének is. Számos színes fotóval mutatja be például a különböző morfológiai eltéréseket, és kitűnő útmutatót ad a spermavizsgálatokat tanulók és már rendszeresen végzők számára is. A 2010 óta napvilágot látott nemzetközi szakmai útmutatók egyértelműen ezt a módszert preferálják; az Európai Urológus Társaság szakmai legfrissebb irányelvei leszögezik, csak az ilyen módszerrel készült spermavizsgálatok értékelhetők andrológiai szempontból, ezektől eltérni nem lehet!

Az anamnesztikus adatok részletes feltérképezését követően tehát a fizikális vizsgálat, majd a spermaanalízis következik. Ez akkor ideális, ha a páciens a vizsgálat

előtt 2-7 nap ondótávozási szünetet tartott. A vizsgálat a váladék elfolyósodása után kezdődhet.

A makroszkópos jellemzők dokumentálása kötelező. Nagyon fontos információ, és a fertilitási esélyeket alapvetően meghatározó tényező az ondó volumene, amit igen pontosan kell lemérnünk. Az ejakulátum színe és szaga is fontos információkat hordoz magában a szakemberek számára. Az ondóváladék vegyhatását is minden esetben le kell mérni, ez is segíthet bizonyos eltérések differenciál-diagnosztikájában.

A klasszikusnak mondott – és így kiemelt jelentőségű – jellemzők a spermiumok koncentrációja, ill. mennyisége, az ivarsejtek mozgása (célirányos, nem célirányos, de mozgó és a nem mozgó spermiumokat kell számolni) és alaki felépítése.

A spermiumkoncentráció számolása számlálókamrában történik (leggyakrabban Neubauer, vagy Makler kamra használatos), majd meghatározzuk az 1 ml-re és az egész ondómintára eső hímivarsejtek számát. A motilitás megítélése natív mintában történik. A morfológiai analízishez festett kenetet készítünk.

A spermaanalízis alapvető részét képezi még a fehérvérsejtek vizsgálata is. Az ondómintában gyakorta előfordulnak kereksejtek, amelyek nem feltétlenül fehérvérsejtek, lehetnek spermatogenetikus előalakok is. Ezek elkülönítése speciális festési eljárást igényel, így a leukocyták koncentrációját millió darab / ml. mértékben meghatározhatjuk. Szükséges továbbá a hímivarsejtek vitalitásának vizsgálata is, ami úgyszintén külön festési módszer végzését teszi szükségessé.

2.2.2 A spermiumok száma

Egy-egy nemi aktus során átlagosan 3 ml ondó ürül, de legalább 1,5 ml. kell fiziológiás mennyiségként. A spermiumkoncentráció az 1 mililiter ejakulátumban lévő hímivarsejtek számát jelenti, a spermiumszám az ondó össz volumenére jutó hímivarsejtek száma.

2.2.3 A spermiumok mozgása

Az egészséges spermiumok mozgása egyenes vonalon, vagy nagysugarú körív mentén történik. A legértékesebb hímivarsejtek a progresszív motilitásúak. Ha a spermiumok egy helyben, vagy kis ívű kör mentén haladnak, nem tekinthetjük a motilitásukat fiziológiásnak.

2.2.4 A spermiumok morfológiája

Az érett spermiumok fej, nyak, középrész, farok részekre oszthatók. A spermiumok feji részén található az acrosoma. Ebben a régióban helyezkednek el azok az enzimek és proenzimek, amikre a spermiumoknak szükségük van a petesejt rétegeinek bontásához. A középrészben található mitokondriumok termelik azt az energiát, amivel a farokrész mozgása megvalósulhat. Ez az a speciális mozgás, ami lehetővé teszi a spermiumok előrehaladását. Az ejakulátumban nem csak egészséges morfológiájú spermiumok fordulnak elő, bőven találhatunk hibás alakú (fej-, nyak rendellenességet mutató, vagy több farkú), ill. mozgásra képtelen, elhalt ondósejtet is. A motilitás és a morfológia értékeit százalékban fejezzük ki.

2.2.5 Normálértékek

A WHO 2010-ben eltörölte a normálértékek fogalmát. Alsó határ referencia-értékeket jelölt meg, amelyek azon értékeket jelentik, amelyeknél rosszabb paraméterekkel igen alacsony az egy éven belüli spontán fogamzás valószínűsége. A WHO által kiadott kézikönyvben egy olyan táblázat található, amelyben több nemzetközi centrumban végzett felmérés alapján összegezték azon férfiak adatait, akik 20 és 30 év közötti, egészséges partnerüknek egy éven belül spontán terhességet okoztak. Az így fertilisnek tartható populáció spermaanalízis adatait percentilis táblázatban közlik. A betegvizsgálat során a kapott eredmények ide beilleszthetők és így pontosabb vélemény formálható az egy éven belüli fogamzás esélyéről. A táblázat 5 percentilis oszlopába került értékek lettek az ún. alsó határ referencia-értékek.

Spermiumkoncentráció vonatkozásában ez 15 millió/ml., a progresszív motilitás tekintetében 32%, a normál spermium morfológia esetén 4%. [3] Ezek az adatok azt is jelentik, hogy az alsó határ referencia-értékekkel rendelkező férfiak a fertilis populáció 5%-át adják, tehát akik egy éven belül terhességet okoztak, azoknak 95%-a ennél jobb paraméterekkel tudhat magáénak. Így egyértelmű, hogy ezek az értékek semmiképpen sem tekinthetők normál értékeknek, értékelésüket megfelelő körültekintéssel kell kezelni!

1. táblázat: A klasszikus spermaparaméterek alsó határ referencia-értékei (WHO 2010)

Spermium koncentráció	15 millió/ml
Progresszív motilitás	32%
Teljes motilitás	40%
Spermium morfológia	4%

2.2.6 A leggyakrabban előforduló kóros spermaképtérési elnevezései

A spermiumok száma, motilitása, morfológiája alapján az ejakulátum minősége többféle jellemzővel leírható.

2. táblázat: A leggyakrabban előforduló kóros spermakép elnevezései

Oligozoospermia	Csökkent hímivarsejtkoncentráció kevesebb mint 15 millió/ml
Azoospermia	Nem található hímivarsejt a mintában
Asthenozoospermia	Csökkent mozgás - aprogresszív motilitás kevesebb mint 32%
Teratozoospermia	A normál morfológia kevesebb mint 4%
Necrozoospermia	Csak nem életképes spermiumok találhatók a mintában

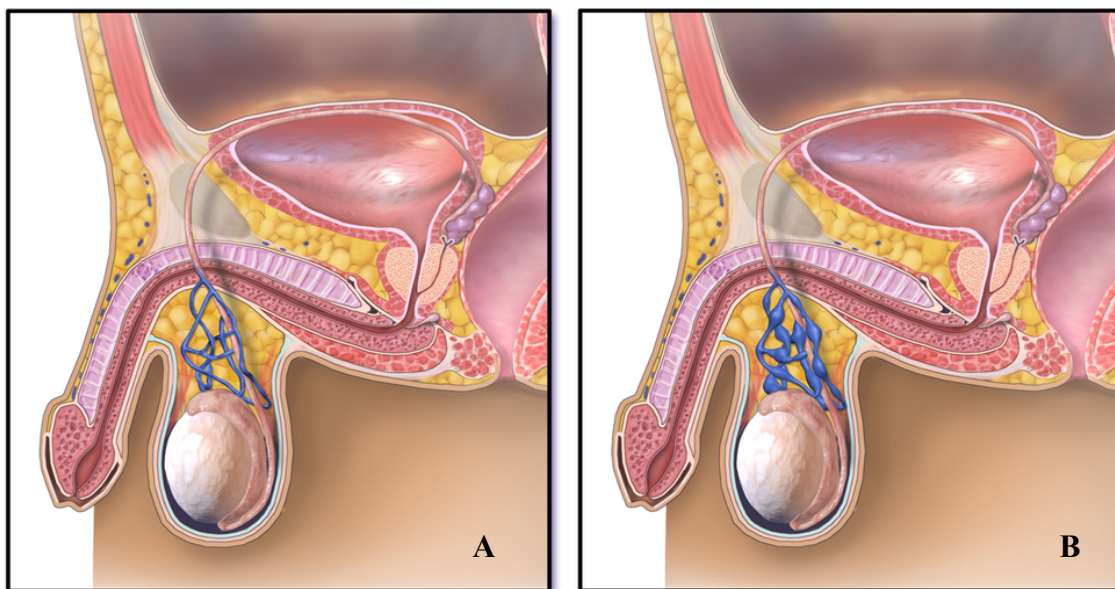
2.2.7 Spermium funkciós vizsgálat – Hyaluronsav kötő teszt, Hyaluronan Binding Assay - HBA teszt

Az andrológiai centrumokban a spermiumparaméterek mellett –megfelelő indikációval - a spermium funkcionális vizsgálatát is elvégzik. Több eljárás használatos: különböző módszerekkel vizsgálhatjuk a hímivarsejtek DNS-ének épségét, és végezhetünk Hyaluronsav kötő tesztet is (HNA) A vizsgálat már az FDA (U.S. Food and Drug Administration) által jóváhagyott módszer, amellyel kimutatható a spermamintában lévő érett, megtermékenyítésre képes hímivarsejtek aránya. A Yale Egyetemen, Huszár Gábor által kifejlesztett teszt alapját a spermiumok hialuronsav kötő képessége adja, ami jellemzője a petesejtbe való bejutás képességének.

A hialuronsav egy a glükózaminoglikánok közé sorolt mucopoliszacharid, ami nagy mértékben megtalálható többek között a petesejtek burkaiban és a zona pellucida rétegében. Az egészséges hímivarsejtek e réteghez kötődnek a megtermékenyítés előtt. A vizsgálat ezt a folyamatot modellezi. Egy speciális, a felszínén hialuronsavat tartalmazó tárgylemezre cseppentjük az ondót, és az egészséges spermiumok hozzákötnek a hialuronsavhoz. Ennek a vizsgálatnak is vannak határértékei, 80% felett beszélhetünk kiváló, 60-80% között közepes és legvégül 60% alatt csökkent hialuronsav kötő értékről.

2.3 A varicokele

A herék vénás, artériás érpályával és vegetatív beidegzéssel rendelkeznek. Az artéria az aortából közvetlenül eredő arteria testicularis. Ezen át kap a here megfelelően oxigenizált vért, amely a felhasználás után a vénás rendszeren keresztül kerül elszállításra. A vénás rendszer egy hálózatot alkot plexus pampiniformis néven, amely a vena testicularisba szedődik össze. A vena testicularis jobb oldalon a vena cava inferiorba, bal oldalon pedig a vena renalisba ömlik. A plexus pampiniformis kóros tágulatát nevezzük varicokelének. A vena renalisba való beömlés haemodinamikailag kevésbé kedvező, ezért fordul elő a varicokele gyakrabban a bal oldalon. Amennyiben a vénás áramlás nem megfelelő, a véráramlás akár ellenkező irányú is lehet (reflux). Ez eredményezi a vénák kitágulását, meghosszabbodását, kanyargóssá válását, amit herevisszértágulatnak, varicokelének nevezünk. Jobb oldali előfordulása sokkal ritkább. Jobb oldali varicokele esetén a vena cava inferior áramlását nehezítő tényezőket, mint például retroperitoneális térfoglalást is ki kell zárni.



2. ábra: Az 1/A képen egy normál here, az 1/B képen egy varicokelés here látható.
(forrás: commons.wikimedia.org)

2.3.1 A varicokele előfordulása

A WHO a világ 24 országban 34 centrum segítségével mérte fel a varicokele előfordulási gyakoriságát. Ez a vizsgálat megállapította, hogy a a plexus pampiniformis vénáinak kóros tágulata a férfiak 11,7%-ában fordul elő. Jóval magasabb ez az arány (25,4%) a kóros spermaparaméterekkel rendelkező férfiak között. [4]

2.3.2 A varicokele káros hatásai

Varicokele esetén gyakoribb a here méretének csökkenése, gyakrabban károsodik a spermakép és csökken a Leydig sejtek szekréciója. Mindezek ellenére a mai napig nem tisztázott pontosan az összefüggés a herevisszér-tágulat és a fertilitási zavarok között.

Előfordulhat továbbá, főleg gyermekkori varicokele esetén, az azonos oldali here növekedésének és fejlődésének elmaradása is.

2.3.2.1 A varicokele és az infertilitás

Több teória is ismert, amely a varicokele nemzőképességre gyakorolt hatását próbálja magyarázni. A varicokele károsító hatása elsősorban a vénatágulat következtében jelentkező véráramlási eltérések következtében alakulhat ki, a pangó vér a here körül magasabb hőmérsékletet eredményez. Szerepe lehet továbbá a kórfolyamatban a vénás pangás révén létrejövő testicularis hypoxiának, a metabolitok retrográd áramlásának is, amelyek végül csírasejt-károsodást eredményezhetnek. Sok esetben a gonadotropinok és az androgének csökkent szekréciója figyelhető meg. Mindezek együttesen és külön-külön is a fertilitás következetes csökkenését eredményezhetik.

2.3.2.2 A varicokele és a DNS fragmentáció

Bár a teória nem evidencia szintű, a varicokele összefüggésbe hozható a spermiumok DNS tartalmának károsodásával. A folyamat hátterében a visszértágulat következtében kialakult oxidatív stressz által létrejött reaktív oxigén származékok

(szabadgyökök) és a csökkent antioxidáns kapacitás áll. A fenti okok a DNS károsodásához és a nem megfelelő spermatogenezishez vezethet. [5,6] A károsodás sajnos megnehezíti a terhesség létrejöttét mind spontán mind asszisztált reprodukciós úton. [7,8]

A herevisszértágulat kezelése műtéti. Ez lehet nyílt műtét, intervenciós radiológiai módszer, laparoszkópia is, de a legmodernebb eljárás a mikrosebészeti operáció. A DNS károsodásának mértéke a varicokele kezelésének megtörténtével csökken. Számos klinikai vizsgálat számolt be a műtét hatására javuló spermium DNS állományról. [9,10] Zini és kutatócsoportja egy prospektív vizsgálat keretében tanulmányozták 25 infertilis férfi adatait a műtét előtt és a mikrosebészeti varicoelectomia után. Szignifikáns javulást láttak a DNS fragmentációs index (DFI) tekintetében [11].

A spermiumok mitokondriumában lévő DNS kópiák száma és a megtermékenyítőképeség között fordított az arányosság. [12] Feltételezések szerint az oxidatív stresszel hozható összefüggésbe a DNS kópiaszám növekedése. [13, 14]. Egy prospektív tanulmány vizsgálta a mikrosebészeti varicoelectomia hatását e tekintetben. A műtét hatására nem csak DNS fragmentációs index javult, de szignifikáns csökkenést mértek a mitokondriális DNS másolatok számában is. [12]

2.3.2.3 A varicokele és a tesztoszteron szint

Az elmúlt időben mind állat-, mind humán kísérletekben is bebizonyosodott, hogy a varicokele kártékony hatásain keresztül negatívan befolyásolja a Leydig sejtek funkcióját. [15]

A szérum tesztoszteron szintje egyértelműen növekszik a varicokele műtéti kezelése után, függetlenül a betegség oldaliságától, vagy a beteg életkorától. Ezt a témakört három igen jelentős kutatás is körbejárta 2011-ben. [16, 17, 18]. Tanrikut és munkatársai közleményében a műtétek elvégzésének eredményeképpen a páciensek 70%-nál növekedett a szérum tesztoszteron koncentráció [16]. Megerősítette ezen eredményeiket Sathya Srini és munkatársainak prospektív tanulmánya is. Ebben a 200 páciens bevonó vizsgálatban a betegek 78%-nál a normál értékre emelkedett a varicokele műtét után a szérum tesztoszteron szintje. [19]

Mind a négy tanulmány bizonyította, hogy a varicokele műtéti kezelése jótékony hatást fejt ki a szérum tesztoszteron szintre.

2.3.2.4 A varicokele és a fájdalom

A fertilitási eltérések mellett fájdalom, illetve diszkomfort érzés is jelentkezhet varicokele esetén. A páciensek általában már késői, nagy fokú herevisszértágulattal jelentkeznek ezzel a tünettel. A fájdalom általában tompa, húzójellegű, "here nehézségről" panaszkodnak a páciensek. Ez a kellemetlen diszkomfort érzet általában állásra, vagy fizikai munkára erősödik. A fájdalom a műtéti kezelés hatására igen nagy százalékban elmúlik. Egy 2002-es publikáció a laparoszkópos technika jótékony hatásait vizsgálta e tekintetben [20]. A legújabb felmérések a mikrosebészeti módszer hatékonyságát elemezték. [21]

2.3.3 A varicokele diagnózisa, klasszifikációja

A varicokele diagnózisa a fizikális vizsgálat alapján történik. Ezt követően történik a színes-Doppler vizsgálat. Pontosan meg lehet határozni a betegség súlyosságát, mely alapján négy különböző csoportba sorolhatók a páciensek. A besorolás Dubin-Aleamar-féle varicokele klasszifikáció alapján történik.

3. táblázat: Dubin-Aleamar varicokele fizikális klasszifikáció	
Kategória	Leírás
Szubklinikai	Valsalva manőver alatt nem érezhető, de uh vizsgálattal kimutatható
Grade I.	Valsalva manőver alatt tapintható
Grade II.	Álló betegen tapintható, de nem látható
Grade III.	Álló betegen látható és tapintható

A pontos klasszifikáció jelentőségét alátámasztja Dhabuwala és munkatársai által készített felmérés, amelyben szubklinikai és klinikai varicokelés betegek műtét utáni állapotát hasonlították össze a fertilitás függvényében. A szubklinikai varicokele felismerésének fontosságát hangsúlyozták. [23] A megállapítást igen sok kritika érte, mára kiderült, hogy a szubklinikai eltéréseket nem szabad kezelni.

2.3.4 A varicokele kezelésének indikációi

A varicokele kezelése egyértelműen műtéti. Schauer és munkatársai 2012-ben 14 tanulmány eredményeit összefoglaló meta-analízist publikáltak. Ez a dolgozat összehasonlítja a műtét előtti és a műtét utáni spermium paramétereket. Műtéti technikától függetlenül szignifikáns javulást értek el a spermium koncentráció és motilitás terén. [24]

Hasonló spermaképjavulásról számolnak be más tanulmányok is. [25, 26, 27]

Fontos megjegyezni, hogy csak a legutóbbi évek klinikai vizsgálataiból állnak rendelkezésünkre olyan adatok, amelyek alapján kialakultak azok az indikációs területek, amelyek figyelembe vételével a lehető legjobb javulási esélyekkel végezhetjük el a műtéteket.

A gyermekek, illetve a tizenéves korúak esetén az elsődleges indikációs faktorok a herevisszér-tágulat mellett észlelt – az életkori átlaghoz viszonyítva - kis herevolumen, vagy az oldalak közötti szignifikáns méretkülönbség, a kétoldali tapintható varicokele, és a herefájdalom.

Az Európai Urológus Társaság (European Association of Urology – EAU) 2016-ban kiadott irányelvei alapján (Guidelines on Male Infertility) felnőttek esetében a varicokele műtéti kezelésének indikációs faktorai fiatalabb korosztályú férfiaknál a klinikai (tehát tapintható, azaz Gr.II. és Gr.III.) varicokeléhez társuló spermaképtétel és a két, vagy több éve fennálló infertilitás vagy az életminőséget negatívan befolyásoló fájdalom. [28].

Infertilis kapcsolatban élő, de normál spermium-paraméterekkel vagy szubklinikai (nem tapintható) varicokeléssel rendelkező férfiaknál a műtéti kezelés jótékony hatása nem várható, ezekben az esetekben a műtét elvégzése nem javasolt. Ezt a megállapítást több, a közelmúltban végzett klinikai vizsgálat is megerősített. [29,30,31]

Több közlemény számol be a műtét utáni növekvő terhességi arányokról. Abdel-Meguid és munkatársai 145 beteg adatai alapján kimutatták, hogy a műtéti beavatkozás hatására szignifikánsan javultak a spermaparaméterek, és ezt a spontán terhességek száma is követte. [32] Hasonló jótékony hatást mért a másik tanulmány is, itt 136 beteg adatait elemezték. [33]

2.3.5 A varicokele kezelése

A varicokele kezelésében többfajta műtéti eljárás ismert. [4. táblázat] A különböző eljárások között nyílt-, mikrosebészeti-, endoscopos-, és intervenciós radiológiai módszerek használatosak.

Az EAU 2016-os ajánlása foglalkozik különböző típusú varicokele műtétek eredményességével is, összehasonlítva különböző technikákat és azok jellemző klinikai paramétereit (kiújulási arányt, szövődményeket).

2.3.5.1 A varicokele kezeléseének intervenciós radiológiai módszerei

A magyar gyakorlatban kevésbé használt invazív radiológiai módszernek minősül a *retrográd scleroterápia*. Ez a műtéti technika rendelkezik a legmagasabb kiújulási paraméterekkel, ill. gyengébb javulási aránnyal (9,8%). Sigmund G. és munkatársai 717 beteg adatait tartalmazó átfogó vizsgálat adatai alapján jutottak a következtetésekre. A felmerülő komplikációk elsősorban a lágyéki fájdalom, thrombophlebitis vagy érrendszeri sérülés (perforáció). [34]

Az *antegrád scleroterápiát* 1987 óta használják a varicokelés beteg gyógyításában. Sajnos a kiújulási paraméterei, ill. a javulás elmaradásának aránya is magasnak tekinthető (9%). Meg kell említeni a komplikációk közül a testiculáris

atrophiát, a scrotalis haematomát és az erythema mellett még a lehetségesen felmerülő epididymitist. Tauber és munkatársai foglalkoztak egy 317 varicokelés beteg adatait feldolgozó vizsgálatban a technika hatásaival. [35]

A *retrográd embolizáció* műtéti technika kiújulási százaléka, ill. a javulás elmaradásának aránya 3,8-10% közötti.. Lehetséges komplikációk a thrombophlebitis és az ebből adódó fájdalom, haematoma, vénás perforáció és a hydrocele testis. A radiológiai szövödmények mellett ennél a műtéti technikánál lehetséges még az uréter elzáródása, retroperitoneális vérzés, később fibrózis kialakulása.[36, 37]

2.3.5.2 A varicokele kezelésének sebészi módszerei

A varicokele operatív lehetőségei közül az európai szakmai irányvonal öt különböző eljárást hasonlít össze.

A legmagasabb kiújulási rátával, illetve eredménytelenséggel (29%) a *magas lekötés* rendelkezik. Ennél a műtétnél a lehetséges szövödmények közül kiemelendő a hydrocele jelentős, 5-10%-os előfordulási aránya.

Az *inguinális megközelítésből* végzett vénalekötésnek szintén magas a kiújulási aránya, illetve a magas az ineffektív műtétek száma: 13,3%.

A *scrotalis műtétekről* nem áll rendelkezésre megfelelő klinikai adat. A szövödmények közül a legfontosabbak: a testicularis atrophia, az artériás károsodás, a devasularizáció, a hydrocele, a scrotalis haematoma, vagy az esetlegesen kialakuló testicularis nekrozis.

A *laparoskopos eljárás* már szignifikánsan jobb mutatókkal rendelkezik. A javulás elmaradása a betegek 3-7%-ánál volt csak megfigyelhető. Sajnos ez az eljárás sem szövödménymentes. Az esetlegesen felmerülő komplikációk listája hosszú: testicularis artéria-, vagy nyirokérkárosodás, intestinális-, vasculáris-, vagy idegi károsodás. További komplikációk lehetnek a tüdőembólia, hashártyagyulladás,

posztoperatív vállfájdalom (ennek a magyarázata a pneumoperitoneum alatt megnyúló diaphragma). Előfordulhat még a seb fertőződése is. A laparoszkópos műtét magas komplikációs rátáját magyarázza, hogy a beavatkozást a peritoneum átszúrásával végzik. A laparoszkópos technika előnyéről számos kutatás áll rendelkezésre, így pl. Miersch és munkatársai által végzett vizsgálat is. Ők 51 betegen végeztek el laparoszkópos beavatkozást, és a műtét hatékonyságát dokumentálták. Kiemelték ezen felül a beavatkozás gyors lefolyását, egy tapasztalt operatőrnél a műtét nem vesz több időt igénybe 15-30 percnél. [38]

A legjobb kiújulási- és eredményességi mutatója egyértelműen a *mikrosebészeti eljárásnak* van. Itt a kiújulás aránya 0,8 és 4 százalék közötti. A lehetséges komplikációk listája nem hosszú, ritkán alakul ki hydrocele, artériás sérülés, vagy scrotalis haematoma. Két igen nagy betegszámú kutatás is alátámasztja a mikrosebészeti beavatkozás előnyösségét. Az egyik, 1990 és 1998 között Jungwirth és munkatársai által feldolgozott 272 beteg adatait összefoglaló kutatás. Ebben kiemelik az alacsony komplikációs rátát és a szignifikáns javulást. Az eredményeket 3 majd 6 hónap eltelte után is értékelték, a paraméterek látványos javulását látták. [39] Ugyanilyen javulást közöltek Goldstein és munkatársai is, ők 429 betegen végeztek el mikrosebészeti beavatkozást. Magasan szignifikáns javulást láttak a spermiumparaméterek tekintetében. A betegek 43%-ának sikerült a partnerüknél terhességet elérni a műtétet követő 6 hónapon belül. [40]

Mindezek alapján jelenleg a mikrosebészeti eljárás tekinthető a „gold standard” módszernek.

Legfontosabb azonban az indikációk korrekt betartása. A megalapozott műtét elvégzésének módszerét pedig a sebész gyakorlata határozza meg. Ding és munkatársai is erre a következtetésre jutottak 2012-ben közölt cikkükben, melyben a nyílt műtétet hasonlították össze a mikrosebészeti és a laparoszkópos beavatkozással. Az összesen 1015 beteg bevonásával készült tanulmány kiemeli a mikrosebészeti műtétnél nagyon alacsony hydroceleképződés veszélyét a többi beavatkozással szemben. Szintén a laparoszkópos és mikrosebészeti beavatkozás mellett szól a gyors felépülési idő. [41]

4. táblázat: Kiújulás és a komplikációk aránya a varicokele különböző kezeléseseinél

Kezelés	Kiújulás/Javulás elmaradása (%)	Lehetséges komplikációk
Antegrád scleroterápia	9	Szövődmények aránya: 0,3-2,2%: Testicularis atrophia, scrotalis haematoma, epididymitis, erythema
Retrográd scleroterápia	9,8	Kontrasztanyagból származó szövődmények, lágyéki fájdalom, tartós thrombophlebitis, érrendszeri perforáció
Retrográd embolizáció	3,8-10	Thrombophlebitis miatti fájdalom, vérző haematoma, fertőzés, vénás perforáció, hydrocele, radiológiai szövődmény (pl. kontrasztanyag által kiváltott reakció), retroperitonealis vérzés, fibrózis, uréter elzáródás
Operatív megoldások		
Scrotális műtét		Testicularis atrophia, artériás károk, devascularizáció, here-gangréna lehetséges következménnyel, scrotalis haematoma, posztoperatív hydrocele
Ingulinális megközelítés	13,3	Egy vénás ág esetleges kihagyása
Magas lekötés	29	5-10%-os hydrocele előfordulás
Mikrosebészeti ingulinális, subinguinális eljárás	0,8-4	Posztoperatív hydrocele, artériás sérülés, scrotális haematoma
Laparoszkópos technika	3-7	Testiculáris artéria, vagy nyirokérkárosodás, intestinális, vasculáris, idegi károsodás, tüdőembólia, hashártya gyulladás, posztoperatív fájdalom a jobb vállban (a diaphragma megnyúlik a pneumo-peritoneum alatt), pneumoscrotum: sebfertőződés

2.3.6 A műtéti eredményesség

A műtéti eredményesség megítélése korábban csak a klasszikus sperma-paraméterek alapján történt. Újabban az andrológai diagnosztika a spermiumok funkcionális eltéréseit is vizsgálja, így ma már figyelembe vesszük mind a hímivarsejtek DNS károsodását, mind a membrán integritásának változását is. Persze a kezelés hatékonyságának legkorrektebb megítélését a terhességi arány ismerete teszi lehetővé. A DNS károsodásának vizsgálatára több módszer is alkalmazható. Az egyik újabb technika a hialuronsav kötési (HBA) vizsgálat. A teszt kiértékelésével mind a fiziológiás megtermékenyítés, mind az asszisztált reprodukciós eljárások várható sikerességére is következtethetünk.

Wang és munkatársai 2012-ben közölt meta-analízise 83 klinikai vizsgálat eredményeit összegezte, amely a varicokele és a DNS károsodásának kapcsolatáról szól. Ezek közül 12 elemezte a reaktív DNS károsodást, 7 mutatott be adatokat a varicokele esetén talált DNS fragmentációról és 6 a varicocelektomia eredményeit publikálta. A közlemények szerint a kezelést követően szignifikánsan csökkent a DNS károsodás és kiemelhető a varicokele kezelésének jótékony hatása. [42]

A magyar irodalomban Papp és munkatársai is foglalkoztak a varicokele genetikai információt károsító hatásával. [43]

Ezek az eredmények ösztönöztek bennünket arra, hogy egy olyan klinikai vizsgálatot tervezzünk, amelyben felmérjük a fertilitási zavar miatt műtétre kerülő varicokelés páciensek spermiumfunkcióját, és nyomon követjük a varicokele különböző műtéti kezelésének hatásait a klasszikus sperma-paraméterekre, a spermium-funkcióra és a terhességi rátára.

3. Célkitűzések

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján működő Andrológiai Centrum vezetésével nemzetközi, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálat folyik a különböző műtéti eljárások eredményességének feltérképezésére.

Budapesti központtal 2014 áprilisában jött létre az a munkakapcsolat, ami összefűzi négy klinikai centrum munkáját. A négy centrum: Clinic for Urology, Belgrád, Szerbia; Akdeniz University, Antalya, Törökország; L'Ospedale di Circolo, Varese, Olaszország; és a koordináló központ, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján működő Andrológia Centrum. A vizsgálat szupervizori tevékenységét Prof. Huszár Gábor látja el a Yale Egyetemről (New Haven, USA).

A vizsgálat elsődleges célkitűzése a különböző műtéti technikák hatásainak vizsgálata spermiumfunkciós eredmények vonatkozásában, ezen felül célunk a HBA érték és a varicokele összefüggéseinek vizsgálata.

A célkitűzéseket, és egyben a pályamunka fő pilléreit a következő három kérdés adja.

Megvizsgáltuk, hogy mutat-e korrelációt a varicokelés páciensek betegségének súlyossága az általunk vizsgált paraméterekkel.

Megnéztük, hogy történt-e, és ha igen, milyen irányú a változás a paraméterekben a műtét hatására.

Legvégül megvizsgáltuk, melyik általunk elvégzett műtéti technika mondható sikeresebbnek a varicokelés betegek gyógyításában.

4. Módszerek

4.1 Műtét előtti vizsgálatok kivitelezése

A vizsgálat során elemezzük a legalább 1 éve meddő kapcsolatban élő (WHO), tapintható varicoceléval rendelkező férfiak adatait. A szűrés során külön hangsúlyt fektetünk a fizikális paraméterek felvételére, a korrekt genitális status mellett (Dubin-Alemar varicocele klasszifikáció – 3. táblázat) a testtömeg-index és a centrális obezitás előfordulására, részletes hormonvizsgálatot végzünk (TSH, FSH, LH, Prolaktin, total tesztoszteron, ösztradiol).

A klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy csak a tapintható, vagy más néven a klinikai varicocele mutat összefüggést a fertilitással. Ez a magyarázata annak, hogy a vizsgálatba csak a Grade II. és Grade III-as varicoceléval rendelkező betegeket vontunk be.

A herék statusát scrotalis ultrahangvizsgálattal (5. táblázat), a visszértágulat és a reflux mértékét színes Doppler ultrahangos vizsgálattal határoztuk meg (Hirsch Grade – 6. táblázat).

5. táblázat: A scrotalis ultrahang vizsgálat alapján történt felosztás	
Kategória	Vénatágulat mértéke Ultrahang alapján
Grade I.	3 mm-nél nagyobb vénák
Grade II.	4 mm-nél nagyobb vénák

A spermaanalízist a WHO V. kézikönyv (2010) előírása szerint végeztük, emellett a számítógépes spermaanalízis (CASA Microptic System) eredményeit is rögzítettük. Funkcionális vizsgálatként a hyaluronsav kötő kapacitást (HBA teszt) ellenőriztük. Ezeket az eredményeket összehasonlítjuk a különböző kezelési módusok esetében a műtét utáni 3 és 6 hónapos paraméterekkel.

6. táblázat: Reflux mértéke color Doppler alapján (Hirsch-Grade)	
Kategória	Vénatágulat mértéke Ultrahang alapján
Grade I.	Nincs spontán reflux, de provokációra megjelenik
Grade I. /P.1. :	a manőver kezdetén.
Grade I. /P.2. :	a teljes manőver alatt
Grade II.	Intermittáló spontán reflux
Grade III.	Folyamatos spontán reflux

Intézetünk a subinguinális mikrosebészeti műtéti technikával és a laparoszkópos módszerrel kezelt betegek eredményeit szolgáltatja, Varese-ből (Olaszország) a nyílt műtéti antegrád sclerotizáció utáni eredmények származnak, Belgrádból (Szerbia) várjuk a subinguinális nyílt műtéti eredményeket. A török centrum a HBA tesztek vonatkozásában vesz részt a vizsgálatban, így egységes betanulás után egységes szemléletű és technikájú vizsgálatok történhetnek a különböző központokban. A Yale Egyetem Reprodukciós Központja (New Haven, USA) a supervisor szerepkört tölti be.

A következő részben a vizsgálat első évének 206 centrumunkban beválogatott betegének epidemiológiai adatait foglaljuk össze.

4.2 Analízis

A vizsgált szempontok a műtéti eredményességet pozitívan (varicocele mérete, műtét előtti spermiumkoncentráció), és negatívan befolyásoló prediktív faktorok (Y kromoszóma mikrodeleció, megemelkedett FSH koncentráció, csökkent tesztoszteron koncentráció, testicularis hypotrophia, súlyos oligozoospermia) alapján kerültek megállapításra.

A klinikai vizsgálat első évében, 2014-ben központunkban 206 beteg került beválasztásra.

A betegek szűrésénél a következő paraméterekre fektettünk hangsúlyt: életkor, a testméretek (centrális obezitás, és a BMI), a klasszikus sperma-paraméterek, így a spermiumkoncentráció, progresszív motilitás, normál morfológia. A hormonvizsgálati eredmények közül a műtéti kimenetel tekintetében legfontosabb FSH és a totál tesztoszteront vizsgáltuk. A vizsgálatok adatait a tapintható varicocele súlyosságának függvényében (Gr.II. és Gr.III.) elemeztük. A Gr.II. betegcsoportban 152, míg a Gr.III. esetekben 54 páciens adatai állnak rendelkezésünkre.

4.3 Műtétek kivitelezése

Centrumunkban, randomizáltan két műtéti technikát használtunk a varicocele betegek kezelésére. Mind a két műtéti technika az EAU Guideline szerinti legkedvezőbb kimeneteli, legkevesebb posztoperációs komplikációval járó műtéti technika. Az összefoglaló készültekor elvégzett 45 operáció közül 22 laparoscópos, 23 műtétet mikrosebészeti úton végeztünk el.

4.3.1 A laparoscópos varicoelectomia

A varicocele laparoscópos kezelésének bevezetője Sanchez de Badajoz volt, aki 1990-ben, Spanyolországban hajtotta végre az első ezen az úton kivitelezett varicoelectomiát. [44]

A műtéti technika mellett szól a nagyításból adódó pontosság, hiszen a futó képletek azonosítása könnyen megtörténhet, ami igen fontos, hiszen az anulus inguinális superficialisba befutó egyetlen kezeletlenül hagyott véna is igen jelentősen növeli az betegség újbóli kialakulásának veszélyét. A pontos meghatározás a nyirokerek tekintetében is igen fontos, hiszen a nyirokerek lekötése a pangás miatt gyorsan hydrokeléhez vezethet. [45, 46]

4.3.2 A laparoszkópos varicoelectomia kivitelezése

A beavatkozás általános anesztéziában zajlik. Veress tűvel a köldökön keresztül történik a behatolás, majd a hasüreget széndioxiddal töltik fel. Három laparoszkópos port kerül behelyezésre.

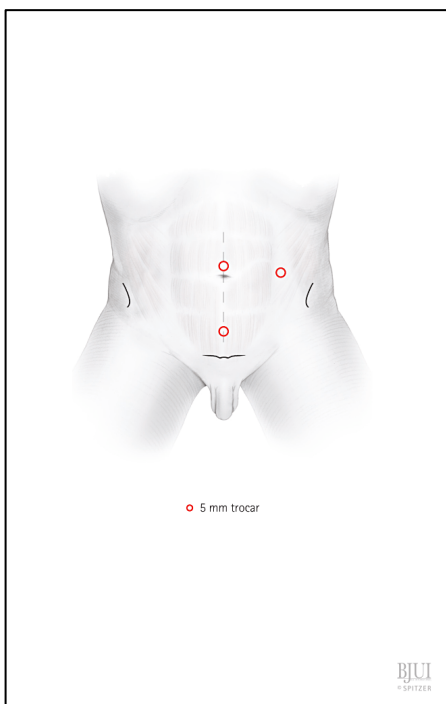
Az operatőr megkeresi a vas deferenst, amit az anulus inguinalis profundus felett lehet azonosítani. A retroperitoneumban futó képletek azonosítása után a sebész megnyitja a hashártya hátsó falát. Ez történhet akár lézerrel, akár endoszkópos ollóval is, ezáltal mobilizálni lehet az ereket.

Miután megtörtént a képletek biztos azonosítása, a sebész elkülöníti a vénát vagy vénákat, amelyeket a klippekkel lezár. A nyirokerek különválasztása is igen fontos, ezeket endoszkópos disszektorokkal lehet elvégezni.

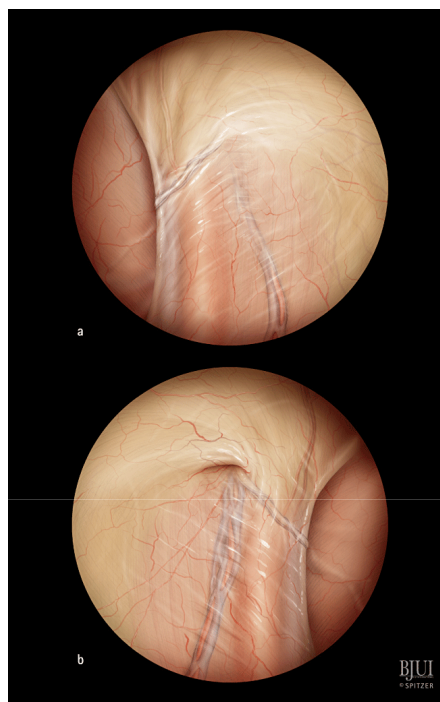
Az operáció után nem feltétlen szükséges a fasciák zárása, de ezen varratok behelyezése általában rutinszerűen megtörténnek. A bőr zárása felszívódó varratokkal történik. A betegeket még aznap haza lehet engedni az operáció után.

Laparoscopia során az artéria testicularis megtartása igen vitatott kérdés. Zampieri és a munkacsoportja szerint az artéria megőrzése összefüggésbe hozható a javuló spermaparaméterekkel, bár hozzátették, hogy így nagy mértékű volt a varicocele újbóli megjelenése. Ezt 122 betegen elvégzett kétfajta laparoszkópos operációs módszert összehasonlító tanulmány 2007-es publikációjában mutatták be. [47] Ennek ellentmondó Feber és Kass tanulmánya, akik nem láttak különbséget az artéria feláldozása és megtartása között. [48]

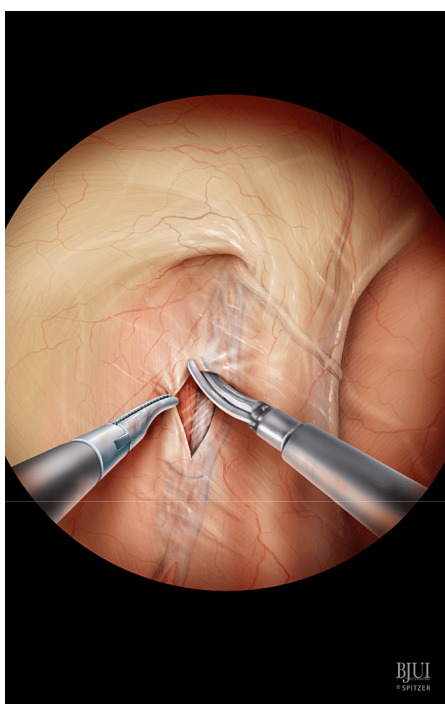
Fontos megállapítani, hogy az artéria lejjebbi szinten történő lekötése (inguinalis, vagy subinguinalis behatolások során) igen súlyos következményekkel, a here elhalásával jár.



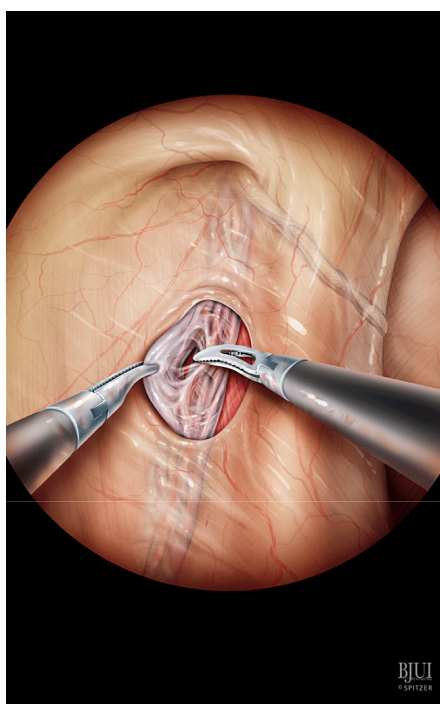
3.ábra: Piros körök jelzik a trokárak helyeit.



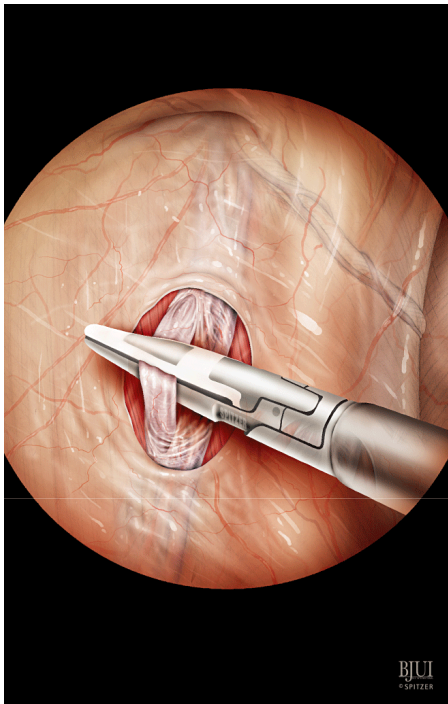
4.ábra: a) zárt b) nyílt anulus inguinalis profundus



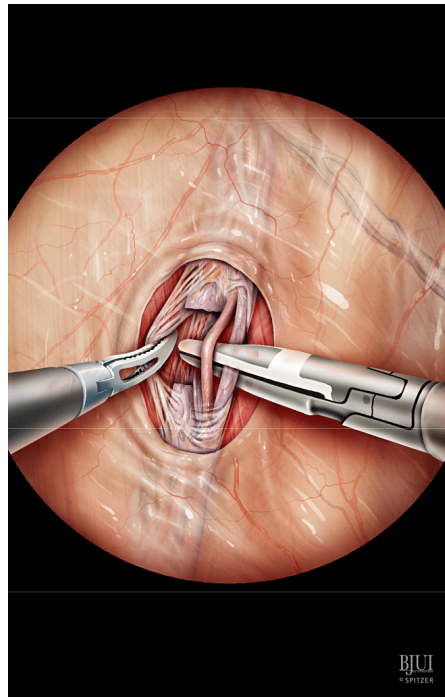
5.ábra: Megtörténik a peritoneum bemetszése



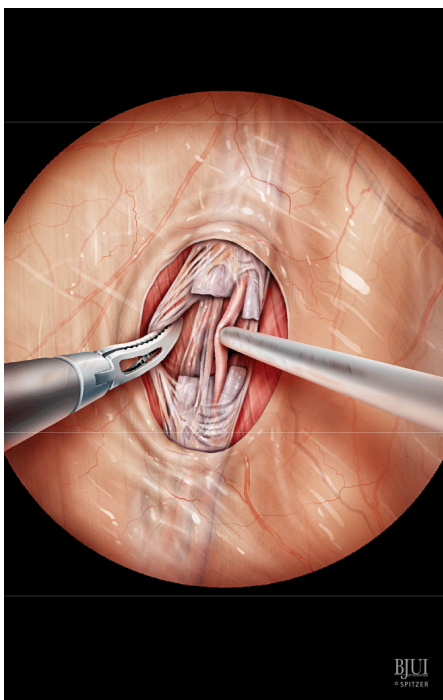
6.ábra: A vénák preparálása



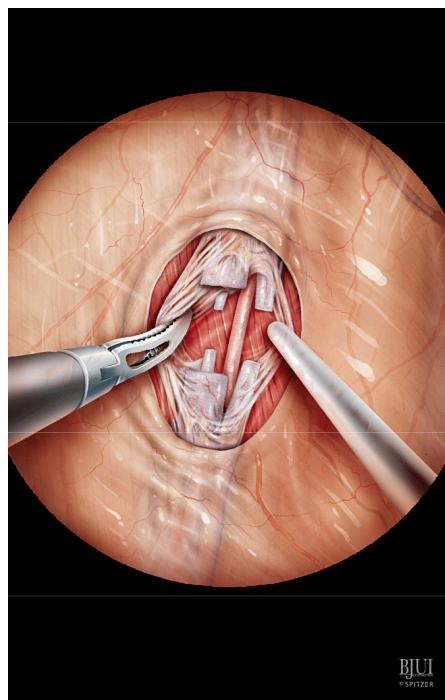
7.ábra: A véna elkülönítése és
lekötése



8.ábra: A maradék vénák elkötése



9.ábra: Az artéria azonosítására használt
laparoskopos Doppler



10.ábra: A nyirokerek kipreparálása

(Az illusztrációk forrása: Stephan Spitzer, <http://www.spitzer-illustration.com>)

4.6.3 A mikrosebészeti varicoelectomia

A mikrosebészeti beavatkozást a szakirodalomban is mint a varicokele "gold standard" kezelési eljárását említik. Mind a felnőttek, mind a tizenévesek profitálnak ebből a műtéti eljárásból, köszönhetően -a többi technikával összehasonlítva- alacsony posztoperatív szövődményrátaival. [49]

Egy mostani, Cayan és munkatársai által végzett meta-analízis megerősítette, hogy a mikrosebészeti módszerrel kivitelezett varicoelectomiák után jelentősen magasabb a posztoperatív spontán terhességek aránya a többi technikával összehasonlítva. [50]

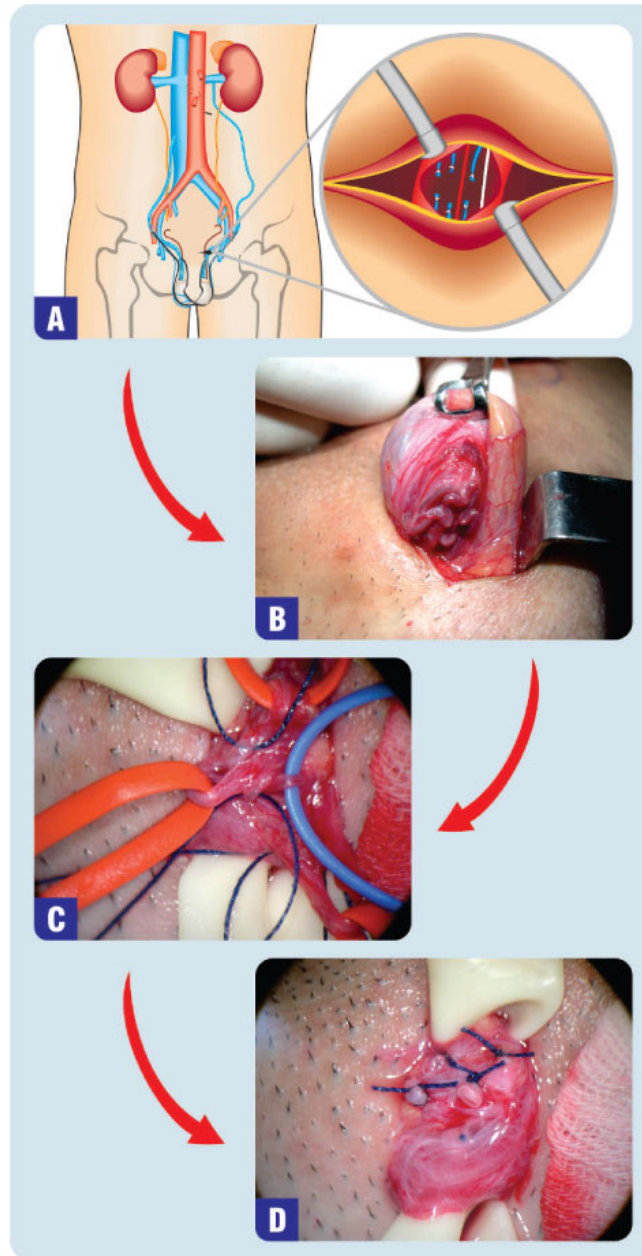
4.6.4 A mikrosebészeti varicoelectomia kivitelezése

A mikrosebészeti varicoelectomiát subinguinális metszésből végzik.

Az ondózsínór kiemelését követően a sebész mikroszkóppal vizsgálja meg a struktúrákat. Az operációs mikroszkópnak nagy szerepe van a műtéti beavatkozásban: a nagyítás által lehetőség nyílik a precíz vérzéscsillapításra, és sokkal pontosabban lehet az artériák, vénák, nyirokerek elkülönítését elvégezni, ezáltal elkerülhetők lesznek a iatrogén sérülések is. [51, 52]

A vénákat elválasztják a közelben futó nyirokképletektől, majd lekötik őket. Az artéria, a nyirokképletek és a ductus deferens megőrzésre kerül. Amennyiben az ondóvezeték mellett is 3 mm-nél tágabb átmérőjű vénák húzódnak, ezeket is célszerű lekötni, hogy csökkentsük a varicokele újra kialakulásának lehetőségét. [53]

A belső vénák elkötését követően a nem oxigenizált vér elszállítása még mindig lehetséges a kívül elhelyezkedő vénákon át, ami így elméleti lehetőséget ad a műtét utáni újbóli varicokele kialakulásának. [54]



11.ábra: A mikrosebészeti subinguinális varicokele műtét. A) Egy átlós bemetszés történik az anulus inguinalis superficialis szintje alatt. B-D) Az ondózsínóról készült műtét közbeni fotók B) A dilatált vénák kerülnek kipreparálásra az ondózsínór Babcock fogóval történt megemelése után C) A tesztikuláris artéria (kék drainső), a nyirokerek (kék fonál) és a dilatált véna (piros drainső) bemutatása D) A végső kép a varikózus vénákról az átvágásuk és fel nem szívódó fonállal történt elkötésük után (forrás: <http://www.scielo.br/img/revistas/clin/v66n8/26f01.jpg>)

4.4 Statisztikák

A két csoportban a paramétereket (Grade II. és Grade III) kétmintás t próba segítségével hasonlítottuk össze. Minden értéket egy tizedes jegyre kerekítve adunk meg. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05 feletti p értéket vettük.

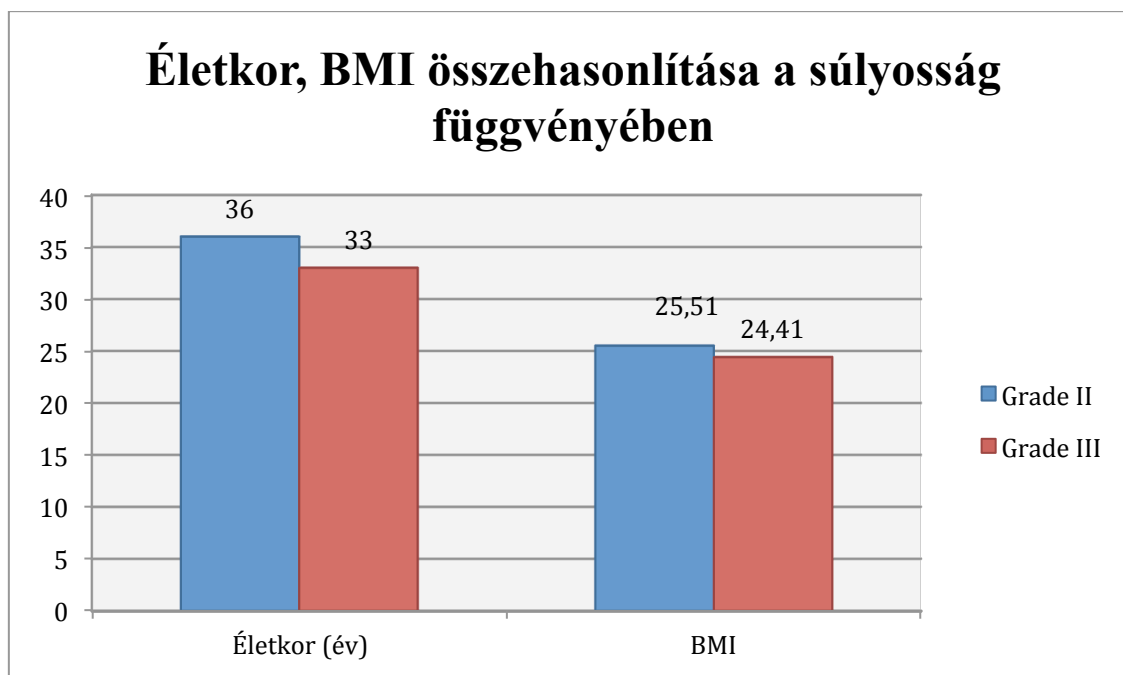
5. Eredmények

5.1 Epidemiológiai eredmények

Az életkor tekintetében a két súlyossági csoport hasonló összetételű volt, Gr.II-es betegeknél átlagosan 36 évet (21-től 57-ig), a Gr.III-as betegeknél 33 évet (19-től 46-ig) láttunk $p=0,052$ érték mellett.

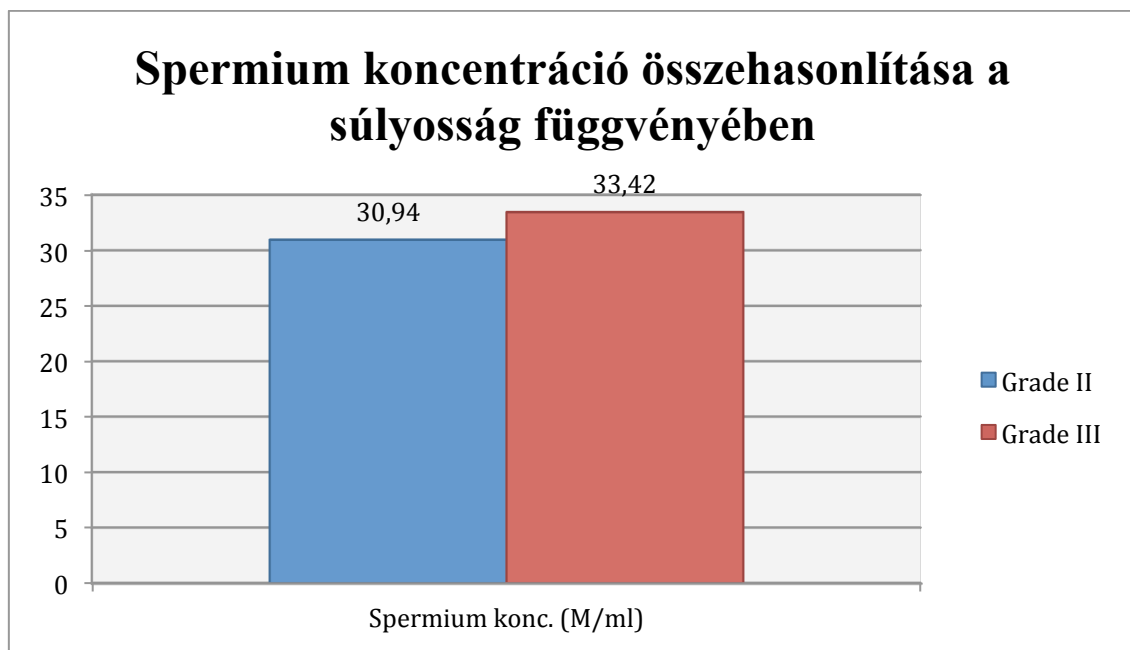
A testméretek tekintetében jelentős eltérést nem találtunk, ám a Grade II-es csoportban mértük a nagyobb átlagértéket. A Gr. II-es varicoceléval rendelkező betegeknél a centrális obezitás mértéke átlagosan 95,2 cm (76-tól 121-ig) volt, míg a súlyosabb varicokele esetén ez a paraméter átlagosan 91,37 cm (73-tól 108-ig), ($p=0,01$).

BMI tekintetében is igen hasonlóknak bizonyult a trend, az érték Gr.II-es betegeknél 25,51 (16,95-től 35,81-ig) , míg a Gr.III. esetén 24,41 (17,59-től 32,19-ig) volt. ($p=0,085$). 12. ábra



12.ábra: Életkor, BMI összehasonlítása a súlyosság függvényében

A legérdekesebb eredményt a spermiumkoncentráció tekintetében kaptuk. Érdemi különbséget mértünk a két csoport között, mégpedig meglepő módon a Gr. III. betegeknél mértünk magasabb átlagos spermiumkoncentráció értéket (33,42 M/ml, 0-tól 134,5-ig) míg Gr.II. esetekben a koncentráció 30,94 millió/ml volt (0-tól 137,5-ig). ($p=0,65$) Ezt a különbséget a későbbiekben, a növekvő esetszám miatt fókuszáltan figyeljük. 13. ábra

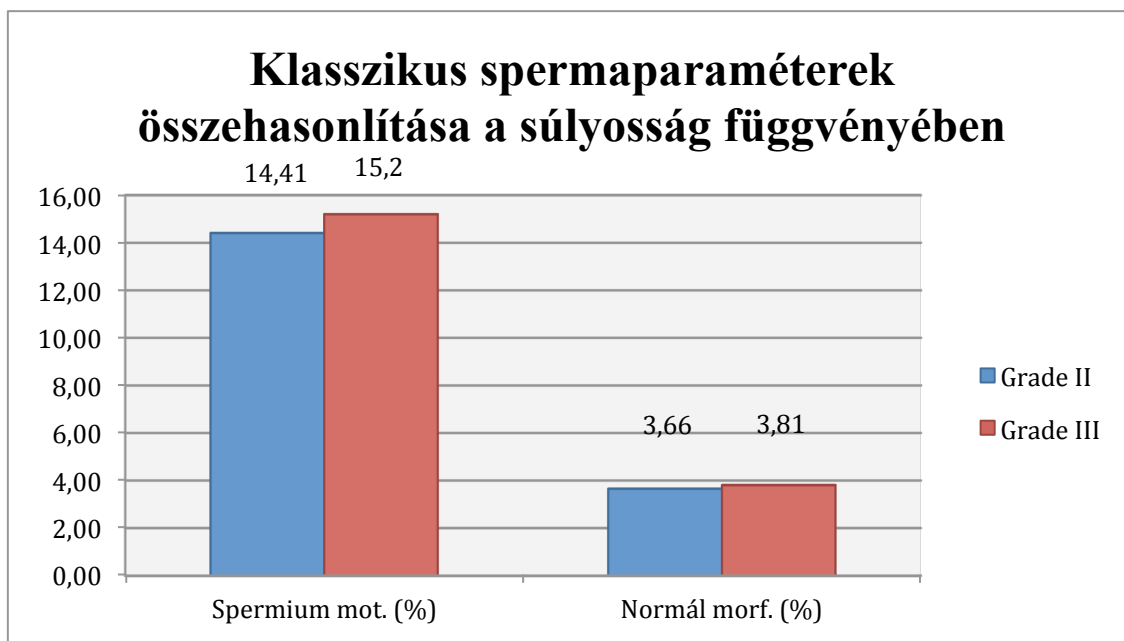


13.ábra: A spermium koncentráció összehasonlítása a súlyosság függvényében

Spermiumok motilitása tekintetében a Gr.II. betegcsoportban átlagosan 14,41%-ot (0-tól 65-ig), míg a Gr.III. csoportban 15,2% (0-tól 47,5%-ig) ($p=0,71$).

A normál morfológia vonatkozásában sem tapasztaltunk jelentős eltérést a két csoport között (Gr.II. 3,66% (0-tól 17,5-ig), Gr. III-ban 3,81% (0-tól 17-ig)., $p=0,78$).

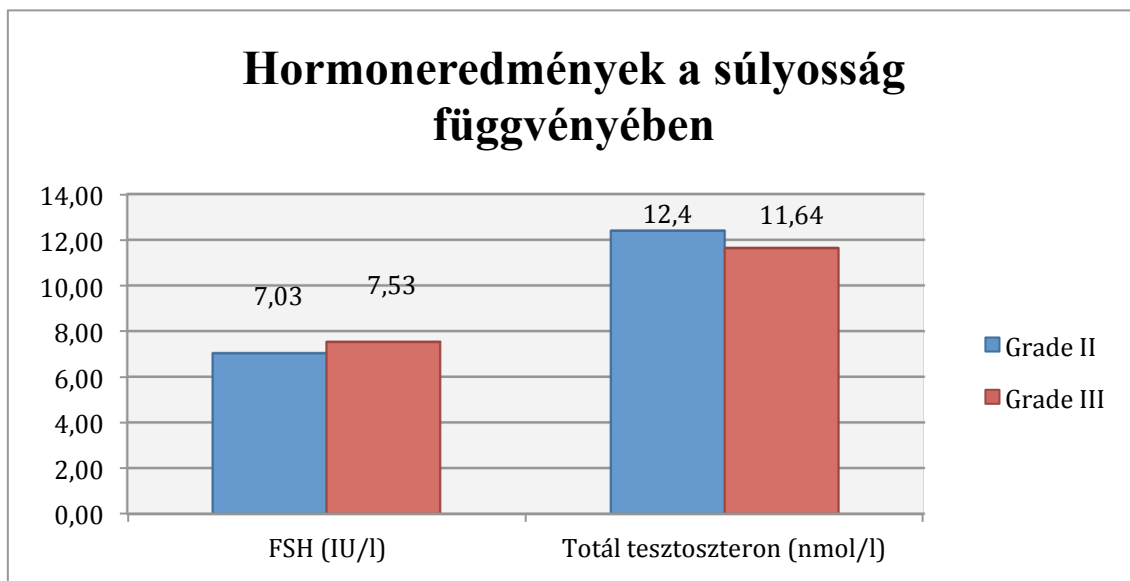
14. ábra



14.ábra: A klasszikus spermaparaméterek összehasonlítása a súlyosság függvényében

A hormonszinteket vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a total tesztoszteron tekintetében nem találtunk jelentős különbséget (a Gr.II. betegcsoportban átlagosan 12,4 nmol/l. (2,37-től 28,8-ig), a Gr. III. esetekben átlagosan 11,64 nmol/l-t mértünk (0,1-től 26,89-ig), ($p=0,61$).

Az FSH vonatkozásában kaptuk leginkább azt az értéket, amit vártunk. Mint a spermatogenezis objektív markere, az FSH koncentráció a súlyosabb esetekben (Gr.III.) volt magasabb, ezzel is mutatva a valóban nagyobb herekárosodás tényét. (Gr.II. :7,03 IU/l (1,42-től 41,1-ig), Gr.III.: 7,53 IU/l. (1,26-től 40,9-ig)), ($p=0,76$). 15. ábra



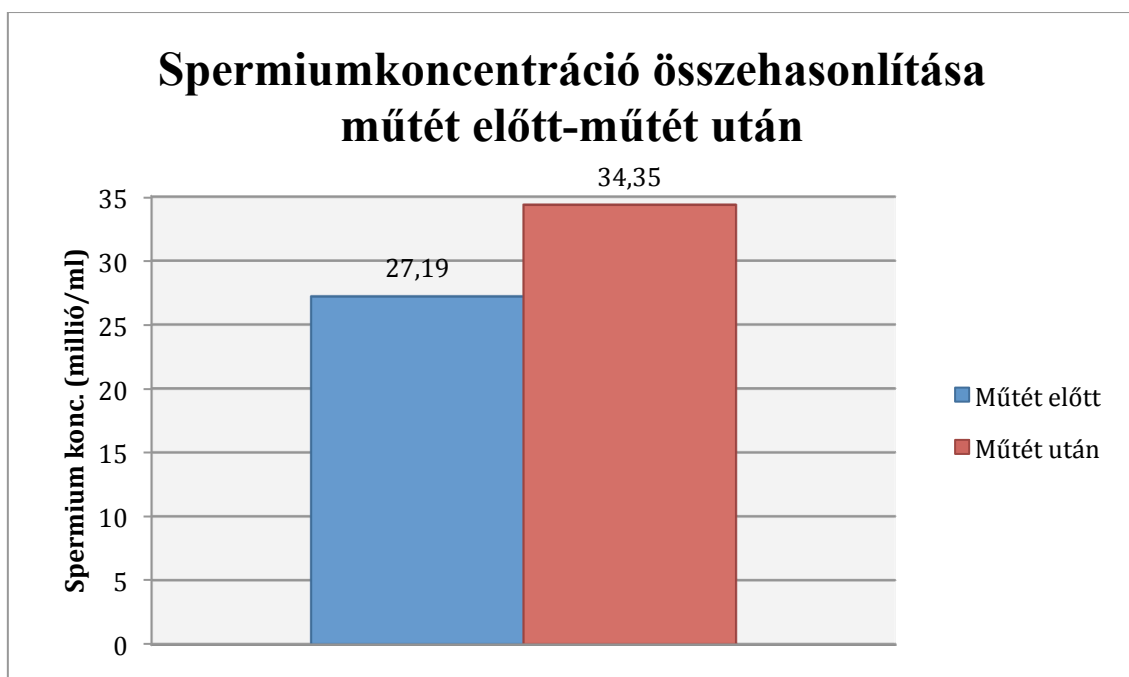
15.ábra: Hormoneredmények összehasonlítása a súlyosság függvényében

5.2 Műtét utáni eredmények

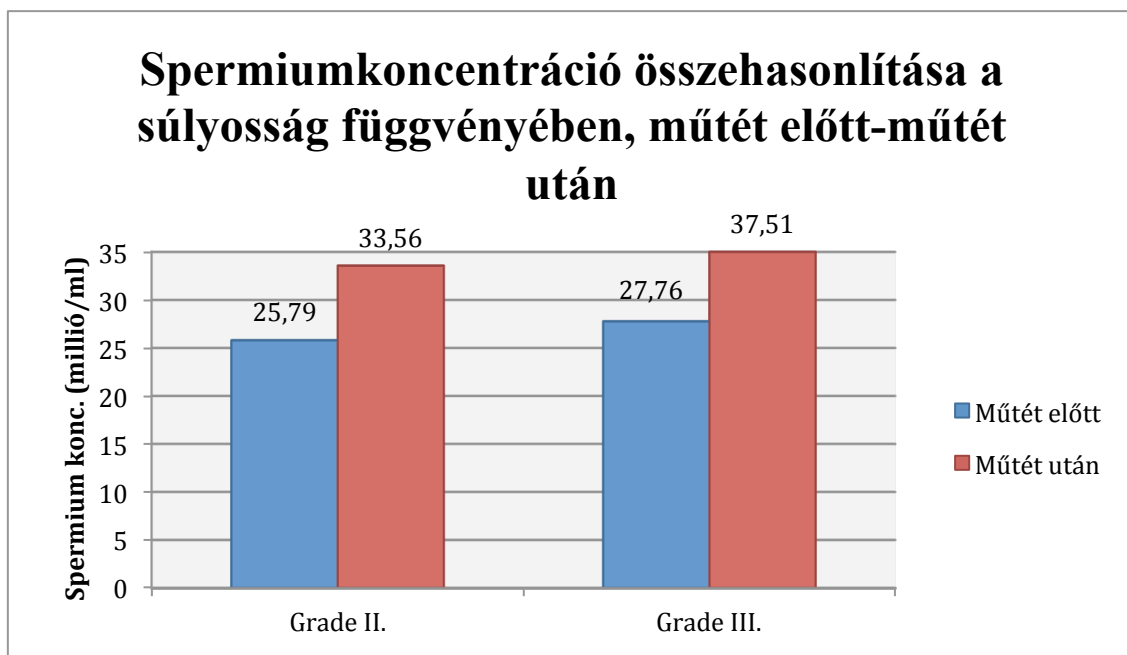
Centrumunkban a műtétek elvégzése után a betegeket három, hat és tizenkét hónap eltelte után is visszahívjuk kontrollra. Ekkor kerülnek ellenőrzésre a spermiumparaméterek, és ezt kiegészítendő HBA tesztet is készítettünk. Mivel alapvető célunk a különböző paraméterek javításán keresztül az infertilitás kezelése, így a kívánt terhességről is felmérést készítünk.

Jelenleg betegeink közül 45 páciensnél történt meg a beavatkozás, így ez a dolgozat az ő eredményeiket fogja bemutatni. Ezek értelmezésekor fontos figyelembe venni, hogy általában a legjobb eredmények hat hónappal az operáció után várhatók, ám a három havi értékek is jelzik a változás irányát. A betegeknél törekszünk a két műtét összehasonlításának érdekében a megfelelő arány tartására, a 45 beteg közül 22-nél végeztünk laparoszko-pos, 23-nál mikrosebészeti beavatkozást. A betegeinknél külön figyelemmel kísértük, melyik csoportban mutatkozik jelentős javulás a spermáparaméterek és a funkció tekintetében. Az eredményeket a varicokele súlyossági fokával is összehasonlítottuk.

A klasszikus spermapareméterek közül a spermiumkoncentráció tekintetében egyértelmű, szignifikáns javulást látunk már három hónap elteltével is. Míg az átlagos spermiumkoncentráció a műtét előtt 27,19 millió/ml volt, ez az érték a beavatkozás hatására 34,35 millió/ml-re javult ($p=0,48$). Súlyossági fok szerint a korábbi Grade II-es kategóriába tartozó betegeknél a 25,79 millió/ml 33,56 millió/ml-es átlagra javult ($p=0,62$). Szintén szignifikáns javulást láhattunk a súlyosabb (Grade III) varicokelével rendelkező betegeknél is. 27,76 millió/ml-ről 37,51 millió/ml-re nőtt ($p=0,51$). 16. és 17. ábra

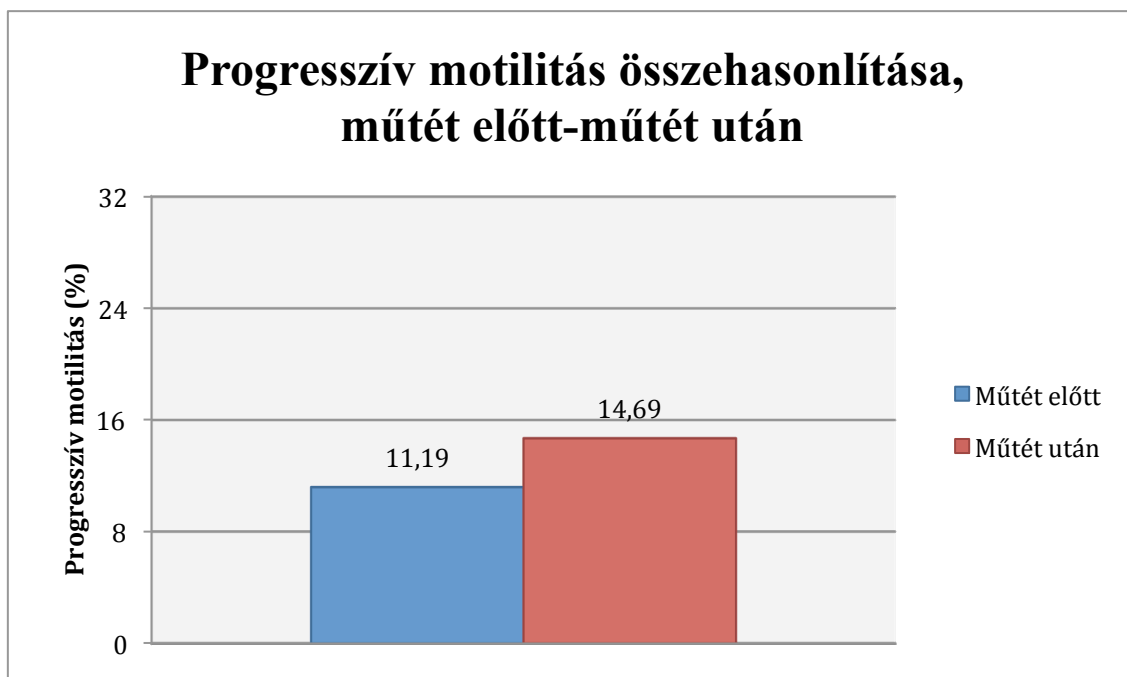


16.ábra: Spermiumkoncentráció változása a műtét hatására

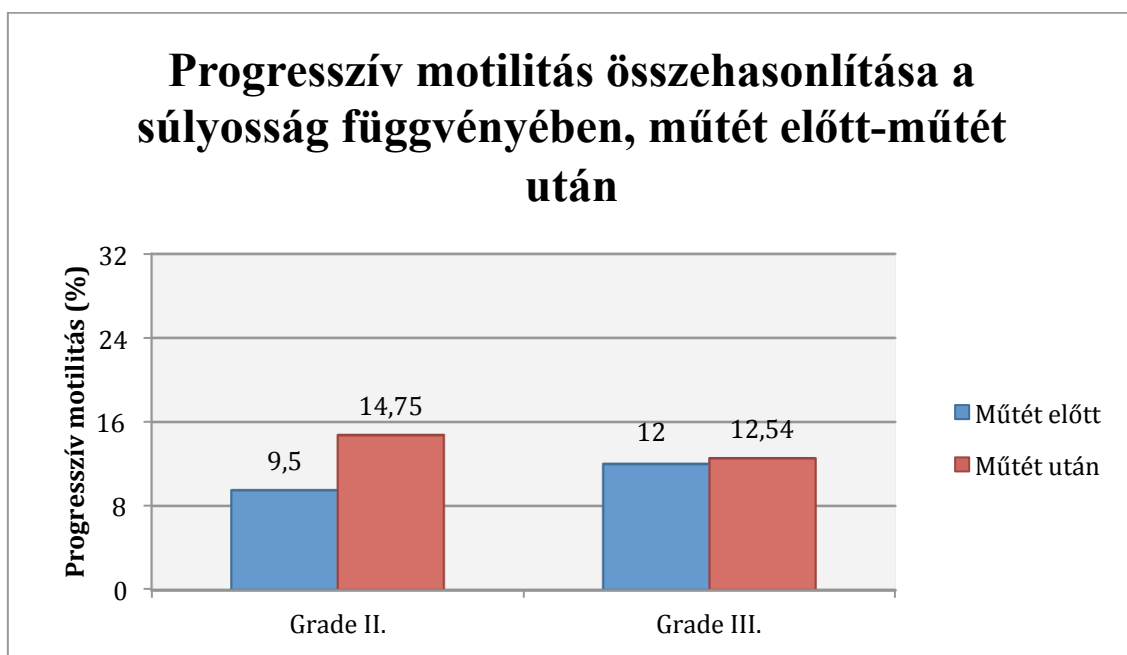


17.ábra: Spermiumkoncentráció változása a műtét hatására a súlyossági fokok függvényében

Elvégeztük az összehasonlítást a progresszív motilitás tekintetében is. A műtét előtti 11,19%-os érték a beavatkozás hatására 14,69%-os értékre javult ($p=0,25$). Ha súlyossági fokra bontjuk szét, akkor a Grade II-es csoportban a változás 9,5%-ról 14,75% volt ($p=0,24$). Grade III-as kategóriában a műtét hatására 12%-ról 12,54%-ra javult ($p=0,89$). 18. és 19. ábra



18.ábra: Progresszív motilitás változása a műtét hatására



19.ábra: Progresszív mot. változása a műtét hatására a súlyossági fokok függvényében

A változás a teljes motilitás tekintetében is igen látványos. A műtét előtti 28,68%-ról az átlagérték 38,07%-ra növekedett a három havi kontroll eredmények értékei szerint ($p=0,09$). Ha meg akarjuk nézni a betegség súlyosságának függvényében is a javulást, akkor láthatjuk, hogy míg Grade II-ben 25,95%-ról 40,1%-ra nő, a súlyosabb ($p=0,084$), Grade III-as kategóriában a 31% 31,41%-ra nőtt ($p=0,96$).

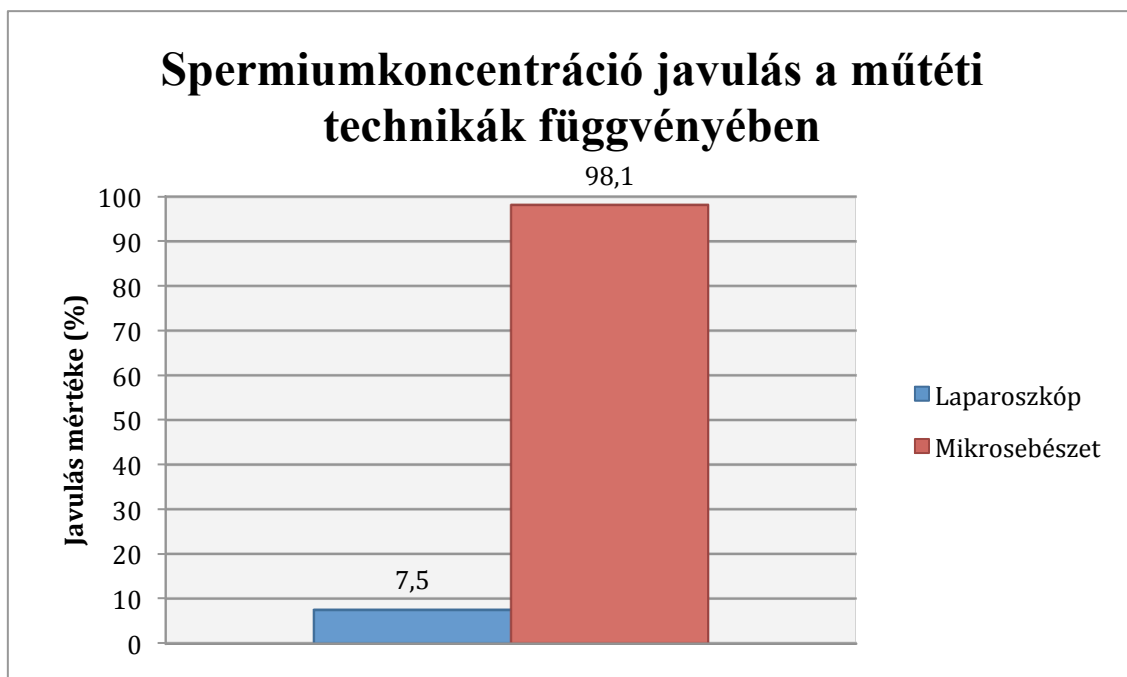
Megvizsgáltuk a változást morfológia tekintetében is. Itt előre várható módon nem láttuk az eddig szokásos javulást. Mint ahogy már korábban is említettem, a három hónapos eredményeket iránymutatásnak kell tekinteni. Normál morfológia vonatkozásában ez hatványozottan igaz. Ezeket az értékeket átmeneti eredményekként kell értelmezni, a jelentősebb javulást a hat hónapos kontroll során várjuk. A normál morfológia átlagosan műtét előtt 2,8% volt, ami a műtét utáni három hónapos kontrollon átlagosan 2,39%-os értéket ért el ($p=0,52$). A Grade II-es kategóriába eső betegeknél ez az érték 2,84%-ról 2,8%-ra módosult. ($p=0,97$). A súlyosabb, Grade III-as kategóriában a morfológia eltérés 2,39%-ról 2%-ra változott ($p=0,58$).

5.3 A műtéti technikák összehasonlítása

Legvégül következik az eddigi kutatásunk legizgalmasabb része, mikor a két általunk elvégzett műtéti technika, a mikrosebészeti és a laparoskopos varicocelectomia hatásait hasonlítjuk össze. Itt is alapvetően a három klasszikus spermaparamétert tekintettük referencia értéknek. Így elemeztük a változást a spermiumkoncentráció, progresszív motilitás és a normál morfológia függvényében.

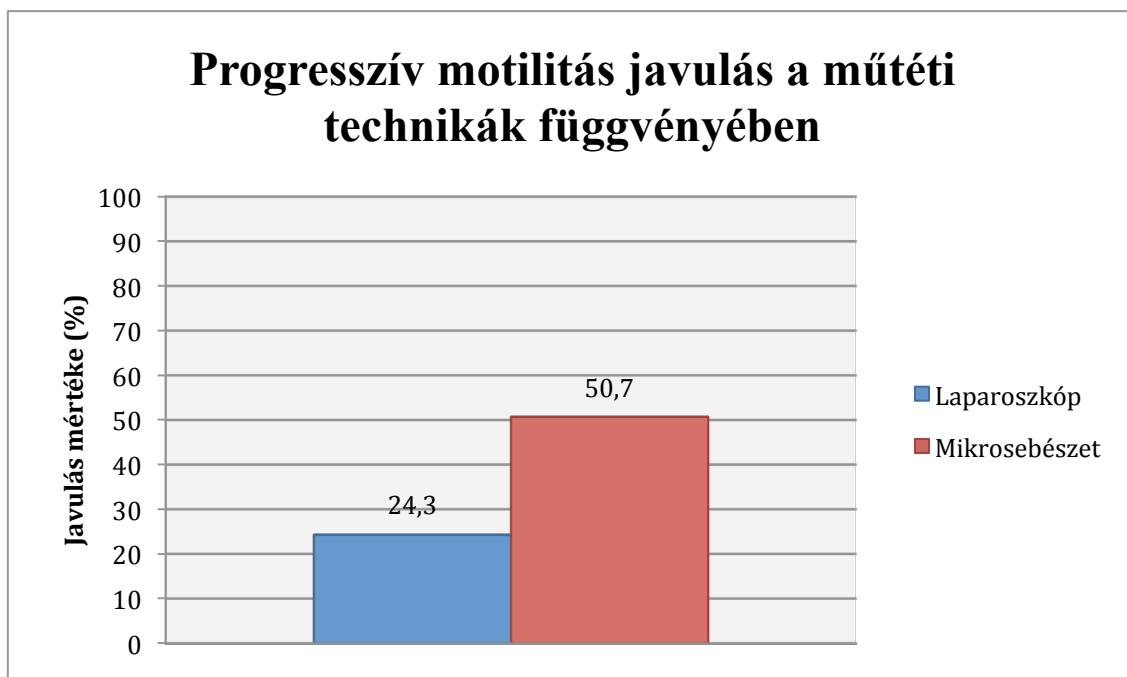
Az eredményeknél a javulás mértékét százalékos értékben fejeztük ki, hogy könnyebben összehasonlítható legyen a változás.

A spermiumkoncentráció tekintetében a műtét előtt 40 millió/ml-es érték a laparoskopos műtét hatására 43 millió/ml-es értéket adott ($p=0,85$) ami 7,5%-os javulást jelent. Ezzel szemben, látványosan jobb eredményt kaptunk a mikrosebészeti technika során. Itt a műtét hatására 98,1%-os javulást láttunk, hiszen a kezdeti átlagosan 14,19 millió/ml -es érték 28,11 millió/ml-re nőtt. ($p=0,14$). 20. ábra



20.ábra: A javulás mértéke százalékos arányban kifejezve a műtéti technikák függvényében

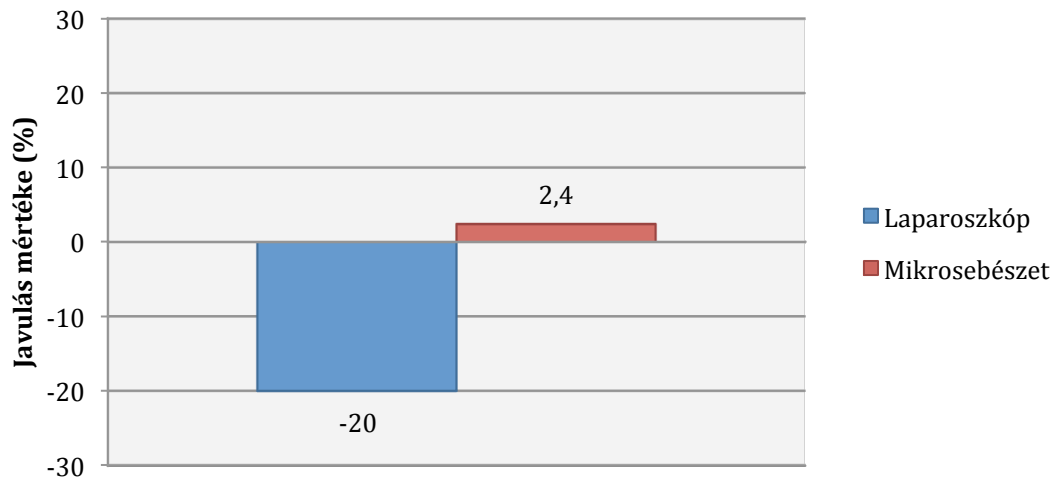
Hasonló tendenciát láttunk a progresszív motilitás tekintetében is. A mikrosebészeti technika itt is látványosan jobb eredményeket hozott a laparoszkópos technikával összehasonlítva. A kezdeti, műtét előtti átlagos 13,48%-os értéket laparoszkópos technikával 16,75%-os értékre sikerült javítani ($p=0,55$). Mikrosebészeti beavatkozásnál a javulás a 9%-os értékről 13,6%-ra nőtt ($p=0,22$). A javulás mértéke százalékos értékben a laparoszkópia után 24,3% , míg a mikrosebészeti beavatkozást követően 50,7% volt. 21. ábra



21.ábra: A javulás mértéke százalékos arányban kifejezve a műtéti technikák függvényében

Vizsgáltuk a javulás mértékét a morfológia tekintetében is. Itt is érvényes a megállapítás, hogy a három havi eredményből nem érdemes messzemenő következtetéseket levonni, viszont már most is láthattuk, hogy a mikrosebészeti technika itt is jobb eredményt produkál, hiszen arányaiban a morfológia romlása itt volt kisebb. A laparoszkópos technikánál a műtét előtti 3,62%-ról 2,89%-ra csökkent ($p=0,56$), ami megfelel egy 20%-os romlásnak. Ezzel szemben a mikrosebészeti technikával operált pácienseknél a kezdetben mért 2,07%-os normál morfológia érték a műtét hatására 2,12%-os értéket ért el ($p=0,94$), ami csekély, ám a laparoszkópos technika romlásával szemben mégis 2,4%-os javulást jelent. 22. ábra

Normál morfológia javulás a műtéti technikák függvényében



22.ábra: A javulás mértéke százalékos arányban kifejezve a műtéti technikák függvényében

6. Diszkusszió

Tudomásunk szerint ez az első olyan nemzetközi, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálat, amely célul tűzte ki magának a varicokelés betegek kezelési technikáinak összehasonlítását nagy betegszám mellett. Ez a munka az eddig rendelkezésre álló magyar adatokat dolgozza fel és mutatja be.

Az ideális műtéti technika megtalálásának vágyától hajtva e tanulmányban megvizsgáltuk kezdetben a varicokelés betegek epidemiológiai adatait. Vizsgáltuk a klasszikus spermaparaméterek mellett a spermium funkciót is. Centrumunkban, az irodalomban két legjobb kezelési eljárásként emlegetett laparoszkópos és mikrosebészeti technikával kerültek a betegek kezelésre. Megvizsgáltuk, hogyan változtak a paraméterek a műtétek hatására. Ezt a betegség súlyossági fokának mértékében is vizsgáltuk.

6.1. Következtetések az epidemiológiai adatokból

A klinikai vizsgálat első éve során központunkban szűrésre került 206 varicokelés férfi adatait összegezve megállapítható, hogy a Gr. III-as betegeknél észlelt magasabb FSH érték egyértelműen jelzi a spermatogenezis nagyobb mértékű károsodását. Nem láttunk jelentős eltérést az életkor, testméretek (centrális obezitás, BMI), spermiummotilitás, normál morfológia, total tesztoszteron tekintetében. A vizsgálati eredmény, hogy a súlyosabb varicokeléssel rendelkező betegek átlagosan magasabb spermiumkoncentrációval rendelkeztek, meglepő, és további elemzést igényel.

6.2. Következtetések a műtét előtti, műtét utáni adatokból

A centrumunkban operációra került 45 varicokelés beteg adatait összegezve szembetűnik már az első látásra is, hogy a műtét után minden paraméter tekintetében javulást láthattunk. Tudnunk kell azonban, hogy a három hónapos eredmények, amelyekből a dolgozat készült, még korántsem jelentik a végleges állapotot, hiszen a

betegeink általában a hatodik hónapban érik el a javulás csúcsát. A klasszikus spermaparamétereket vizsgálva a spermiumkoncentráció tekintetében egyértelműen látszott a szignifikáns javulás. A súlyossági fok szerint mind a Grade II-es, mind a Grade III-as betegcsoport tudott profitálni a műtétekből. Ugyanezt a tendenciát láthattuk a progresszív és a totál motilitás tekintetében is. Mindkét súlyossági csoportban, a műtéti beavatkozás jótékony hatása egyértelmű. A normál morfológia adatait vizsgálva a várakozásainknak megfelelően átmenetileg romló értéket láttunk, ami a hat hónapos eredményeken minden bizonnyal kedvezőbb értéket fog mutatni.

6.3. Következtetések a műtéti technikák összehasonlítása utáni adatokból

Az általunk végzett két műtéti technika összehasonlítása volt a legfontosabb lépése a tanulmánynak. Mivel eddig nincs egyértelmű ajánlás az irányelvekben, a kutatás megtervezésekor szándékunk volt a legmegfelelőbb műtéti technika megtalálása. Centrumunkban a laparoszkópos és mikrosebészeti technikákkal kezeltük a betegeket, így a tanulmány ezen műtéti kezelések utáni adatokat foglalja össze. Látványos különbségeket láttunk a két technika összehasonlításakor. A mikrosebészeti technika minden általunk vizsgált paraméterben (klasszikus spermium paraméterek mint: spermiumkoncentráció, progresszív motilitás, normál morfológia) eredményesebbnek bizonyult.

Ezen adatok megerősítenek bennünket az alapfelvetésünkben, miszerint a jelenleg legeredményesebb műtéti technika a klinikai varicokelés betegek tekintetében a mikrosebészeti eljárás, így ezt mondhatjuk a varicokele "gold standard" műtéti kezelésének.

A jövőben a tanulmány folytatódik, értékeljük betegeink hat, tizenkét hónapos adatait, és várjuk a nemzetközi partnereinktől az eredményeik megérkezését.

7. Összefoglalás

Ennek a pályamunkának fő pilléreit a következő három kérdés adta:

Megvizsgáltuk, mutat-e korrelációt a varicokelés páciensek betegségének súlyossága az általunk vizsgált paraméterekkel. Láttuk, hogy a súlyosabb varicokeléssel rendelkező pácienseknél az FSH érték egyértelműen jelzi a nagyobb herekárosodás mértékét. Újabb vizsgálandó kérdésként merült fel a kiindulási spermiumkoncentráció nem várt magasabb szintje a Grade III-as betegeknél. A többi vizsgált paraméterben nem láttunk nagy mértékű eltérést.

Vizsgáltuk a műtét utáni spermaparamétereket és összehasonlítottuk ezeket a kiindulás értékeivel. Egyértelműen láthattuk az összes releváns paraméter értékein a műtét jótékony hatását, ami igazolja az új indikációs szempontok létjogosultságát.

Legvégül megvizsgáltuk, melyik általunk végzett műtéti technika mondható sikeresebbnek a varicokelés betegek gyógyításában. Igen látványos eredményeket kaptunk, amik egyértelműen igazolják a mikrosebészeti eljárás előnyét a laparoskopos technikával szemben a spermaparaméterek alapján.

8. Irodalomjegyzék

1) Fonyó Attila: Az orvosi élettan tankönyve. Medicina könyvkiadó Zrt., Budapest, 2014: 534-537.

2) World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/>

3) Cooper, TG et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics Hum. Reprod. Update. 2010. 16(5):559
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934213>

4) The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organisation. Fertil Steril 1992; 57(6):1289-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152>

5) Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation. Fertil Steril. 2011;96:1283–7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035729>

6) Mancini A, Festa R, Raimondo S, Silvestrini A, Giacchi E, et al. Biochemical alterations in semen of varicocele patients: a review of the literature. Adv Urol. 2012;2012:903931.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915179>

7) Giwercman A, Lindstedt L, Larsson M, Bungum M, Spano M, et al. Sperm chromatin structure assay as an independent predictor of fertility in vivo: a case-control study. *Int J Androl*. 2010;33:e221-7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840147>

8) Bungum M, Humaidan P, Axmon A, Spano M, Bungum L, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod*. 2007;22:174-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921163>

9) Sadek A, Almohamdy AS, Zaki A, Aref M, Ibrahim SM, et al. Sperm chromatin condensation in infertile men with varicocele before and after surgical repair. *Fertil Steril*. 2011;95:1705-8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292253>

10) McGill J, Baker K, Sharma R, Agarwal A, Sabanegh ES., Jr Effect of microsurgical varicocele ligation on sperm dna fragmentation, sperm concentration, and total motile sperm count in subfertile men, *Proceeding of the AUA Annual Meeting 2012*; 19-23 May 2012; Atlanta, GA, USA. Abstract 1991.

11) Zini A, Azhar R, Baazeem A, Gabriel MS. Effect of microsurgical varicoelectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. *Int J Androl*. 2011;34:14-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132347>

12) Gabriel MS, Chan SW, Alhathal N, Chen JZ, Zini A. Influence of microsurgical varicocelectomy on human sperm mitochondrial DNA copy number: a pilot study. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:759–64.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562241>

13) Liu CS, Tsai CS, Kuo CL, Chen HW, Lii CK, et al. Oxidative stress-related alteration of the copy number of mitochondrial DNA in human leukocytes. *Free Radic Res.* 2003;37:13

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1475375507-17>.

14) Lee HC, Yin PH, Lu CY, Chi CW, Wei YH. Increase of mitochondria and mitochondrial DNA in response to oxidative stress in human cells. *Biochem J.* 2000;348 Pt 2:425–32.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816438>

15) Schlegel PN, Goldstein M. Alternate indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril.* 2011;96:1288–93.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130099>

16) Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, et al. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int.* 2011;108:1480–4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435152>

17) Tanrikut C, McQuaid JW, Goldstein M. The impact of varicocele and varicocele repair on serum testosterone. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:227–31.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681090>

18) Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, Greenwood EA, Goldstein M. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelectomy. *J Urol*. 2011;185:620–5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168880>

19) Sathya Srini V, Belur Veerachari S. Does varicocelectomy improve gonadal function in men with hypogonadism and infertility? Analysis of a prospective study. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:916380.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190930>

20) Maghraby HA. Laparoscopic varicocelectomy for painful varicoceles: merits and outcomes. *J Endourol*. 2002;16:107–10.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962551>

21) Kim HT, Song PH, Moon KH. Microsurgical ligation for painful varicocele: effectiveness and predictors of pain resolution. *Yonsei Med J*. 2012;53:145–50.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187245>

22) Kim SO, Jung H, Park K. Outcomes of microsurgical subinguinal varicocelectomy for painful varicoceles. *J Androl*. 2012;33:872–5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174387>

23) Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1992 Apr;57(4):854-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555699>

24) Schauer I, Madersbacher S, Jost R, Hubner WA, Imhof M. The impact of varicocelelectomy on sperm parameters: a meta-analysis. *J Urol*. 2012;187:1540–7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425089>

25) Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011;60:796–808.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733620>

26) la Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Effects of varicocelelectomy on sperm DNA fragmentation, mitochondrial function, chromatin condensation, and apoptosis. *J Androl*. 2012;33:389–96.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636732>

27) Trussell JC, Christman GM, Ohl DA, Legro RS, Krawetz SA, et al. Recruitment challenges of a multicenter randomized controlled varicocelelectomy trial. *Fertil Steril*. 2011;96:1299–305.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130101>

28) European Association of Urology, Guidelines 2014 Edition: 30-33.

<http://www.europeanurology.com/eau-guidelines>

29) Grasso M, Lania C, Castelli M, et al. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int* 2000 Feb;85 (3):305-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671887>

30) Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, et al. Effect of varicocoelectomy on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. J Urol 1996 May;155(5):1636-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627841>

31) Unal D, Yeni E, Verit A, et al. Clomiphene citrate versus varicocoelectomy in treatment of subclinical varicocoele: a prospective randomized study. Int J Urol 2001 May;8(5):227-30.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328423>

32) Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. Eur Urol. 2011;59:455–61.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196073>

33) Mansour Ghanaie M, Asgari SA, Dadrass N, Allahkhah A, Iran-Pour E, et al. Effects of varicocele repair on spontaneous first trimester miscarriage: a randomized clinical trial. Urol J. 2012;9:505–13.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641495>

34) Sigmund G, Bahren W, Gall H, et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. Radiology 1987 Jul;164(1):161-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899>

35) Tauber R, Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. J Urol 1994 Feb;151(2):386-90.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283530>

36) Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology 1981 May;139(2):335-40.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877>

37) Lenk S, Fahlenkamp D, Gliech V, et al. Comparison of different methods of treating varicocele. J Androl 1994 Nov-Dec;15(Suppl):34S-37S.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674>

38) Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, et al. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol 1995 Nov;76(5):636-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687>

39) Jungwirth A, Gogus C, Hauser G, et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. Andrologia 2001 Mar;33(2):71-4.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350369>

40) Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol 1992 Dec; 148(6): 1808-11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433614>

41) Ding H, Tian J, Du W, et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int 2012 Nov;110(10):1536-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642226>

- 42) Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, Zhang RG, Zhang WL, Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 Sep;25(3):307-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22809864>
- 43) Béres J, Papp G. Concomitant incidence of fertility chance reducing varicocele and chromosome aberration. *Acta Chir Hung*. 1991;32(3):233-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1842476>
- 44) Sanchez-de-Badajoz E, Diaz-Ramirez F, Vara-Thorbeck C. Endoscopic varicocelectomy. *J Endourol* 1990; 4: 371–4
- 45) Glassberg KI, Poon SA, Gjertson CK, DeCastro GJ, Misseri R. Laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in adolescents. *J Urol* 2008; 180: 326–31
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501381>
- 46) Kocvara R, Dvoráček J, Sedláček J, Díte Z, Novák K. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol* 2005; 173: 1751–4
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821575>
- 47) Zampieri N, Zuin V, Corroppolo M, Chironi C, Cervellione RM, Camoglio FS. Varicocele and adolescents: semen quality after 2 different laparoscopic procedures. *J Androl* 2007; 28: 727–33
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494098>

48) Feber KM, Kass EJ. Varicocelelectomy in adolescent boys: long-term experience with the Palomo procedure. *J Urol* 2008; 180 (Supl.): 1657–60
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708215>

49) Mirilas P, Mentessidou A. Microsurgical subinguinal varicocelelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. *J Androl*. 2012;33:338–49.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835913>

50) Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl*. 2009;30:33–40.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772487>

51) Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelelectomy in the treatment of varicocele. *Urology*. 2000;55:750–4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792094>

52) Chan PT, Wright EJ, Goldstein M. Incidence and postoperative outcomes of accidental ligation of the testicular artery during microsurgical varicocelelectomy. *J Urol*. 2005;173:482–4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643221>

53) Goldstein M. Surgical management of male infertility. In: Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology* Philadelphia, PA; Elsevier Saunders; 2012; 648–87.87

54) Kaufman SL, Kadir S, Barth KH, Smyth JW, Walsh PC, et al. Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. *Radiology*. 1983;147:435–40.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6836122>

9. Saját publikációk

A varicokeleműtétek hatékonysága. Prospektív, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat epidemiológiai adatai /Keszthelyi M., Soós Z., Balló A., Kopa Zs. (Magyar Andrológia, XXI. ÉVFOLYAM, 2. szám 54-58.)

10. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Nyirády Péter professzor úrnak a lehetőségért, hogy az általa vezetett klinikán végezhettem tudományos tevékenységet.

Hálával tartozom Dr. Kopa Zsolt docens úrnak, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika Andrológiai Centrum vezetőjének, hogy másodévben meghívott a kutatócsoportjába, TDK munkára. Akkor még nem gondoltam volna, hogy minden, amit ezen az egyetemen tudományos munkával elérek - közvetve, vagy közvetlenül ide gyökeredzik. A folyamatos és fáradhatatlan segítségének köszönhetően számos helyen járhattam, előadhattam, publikálhattam, amiért örökre hálás leszek. Köszönöm ezúttal is állandó segítő szándékát, amivel utamat egyengette, és hogy ilyen fiatalon bevezetett a tudományos életbe.

Nem tudom elég hálámat kifejezni szüleim segítő szeretetéért. Édesapám példáját követve indultam el az orvossá válás útján, példaértékűnek tartom azt az életutat, ami mögötte áll, így szeretném, ha egyszer hozzá hasonlítanának. Édesanyám példája mindig is a szemem előtt lebeg, hogy azzal a szeretettel tudjak a másik ember felé fordulni, amivel ő teszi ezt nap mint nap 6 gyermeke felé.

Külön köszönet illeti az Urológiai Klinika Andrológiai Centrumának munkatársait, különösen Kedves Ildikót, aki végtelen türelmével és segítségével mindig elérhető volt számomra, ha kérdésem támadt egy témával kapcsolatban. Köszönettel tartozom ezen felül Dr. Soós Zitának, aki az adatok rendbentartásával, szakmai segítségével, biztatásával nagyon sokat jelentett számomra.

Hálát adok a Jóistennek, hogy idáig eljuthattam, és az orvosi pályán elindulhatok.