



Κιρσοκήλη και επέμβαση

ΥΠΕΡ ή ΚΑΤΑ;

Φώτης Δημητριάδης

Εκλεγμένος Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας
Α' Ουρολογική Κλινική Α.Π.Θ.



Δήλωση Συμφερόντων

KAMIA

Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review

Johannes L H Evers, John A Collins

Lancet 2003; **361**: 1849–52

Interpretation Varicocele repair does not seem to be an effective treatment for male or unexplained subfertility.

Οι αντιδράσεις

Ασκήθηκε έντονη κριτική διότι περιλάμβανε:

- Ανομοιογενείς μελέτες
- Άνδρες με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα
- Άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Review

Treatment of Varicocele in Subfertile Men: The Cochrane Review – A Contrary Opinion

Vincenzo Ficarra *, Maria Angela Cerruto, Giovanni Liguori, Guglielmo Mazzoni, Sergio Minucci, Angelo Tracia, Vincenzo Gentile

Άνδρες που υποβλήθηκαν σε επέμβαση 36%

Άνδρες που δεν χειρουργήθηκαν 20%.

Πρόγνωση

The RCTs included in the last Cochrane review concerning the efficacy of varicocele treatment in subfertile couples were **heterogeneous and methodologically poor**.

The pooling of these studies **cannot result in a good quality meta-analysis**.

The Cochrane meta-analysis conclusions **should not support guidelines recommendation** against varicocele treatment in subfertile patients.



**Φραγμοί που εμποδίζουν
την σωστή ερμηνεία των
αποτελεσμάτων μελετών
που διερευνούν την
ωφελιμότητα ή μη της
διόρθωσης της
κίρσοκής**

1^{ος} ΦΡΑΓΜΟΣ

Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν ομάδα ελέγχου και δεν είναι τυχαιοποιημένες

2^{ος} ΦΡΑΓΜΟΣ

Οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν διαφορετικές τεχνικές αντιμετώπισης της κισσοκήλης όταν πλέον η στάνταρ μέθοδος είναι η μικροχειρουργική αντιμετώπιση της.

3^{ος} ΦΡΑΓΜΟΣ

Οι περισσότερες μελέτες εστιάζονται στην βελτίωση των στάνταρ σπερματικών παραμέτρων όταν γνωρίζουμε ότι οι σπερματικές παράμετροι δεν αντιστοιχούν απόλυτα στην γονιμοποιητική ικανότητα του υπογόνιμου άνδρα

Sofikitis et al., 1994; Toda et al., 1992

4^{ος} ΦΡΑΓΜΟΣ

Μεγάλος αριθμός μελετών εστιάζεται στο ποσοστό εγκυμοσύνης και στο ποσοστό επιτυχούς τοκετού. Όμως σε αυτές τις μελέτες δεν μπορεί να σταθμιστεί με ακρίβεια η γονιμοποιητική ικανότητα της γυναίκας



Varicocele repair for infertility: what is the evidence?

Vincenzo Ficarra^a, Alessandro Crestani^a, Giacomo Novara^a, and Vincenzo Mirone^b

Varicocele repair for infertility Ficarra *et al.*

Table 1. Summary of most important studies present in literature on impact of varicocelectomy on pregnancy rate and semen parameters

Authors	Study design	Semen parameters improvement		Pregnancy rate	
		Treated	Control	Treated	Control
Madgar <i>et al.</i> [21]	RCT	Yes	No	15/25	2/20
Nieschlag <i>et al.</i> [22]	RCT	Yes	No	18/62	16/63
Krause <i>et al.</i> [23]	RCT	No	No	5/33	6/34
Abdel-Meguid <i>et al.</i> [10 ^a]	RCT	Yes	No	24/73	10/72
Mansour Ghanaie <i>et al.</i> ^a [18 ^a]	RCT	Yes	No	30/68	13/68
Giagulli and Carbone [19]	Not randomized prospective controlled study	No	No	40/185	35/137

^aThe author evaluates the effects of varicocelectomy on pregnancy rate and live birth in couples with first-term recurrent miscarriage.

- 
- Η αποκατάσταση της κισσοκήλης **πρέπει να προτείνεται σε νεαρούς άνδρες** με αλλοιωμένο σπερματικό προφίλ και **που δεν ενδιαφέρονται ακόμα για πιθανή εγκυμοσύνη** της συντρόφου τους.
 - Η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης **αυξάνει το ποσοστό αυθόρμητης εγκυμοσύνης** σε 30%.
 - Η κύρια εναλλακτική παραμένουν οι **τεχνικές υποβοηθούμενης κύησης**

Ορισμένα δεδομένα σχετικά με την κισσοκήλη

- 11% των ανδρών με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα έχουν κισσοκήλη, (WHO 1992)
- 35% των υπογόνιμων ανδρών και 81% των ανδρών με δευτερογενή υπογονιμότητα έχουν κισσοκήλη
Clarke, 1966; Gorelick et al., 1993; Greenberg et al., 1978
- Οι περισσότεροι άνδρες με κισσοκήλη δεν θα έχουν κανένα πρόβλημα αυθόρμητης κύησης.
- Η θεραπεία της κισσοκήλης επηρεάζει ελάχιστα το ορμονικό προφίλ του άνδρα
- Η συντριπτική πλειοψηφία (έως και 85%) των ανδρών που θα χειρουργηθούν θα έχει βελτιωμένο σπερμοδιάγραμμα

Εντάξη... Ο αριστερός όρχις έχει κίρσοκήλη και σταμάτησε να δουλεύει. Ο δεξιός όμως;

- Αναστομώσεις που μπορεί να μεταφέρουν κυτταροτοξικούς μεταβολίτες
- Διάταση του φλεβικού πλέγματος του δεξιού όρχι με αύξηση θερμοκρασίας πιθανόν υπό τον έλεγχο του συμπαθητικού
(Ozturk et al., 2001; Sofikitis, Takahashi, et al., 1992)
- Αμφοτερόπλευρη επιδιδυμική δυσλειτουργία λόγω μειωμένης εκκριτικής λειτουργίας των κυττάρων Leydig και Sertoli αμφοτερόπλευρα σε ασθενείς με αριστερή κίρσοκήλη.
(Sofikitis et al., 2014)



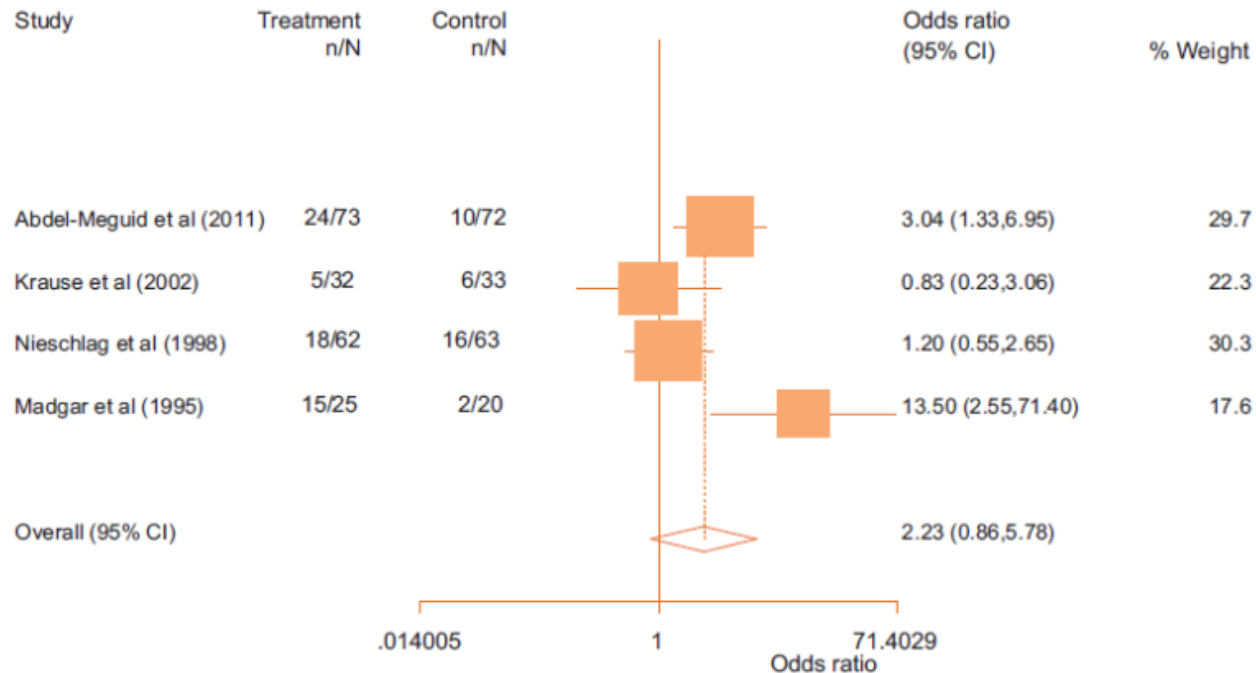
European Association of Urology



Collaborative Review – Andrology

Varicocele and Male Factor Infertility Treatment: A New Meta-analysis and Review of the Role of Varicocele Repair

Abdulaziz Baazeem^{a,*}, Eric Belzile^b, Antonio Ciampi^b, Gert Dohle^c, Keith Jarvi^d,
Andrea Salonia^e, Wolfgang Weidner^f, Armand Zini^g



Varicocelectomy improves sperm parameters, reduces sperm DNA damage and seminal oxidative stress, and improves sperm ultramorphology. **Microsurgical repair** seems to be associated with better outcomes

Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis

Joel L. Marmar, M.D.,^a Ashok Agarwal, Ph.D.,^b Sushil Prabakaran, M.D.,^b Rishi Agarwal,^b Robert A. Short, Ph.D.,^c Susan Benoff, Ph.D.,^d and Anthony J. Thomas, Jr., M.D.^b

Fertil Steril® 2007;88:639–48. ©2007

TABLE 1

Confidence intervals and odds ratio for pregnancy after varicocelectomy among men with palpable lesions and at least one abnormal semen parameter.

Study	Varicocelectomy n/N	Control n/N	OR (random) 95% CI	OR (random) 95% CI
Grasso et al 2000	1 / 34	2 / 34		0.48 [0.04, 5.61]
Madgar et al 1995	16 / 25	2 / 20		13.50 [2.55, 71.40]
Marmar et al 1994	66 / 186	3 / 19		2.93 [0.82, 10.44]
Okuyama et al 1988	43 / 141	15 / 83		1.99 [1.02, 3.86]
Onozawa et al 2002	6 / 10	5 / 18		3.90 [0.76, 19.95]
Total (95% CI)	396	174		2.87 [1.33, 6.20]
Total events: 131 (Varicocelectomy), 27 (Control)				
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 8.47$, $df = 4$ ($P = 0.17$), $\tau = 38.1\%$				
Test for overall effect $Z = 2.68$ ($P < 0.00001$)				
			0.01 0.1 1 10 100	
			Favors control Favors surgery	

Note: OR = odds ratio; n = number of couples achieving pregnancy with male partners diagnosed with clinical varicoceles; N = total number of cases.

Marmar. Varicocelectomy—a new meta-analysis. Fertil Steril 2007.

Exclusion criteria: men with normal sperm counts, subclinical varicocele and embolization as treatment.

Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis

Joel L. Marmar, M.D.,^a Ashok Agarwal, Ph.D.,^b Sushil Prabakaran, M.D.,^b Rishi Agarwal,^b Robert A. Short, Ph.D.,^c Susan Benoff, Ph.D.,^d and Anthony J. Thomas, Jr., M.D.^b

Fertil Steril® 2007;88:639–48. ©2007

TABLE 1

Confidence intervals and odds ratio for pregnancy after varicocelectomy among men with palpable lesions and at least one abnormal semen parameter.

Study	Varicocelectomy n/N	Control n/N	OR (random) 95% CI	OR (random) 95% CI
Grasso et al 2000	1 / 34	2 / 34		0.48 [0.04, 5.61]
Madgar et al 1995	16 / 25	2 / 20		13.50 [2.55, 71.40]
Marmar et al 1994	66 / 186	3 / 19		2.93 [0.82, 10.44]
Okuyama et al 1988	43 / 141	15 / 83		1.99 [1.02, 3.86]
Onozawa et al 2002	6 / 10	5 / 18		3.90 [0.76, 19.95]
Total (95% CI)	396	174		2.87 [1.33, 6.20]
Total events: 131 (Varicocelectomy), 27 (Control)				
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 8.47$, $df = 4$ ($P = 0.17$), $\tau = 38.1\%$				
Test for overall effect $Z = 2.68$ ($P < 0.00001$)				
			0.01 0.1 1 10 100	
			Favors control Favors surgery	

Note: OR = odds ratio; n = number of couples achieving pregnancy with male partners diagnosed with clinical varicoceles; N = total number of cases.

Marmar. Varicocelectomy—a new meta-analysis. Fertil Steril 2007.

Improves the odds of spontaneous pregnancy in their female partners.

Άνδρες που υποβλήθηκαν σε επέμβαση **33%**

Άνδρες που δεν χειρουργήθηκαν **16%**

ORIGINAL ARTICLE

Varicocele correction for infertility: which patients to treat?

V. A. Giagulli*† and M. D. Carbone‡§

International Journal of Andrology © 2010 European Academy of Andrology, 34, 236–241

Giagulli et al. Int J Androl 2011; 34:236–241.

Τυχαιοποιημένη μελέτη

137 άνδρες χειρουργήθηκαν

185 άνδρες δεν χειρουργήθηκαν.

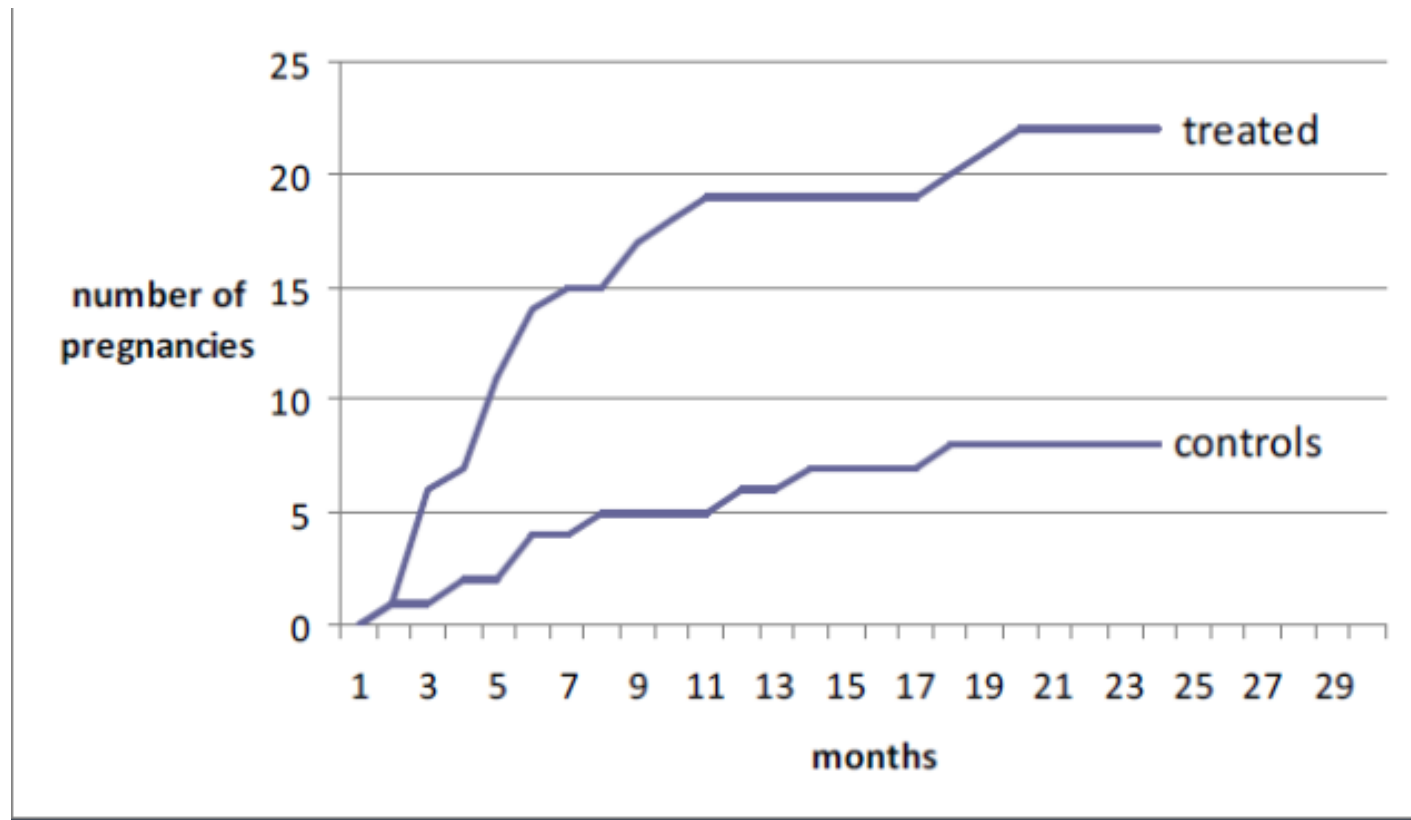
Συνολικό αποτέλεσμα: Στατιστικά μη σημαντική διαφορά.

ΟΜΩΣ

Σε ζευγάρια που προσπαθούσαν για **περισσότερο από 2 χρόνια** το χειρουργείο της κισσοκήλης αύξησε σημαντικά το ποσοστό αυθόρμητης κύησης (26 vs. 13.4%,).

Correction of varicocele: **more appropriate for men of couples with infertility longer than 2 years.**

Does varicocele repair result in more spontaneous pregnancies? A prospective randomized trial



Αυθόρμητη εγκυμοσύνη μέσα σε 1 χρόνο

Treated **31%** Control **10%**

Αυθόρμητη εγκυμοσύνη μέσα σε 2 χρόνια

Treated **37%** Control **14%**



Πολλές και σημαντικές μελέτες επιβεβαιώνουν την ωφέλεια της αποκατάστασης της κισσοκήλης στην αύξηση του ποσοστού αυθόρμητης κύησης.

- Madgar et al. Fertil Steril 1995
- Matthews et al. Fertil Steril 1998
- Kadioglu et al. Urology 2001
- Gat et al. Hum Reprod 2005
- Poulakis et al. Asian J Androl 2006

Effects of Varicocele Repair on Spontaneous First Trimester Miscarriage

A Randomized Clinical Trial

Mandana Mansour Ghanaie,¹ Seyyed Alaeddin Asgari,¹ Nassrin Dadrass,¹ Aliakbar Allahkhah,¹ Elham Iran-Pour,² Mohammad Reza Safarinejad²

UROLOGY JOURNAL

Vol. 9

No. 2

Spring 2012

Η διόρθωση της κισοκήλης βελτιώνει την ποιότητα του σπέρματος, αυξάνει το ποσοστό εγκυμοσύνης και **μειώνει σημαντικά το ποσοστό παλίνδρομων κυήσεων στο 1^ο τρίμηνο κύησης.**

ORIGINAL ARTICLE

Effects of primary testicular damage on sperm DNA oxidative status and embryonic and foetal development

F. Dimitriadis¹, D. Giannakis², N. Pardalidis², K. Tsoukanelis², N. Kanakas², M. Saito¹, T. Watanabe¹, I. Miyagawa¹, P. Tsounapi¹ & N. Sofikitis^{1,2}

1 Department of Urology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan;

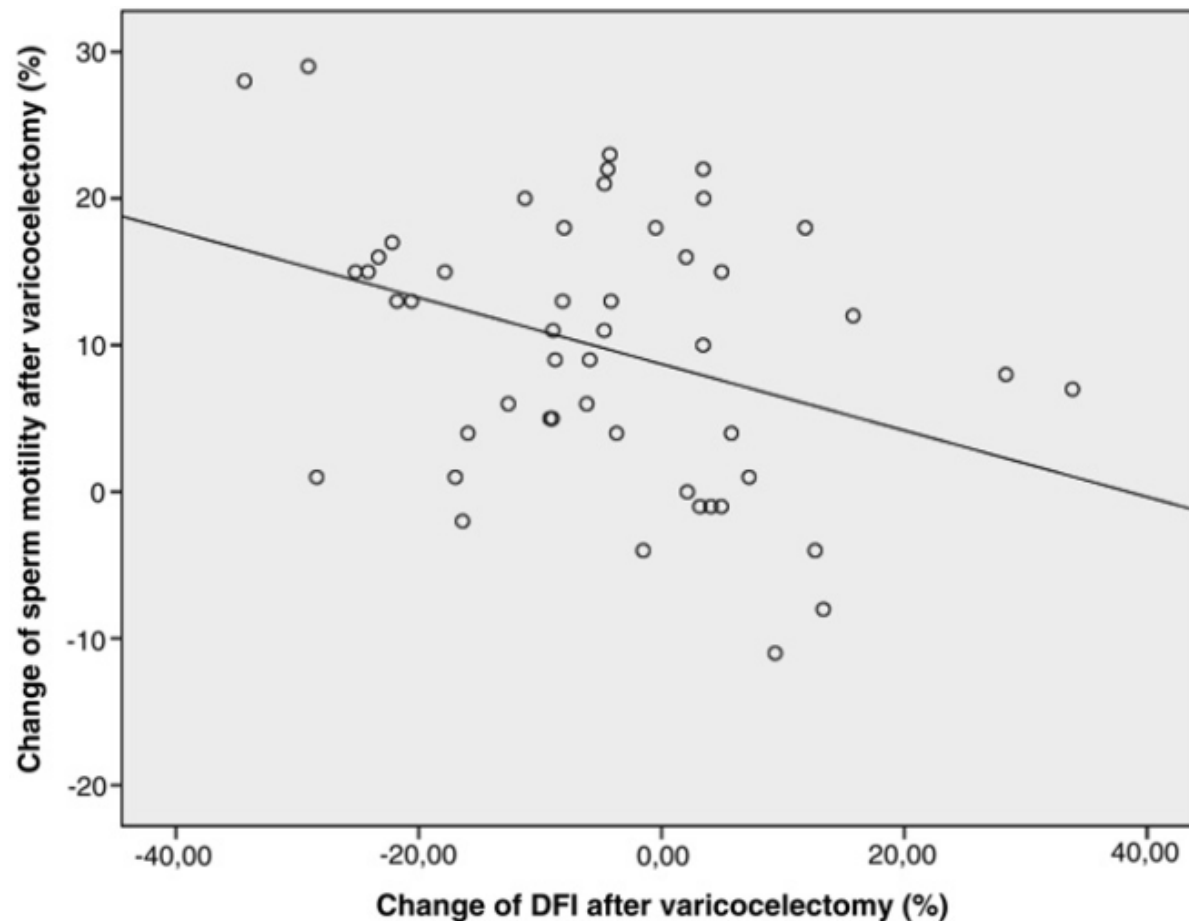
2 Laboratory of Molecular Urology and Genetics of Human Reproduction, Department of Urology, Ioannina University School of Medicine, Ioannina, Greece

© 2009 Blackwell Verlag GmbH · *Andrologia* 41, 282–296

Η αριστερή κισσοκήλη έχει μεταγονιμοποιητικές βλαπτικές συνέπειες στην ικανότητα το ωαρίου να αναπτυχθεί *in vitro* μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης και να εμφυτευθεί μετά την εμβρυομεταφορά
Κύριος λόγος: sperm ROS DNA damage

Decreased Sperm DNA Fragmentation After Surgical Varicocelelectomy is Associated With Increased Pregnancy Rate

Marij Smit,* Johannes C. Romijn, Mark F. Wildhagen, Joke L. M. Veldhoven, Robertus F. A. Weber† and Gert R. Dohle



Varicocele surgery, new evidence

Background

analysis consisted of 5 studies including 505 men with a clinically manifest varicocele and abnormal semen analysis (excluding azoospermia).

Αποκλείστηκαν μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με υποκλινική κίρσοκήλη, φυσιολογικό σπέρμα και αζωοσπερμία.

remains unclear whether a clinical benefit exists after treatment and distension of the plexus pampiniformis and impairment of fertility.

This is a summary of a meta-analysis published by the Cochrane Library (Kroese *et al.*, 2012) investigating surgery or embolization for varicocele in subfertile men.

Methods

The number needed to treat (NNT) to benefit is 17. In the subgroup analysis including only men with a clinically manifest varicocele and abnormal semen analysis, the RR comparing treatment with no treatment for the pregnancy rate was 1.81 (95% CI 1.27–2.58, 505 men, 121 pregnancies, I^2 58%). The NNT was 7 (see Figure).

Conclusion

In this updated Cochrane review the authors conclude that surgical or radiological treatment of varicocele in subfertile men with a clinically manifest varicocele and poor semen quality may be of benefit. For every 7 men treated one additional pregnancy will be obtained. The caveat is, however, that the evidence is not conclusive because the methodological quality of the individual studies is very low. More research is needed with live birth or pregnancy rate as a primary outcome.

primary outcome. Six studies compared surgical repair versus no (or delayed) treatment.

Five studies included men with subclinical varicoceles or men with normospermia, these were excluded from the subgroup analysis. An analysis of all studies and a subgroup analysis were performed which will be presented here because of its clinical significance. The subgroup

A.C.J. Kroese, N.M. de Lange, J.A. Collins and J.L.M. Evers

¹Obstetrics and Gynaecology, Maxima Medical Centre, Veldhoven, Netherlands

²Obstetrics and Gynaecology, Orbis Medical Centre, Sittard-Geleen, Netherlands

³Obstetrics and Gynaecology, McMaster University, Mahone Bay, Canada

⁴Department of Gynaecology and Obstetrics, Centre for Reproductive Medicine and Biology, Maastricht, Netherlands



**Παράγοντες που
καθορίζουν την αύξηση
του ποσοστού
αυθόρμητης κύησης
Μετά από διόρθωση
κιρσοκήλης**

Παράγοντες που καθορίζουν την αύξηση του ποσοστού αυθόρμητης κύησης

Journal of Andrology, Vol. 30, No. 1, January/February 2009
Copyright © American Society of Andrology

Treatment of Palpable Varicocele in Infertile Men: A Meta-analysis to Define the Best Technique

Review

SELAHITTIN ÇAYAN,* SHAVKAT SHAVAKHABOV,† AND ATEŞ KADIOĞLU†

38% αυθόρμητης εγκυμοσύνης σε meta-analysis με την τεχνική
Palomo και 42% με την μικροχειρουργική τεχνική.

Παράγοντες που καθορίζουν την αύξηση του ποσοστού αυθόρμητης κύησης

FERTILITY AND STERILITY®
VOL. 75, NO. 5, MAY 2001
Copyright ©2001 American Society for Reproductive Medicine
Published by Elsevier Science Inc.
Printed on acid-free paper in U.S.A.

Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates

Khaled M. Kamal, M.D., Keith Jarvi, M.D., and Armand Zini, M.D.

Άνδρες με συγκέντρωση >5.000.000 έχουν μεγαλύτερο ποσοστό αυθόρμητης εγκυμοσύνης

Άνδρες με κισσοκήλη και φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα δεν θα έχουν κάποιο όφελος από την επέμβαση σε ότι αφορά το ποσοστό εγκυμοσύνης

Nilsson et al. Br J Urol 1979,
Breznik et al. Arch Androl 1993

Παράγοντες που καθορίζουν την αύξηση του ποσοστού αυθόρμητης κύησης

Άνδρες με **υποκλινική κίρσοκήλη** δεν θα έχουν κάποιο
όφελος από την επέμβαση σε ότι αφορά το ποσοστό εγκυμοσύνης

Grasso et al. BJU Int 2000,
Yamamoto et al. J Urol 1996,
Unal et al. Int J Urol 2001

Παράγοντες που καθορίζουν την αύξηση του ποσοστού αυθόρμητης κύησης

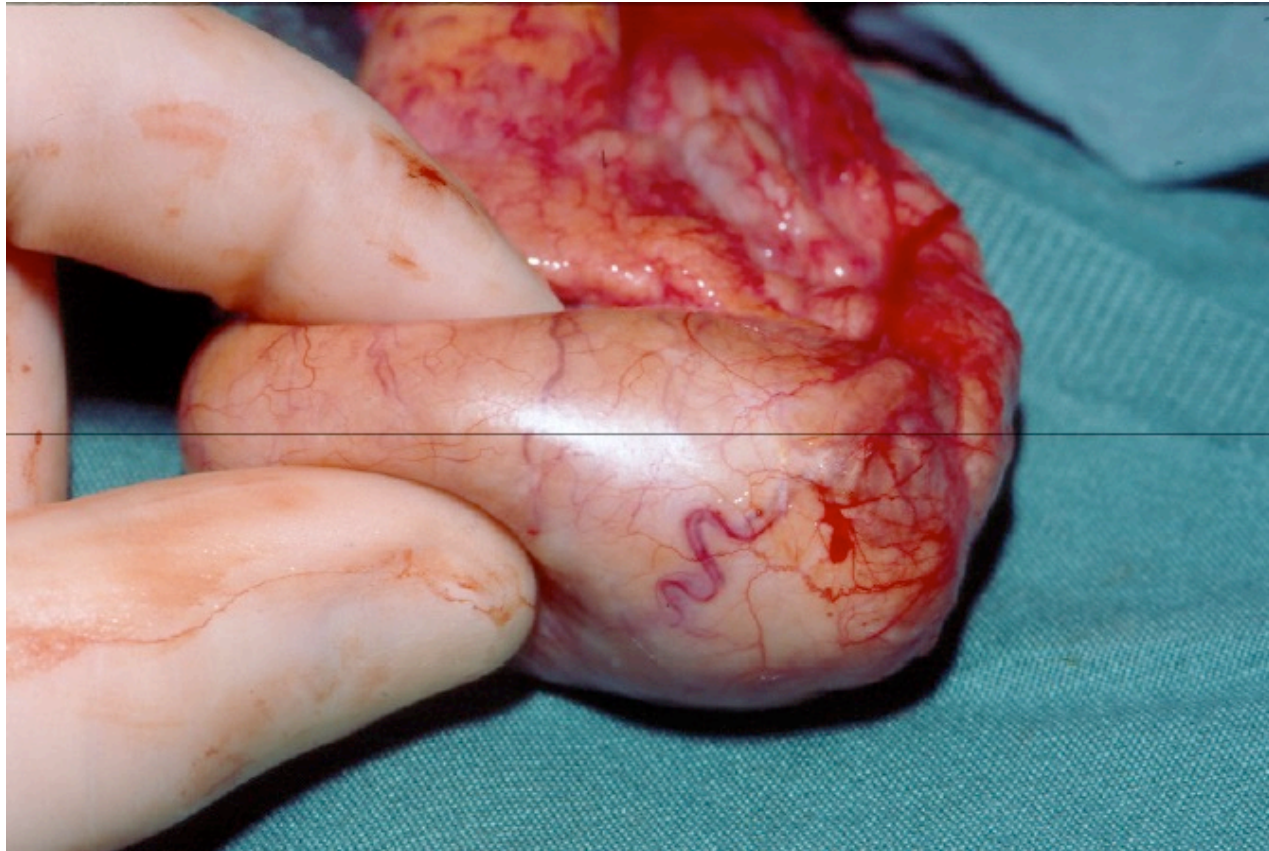
Ζευγάρια με διάρκεια υπογονιμότητας **>2έτη** θα έχουν
μεγαλύτερο όφελος από την επέμβαση σε ότι αφορά το ποσοστό
εγκυμοσύνης

Παράγοντες που καθορίζουν την αύξηση του ποσοστού αυθόρμητης κύησης

Η αμφοτερόπλευρη διόρθωση κερσοκήλης είχε μεγαλύτερη αύξηση στο ποσοστό αυθόρμητης εγκυμοσύνης από ότι η μονόπλευρη διόρθωση κερσοκήλης ή η παρακολούθηση χωρίς θεραπεία (48% vs 31% vs 15%).

Baazeem et al. BJUI 2009
Libman et al. J. Urol 2006,
Pasqualotto et al. J Ass Repr Gen 2005

Παράγοντες που καθορίζουν την αύξηση του ποσοστού αυθόρμητης κύησης



- Η υφή των όρχεων
- Ηλικία συντρόφου <36 ετών

Παράγοντες που καθορίζουν το ποσοστό αυθόρμητης κύησης

1. Η τεχνική (μικροχειρουργική)
2. Η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων ($>5.000.000$)
3. Υπογόνιμα ζευγάρια και άνδρα με κισσοκήλη και φυσιολογικό σπέρμα
4. Ο βαθμός της κισσοκήλης (όχι υποκλινική)
5. Η διάρκεια υπογονιμότητας του ζευγαριού (>2 έτη)
6. Η υφή των όρχεων
7. Η ηλικία της συντρόφου (<36 ετών)



Χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες σε άνδρες με κλινικά σημαντική κίρσοκήλη και διαταραχή στο σπερμοδιάγραμμα και χωρίς άλλο εμφανή λόγο υπογονιμότητας στο ζευγάρι



Κιρσοκήλη και επέμβαση

ΥΠΕΡ;

ΝΑΙ υπό προϋποθέσεις