

Varikoselde güncel görüşler

Dr. Özer Güzel, Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Yılmaz Aslan, Prof. Dr. Ali Atan
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

İlk olarak MS 1. yüzyılda Celcius tarafından tanımlanmasından beri tarihsel gelişim sürecinde testiküler atrofi, infertilite, semen parametreleri üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından ortaya konan varikosel, günümüzde infertilite kliniklerine başvuran hastaların önde gelen sorunlarından biridir. Varikosel 14. yüzyılda Osmanlı İmparatorluğu döneminde yaşamış olan Şerafettin Sabuncuoğlu tarafından üzüm salkımı anlamına gelen “Devali” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamada varikoselli hastaların hareket ve spordan aciz oldukları belirtilmiştir.

Varikosel pampiniform pleksus venlerinin dilatasyonudur. Erişkin yaşta prevalansı %15-22 iken infertilite ile başvuran hastalarda bu oran %25-40, sekonder infertilite ile başvuran hastalarda ise %69-81 oranlarındadır. Ancak bu bulguların tersine varikoselli hastaların %80’inde infertilite görülmez. Varikosel %75-95 oranında sol tarafta görülür. Bilateral görülme olasılığı ise %10’dur. Ancak güncel literatürde Doppler Ultrasonografinin (USG) daha yaygın kullanılması ile birlikte subklinik varikosekler dahil bu oranın %30-80 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir (1,2). Yine izole sağ varikosel olguların görülme olasılığının %2 düzeyinde olduğu ve retroperitoneal, renal kitle gibi nedenlere bağlı geliştiği bildirilmektedir.

Etiyoloji ve Patofizyoloji

Etiyolojik olarak birçok faktör suçlanmakla birlikte günümüzde en bilinen ve kabul gören anatomik faktörlerdir. Sol spermatik venin sağa göre yaklaşık 8-10 cm daha uzun olması, sol spermatik venin sol renal vene dik bir açı ile açılması, sol spermatik vendeki valvlerin disfonksiyonu ve “nutcracker” (fındıkçıran) fenomenidir. Bu fenomende proksimal tipte; sol renal ven aort ile süperior mezenterik arter arasında sıkışarak internal spermatik vende basınç artışı ve dilatasyon gelişmesi, distal tipte

ise ilak arterin iliak vene bası yapması ile eksternal spermatik vende basınç artışı ve dilatasyon gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır (2).

Varikoselin semen parametreleri ve infertilite üzerine etkisi birçok patofizyolojik mekanizma ile açıklanmıştır. Bu mekanizmalar başlıca; testiküler ısı artışı, venöz basınç artışı, hormonal işlev bozukluğu, epididimal disfonksiyon, otoimmünite, akrozom reaksiyon bozuklukları, renal-adrenal reflü, DNA hasarı ve oksidatif stres gibi mekanizmalardır. Bu mekanizmalar arasında en çok çalışılmış ve kabul gören mekanizma testiküler ısı artışıdır. Testiküler ısı artışının varikoseli olan hastalarda tek taraflı değil her iki skrotumda da görüldüğü ve varikoselektomi sonrası fizyolojik düzeylere indiği gösterilmiştir. Testiküler ısının varikoseli olan veya olmayan infertil hastaların tümünde yüksek olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca ısı artışının androjen sentezini etkileyerek ve germ hücre apoptozisini düzenleyen ve soğuk ile aktive olan RNA bağlayıcı proteinler ile ısı şok protein düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir (4). Yine varikoselin ısı artışı ile DNA polimeraz aktivitesinde azalma yaparak spermatogenez etkilediği de belirtilmiştir (5). Bir diğer mekanizma olan venöz basınç artışında ise oluşan kronik prekapiller vazokonstriksiyonun testisin dolaşımını bozması ile spermatogenez etkilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (6). Varikosel ile hormonal işlev bozukluğu ilişkisini araştıran çalışmalarda, varikoselin total Testosteron seviyesini düşürdüğü ve varikoselektomi sonrası bu düzeylerde anlamlı artış olduğu rapor edilmiştir (7,8). Yine varikoselin FSH düzeylerinde artışa, sertoli hücre aktivitesinin bir göstergesi olan inhibin B düzeylerinde azalmaya sebep olduğu ve varikoselektomi sonrası her iki parametrede de anlamlı düzelme sağlandığı bildirilmiştir (9,10). Varikoselli hastaların %50’sinde sol spermatik vene geri akım olduğu ve sol spermatik vende adrenal ve renal kaynaklı adrenomedullin, kortizol, katekolamin ve prostaglandin

gibi maddelerin daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir. Ancak günümüzde renal-adrenal reflünün spermatogenez üzerine etkisinin önemi halen tartışmalıdır (11). Antisperm antikollarının artışına neden olan etiyolojilerden biri de varikoseldir. Yapılan çalışmalarda testis biyopsilerinde varikoselli hastalarda kan-testis bariyerinin sağlam olduğu gösterilmiştir. Ancak varikoseli olan infertililerin %91'inde ve varikoseli olmayan erkeklerin %41'inde ASA düzeylerinin yüksek oranda saptanması bilinmeyen bir mekanizma ile varikoselin ASA düzeylerini arttırdığı tezini desteklemektedir (12-14). Bir diğer mekanizma da epididimal disfonksiyondur. Epididimal ısı artışının epididimal tübül çapını küçülttüğü ve sperm depolama, transport ve matürasyonu etkilediği bildirilmiştir. Varikoselektomi sonrası epididimal değişikliklerin geri dönüp dönmediği halen bilinmemektedir (15-17). Varikosel sperm ve zona pellucida arasında gelişen akrozom reaksiyonunda da bozulmalara yol açmaktadır. Anormal akrozom reaksiyonu indüksiyon testi varikoselli erkeklerin %48'inde pozitif bulunmuş olup tedavi sonrası %35'inde anlamlı düzelme sağlandığı rapor edilmiştir (18). Son yıllarda spermatogenez ile varikosel ilişkisi ile ilgili araştırmaların yoğunlaştığı diğer bir mekanizma sperm DNA hasarıdır. Sperm DNA hasarının infertil erkeklerde yüksek oranda saptandığı ve tedavi sonrası anlamlı düzeylerde düzelme sağlandığı birçok çalışmada gösterilmiştir (19-21). Varikosel, DNA hasarını ise temelde iki mekanizma ile yapmaktadır. İlki, varikoselin mitokondriyal inaktivasyona sebep olarak sperm DNA fragmentasyonunda artışa neden olması, diğeri ise apoptozisi düzenleyen soluble Fas gen düzeyinde azalma ile sperm hücrelerinin apoptozisinde artış sağlamasıdır (22,23). Güncel literatürde yeni gelişmelere paralel olarak üzerinde en çok çalışılan mekanizma oksidatif strestir. İlaçlar, varikosel, sigara, çevre kirliliği, kanser gibi oksidatif stres yaratan etkenler nedeni ile protein hasarı, lipid peroksidasyonu, biyomembran hasarı ve DNA hasarı gelişmesi, sonuçta sperm hasarı ve infertilite gelişimine yol açmaktadır. Yapılan güncel çalışmalarda varikoselli hastalarda internal spermatik vende normalde fizyolojik düzeylerde olması gereken antioksidan enzim aktivitesinde artış saptanmıştır (24). Yine varikosel Sperm DNA hasarlarının onarılmasında görev yapan DNA polimeraz aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Yüksek serbest oksijen radikal düzeyleri kromozomal kırıkların artışına,

DNA fragmentasyonunda artışa ve bu da akrozom bütünlüğünde bozulmalara neden olarak infertiliteye yol açmaktadır (25,26). Bu mekanizmaya dayanarak antioksidan tedavinin semen parametreleri üzerine olumlu etki gösterdiğine ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Vitamin E, C, Melatonin gibi antioksidanlar lipid peroksidasyonunu azaltarak semen parametrelerinde düzelme sağlamaktadır. Aktif salgılanma sayesinde epididimde yüksek miktarlarda bulunan L-karnitin düzeyinin sperm sayı ve hareketliliği için önemli olduğu ve L-karnitin tedavisinin antioksidan özelliği nedeni ile sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinde anlamlı derecede artış sağladığı bildirilmiştir (27). Mitokondriyal solunum zincirinin önemli bir parçası olan koenzim Q-10 yağda çözünebilir hücre zarı ve lipoprotein metabolizmasında görev alan önemli bir antioksidandır. İnfertil erkeklerde seminal plazmada miktarının düşük saptandığı ve koenzim Q-10 tedavisi ile sperm hareketliliğinde artış sağlandığı rapor edilmiştir (28). Günümüzde antioksidan etki gösterdiği bilinen bir diğer önemli madde çinkodur. DNA tamirinde, transkripsiyonunda ve translasyonunda görev alır. Seminal plazmadaki miktarı sperm konsantrasyonu ile koreledir. Bu nedenle çinko tedavisi ile sperm sayısında artış sağlandığı bildirilmiştir (29). Benzer sperm sayısında anlamlı artış sağlamaktadır (30). Antioksidan özelliği bilinen N-asetil olarak folat DNA sentez ve tamirinde önemli rol oynar. Tek veya çinko ile kombinasyonu sisteminin semen hacmi ve viskozitesini arttırdığı ve ayrıca selenyum ile kombine edildiğinde tüm sperm parametrelerinde anlamlı düzelme sağlandığı rapor edilmiştir (31). Yoğun olarak araştırılan bir diğer antioksidan ise vitamin E'dir. Doz bağımlı bir etki ile serbest oksijen radikallerini temizleyen sperm membran antioksidanıdır. DNA hasarlarını, lipid peroksidasyonunu azaltarak sperm sayısında artış sağlamaktadır. Tüm bu bulgular eşliğinde güncel yaklaşım semen analizi bozuk olan infertil hastalara sperm zenginleştirme amacı ile antioksidan tedavinin önerilebileceği yönündedir.

Tanı ve tedavi

Hastalar klinikte başta skrotal şişlik olmak üzere ağrı ve testiküler atrofi ile başvurmaktadır. Fizik muayene ayakta ve yatarak yapılmalıdır. Fizik muayene ile varikosel sınıflaması yapılabilir (32).

Grade 1: Valsalva ile palpe edilebilen varikosel

Grade 2: Valsalva olmaksızın palpe edilebilen ancak göz ile görülemeyen varikosel

Grade 3: Direk gözle görülebilen varikosel

Subklinik Varikosel: Palpe edilemeyen veya göz ile görülemeyen ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanan varikosel

Tanıda fizik muayene çoğu zaman yeterlidir. Ancak doppler USG kullanımının günümüzde yaygın olması nedeni ile ve ülkemiz şartlarında giderek yaygınlaşan hukuki prosedürler nedeni ile fizik muayeneye sıklıkla eklenmektedir. Eskiden varikosel tanısında altın standart olarak belirtilen venografi güncel pratikte artık kullanılmamaktadır. Çalışma bazlı MRI kullanımı da belirtilmekle birlikte klinik pratikte yer bulamamıştır.

Varikoselin tedavisi cerrahidir. Birçok tedavi yöntemi tanımlanmıştır.

1. Açık Cerrahi

(a) Yüksek ligasyon (Palamo): İç ingüinal ringin üstünden retroperitoneal olarak testiküler venin bağlanması

(b) İngüinal ligasyon (Ivanissevich): İngüinal kanal düzeyinde internal spermatik venin bağlanması

(c) Subingüinal ligasyon (Marmar/Modifiye Marmar): ingüinal kanal distalinden pampiniform pleksus venlerinin ligasyonu

2. Mikroskopik Varikosektomi

İngüinal veya subingüinal yaklaşım ile arter ve lenfatiklerin korunarak internal ve eksternal spermatik venlerin bağlanması

3. Laparoskopik Varikosektomi

Transperitoneal yaklaşım ile ingüinal kanal iç halkasının üstünden periton açılarak spermatik venlerin ligasyonu

4. Antegrad Skleroterapi (Tauber Yöntemi)

Yüksek skrotal insizyon ile kord ortaya konup dilate venlere doğrudan sklerozan ajan verilmesi

5. Retrograd Skleroterapi ve Embolizasyon

Sağ femoral venden girilerek internal spermatik vene ulaşılarak sklerozan ajan verilmesi

Tüm bu yöntemlerdeki ortak amaç, arter ve lenfatikle-

rin korunarak tüm dilate venlerin bağlanmasıdır. Yapılacak işlemin uygun maliyete sahip olması, düşük komplikasyon oranlarına sahip olması, iyileşme sürecinin kısa olması, semen kalitesini arttırması ve nihayi amaç olan gebelik oranlarını anlamlı düzeyde arttırması beklenir. İdeal yöntemin bulunması için birçok meta-analiz yayınlanmıştır. Çayan ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları meta-analizde nüks oranları açısından radyolojik embolizasyon ve Palamo yöntemlerinin en yüksek orana sahip olduğu (sırası ile %12.7, %15), gebelik elde etme oranı ise en yüksek mikrocerrahi yöntemlerde (%42) elde edilmiştir (33). 2011 yılında yapılan diğer bir meta-analizde ise benzer bulgular verilir iken işlemlerin temel dezavantajlarından da bahsedilmiştir. Retrograd ve antegrad skleroterapi yöntemlerinin en önemli dezavantajının radyasyona maruziyet ve yaklaşık %13 civarında işlem başarısızlığı olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda bu yöntemlerin primer tedavi yerine nüks varikosel olgularının tedavisinde alternatif olabileceği yönünde görüş mevcuttur. Laparoskopik yöntemin dezavantajının genel anestezi gerekliliği olduğu, yüksek ligasyon ve makroskobik ingüinal yaklaşımın yüksek arter ve lenfatik hasara ve yüksek nüks oranlarına sahip olduğu bildirilerek en ideal yöntem olarak yine mikroskobik yaklaşım rapor edilmiştir (34). Diegidio ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları diğer bir meta-analizde ise mevcut bulgular ile benzer olarak nüks ve hidrosel gelişiminin palamo ve ingüinal yaklaşımda en yüksek düzeylerde olduğu, laparoskopik yaklaşımda da nüks ve hidrosel oranlarının makroskobik yöntemlere yakın olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada tüm seride gebelik oranı %38,3 iken varikosektomiye cevapsızlık %20-37 düzeylerinde bildirilerek en ideal yöntem olarak yine mikroskobik yöntemler önerilmiştir (35). İdeal yöntem olarak mikrocerrahi varikosektomi derken aslında ameliyat mikroskopunun kullanıldığı yöntem kastedilmektedir. Teknik olarak bu cihazın olmadığı durumlarda büyük büyütme loop'lar önerilmektedir. Yapılan çalışmalar ile mikroskopun loop'a göre ideal varikosektomi şartlarını sağlamada daha etkin olduğu rapor edilmiştir (36-38).

Sonuçlar

Günümüzde varikosektominin faydalı olup olmadığına ilişkin tartışmalar halen devam etmektedir. Güncel

literatürde her ne kadar infertil hastalarda varikoselektominin yapılması konusunda fikir birliği oluşmaya başlamış ise de farklı kılavuzlarda farklı yaklaşımlar söz konusudur. Örneğin; AUA kılavuzlarında; Palpable varikosel varlığı, anormal semen parametre varlığı, dökümente edilmiş infertilite varlığı, kadın partnerin normal olması veya düzeltilebilir infertilitesinin olması durumlarının tümünün varlığında varikoselektomi önerilmektedir (39). EAU kılavuzlarında ise; progresif testiküler gelişim bozukluğu varlığı olan adolosanlar, klinik varikoseli olan ve 2 yıldır süren açıklanamayan infertilite varlığında varikoselektomi önerilir iken, normal semen analizi olan ve subklinik varikoselli infertil hastalarda varikoselektomi önerilmemektedir (32). Buna karşın Birleşik Krallık kılavuzlarına göre infertil hastalarda varikoselektomi hiçbir şartta önerilmez (40). Meta-analizler incelendiğinde konu hakkında çelişkili sonuçlar görülmektedir. Örneğin; meta-analizlerin düzenli olarak yayınlandığı Cochrane veritabanı sistemlerinde varikoselektomi ile ilgili olarak 2001, 2004, 2009 yıllarında gebelik oranlarını düzelttiğine dair yeterli kanıtlar olmadığı belirtilir iken 2011 yılında Baazeem ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde Cochrane veritabanlarının metodolojik sorunlarından da bahsedilerek varikoselektominin semen parametrelerini olumlu yönde etkilediği ve infertil hastalarda varikoselin tedavi edilmesi gerektiği rapor edilmiştir (41-44). Bu gelişmelere paralel olarak birçok meta-analizde olduğu gibi Cochrane veritabanlarının 2012 yılındaki varikosel ile ilgili verilere ilişkin sonuç açıklamalarında varikoselektominin gebelik şansını arttırabileceği ve yapılması gerekliliği yönünde rapor yayınlanmıştır (45).

Varikoselektominin üremeye yardımcı teknikler için de önemli avantajlar sağladığına ilişkin güncel birçok yayın mevcuttur. Varikoselektominin daha basit yardımcı

üreme tekniklerine geçiş için faydalı olduğu bildirilmiştir. Varikoselektomi yapılan 540 hastanın başlangıçta IVF/ICSI adayı olan olguların %31'i doğal gebelik veya inseminasyon adayı haline gelmişlerdir. Yine inseminasyon adayı olan olguların %42'si doğal gebelik potansiyeli kazanmıştır. Varikosel onarımının üremeye yardımcı teknikler için spermin fertilizasyon kapasitesini arttırıp arttırmadığına dair yapılan bir çalışmada 242 klinik varikoseli olan ve ICSI yapılan olgular değerlendirilmiştir. Varikoselektomi geçiren 80 hasta ile değişik derecelerde varikoseli olan ancak cerrahi müdahale yapılmamış 162 olgu karşılaştırılmıştır. Klinik gebelik, canlı doğum tedavi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunur iken düşük şansının da tedavi grubunda daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bu bulguların aksine Pasqualotto ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada ise klinik varikoseli olan 248 hasta değerlendirilmiştir. Varikoselektomi yapılan 79 olgu ile varikoselektomi yapılmayan 169 olgu karşılaştırıldığında, ICSI sonrası gebelik, implantasyon ve düşük açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir. Ancak varikoselektominin üremeye yardımcı teknikler için faydalı olduğuna dair artık fikirbirliği oluşmuştur (37,46,47).

Sonuç olarak mevcut literatür eşliğinde varikosel ve tedavisindeki güncel yaklaşım şu şekilde özetlenebilir.

- Varikosel infertil hastalarda sık rastlanan bir patolojik durumdur.
- Varikoselektomi sperm parametrelerini anlamlı oranlarda düzeltmektedir.
- Klinik varikoseli olan, bozuk semen analizi olan infertil olgularda varikoselektomi yapılmalıdır.
- Varikoselektomi ÜYT için de anlamlı düzeylerde avantaj sağlamaktadır.
- Varikoselektomi yapılacak ise mikrocerrahi yöntemler tercih edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease.; *Fertil Steril.* 2004 Feb;81(2):424-9.
2. Kohler FP. On the etiology of varicocele.; *J Urol.* 1967 Apr;97(4):741-2.
3. Mieusset R, Bujan L, Mondinat C, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men.; *Fertil Steril.* 1987 Dec;48(6):1006-11.
4. Wang C, Cui YG, Wang XH, Jia Y, Sinha Hikim A, Lue YH, Tong JS, Qian LX, Sha JH, Zhou ZM, Hull L, Leung A, Swerdloff RS. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3292-304.
5. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, Kamidono S. Biochemical changes in testicular varicocele.; *Arch Androl.* 1989;22(2):149-59.
6. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation.; *Am J Physiol.* 1995 Jul;269(1,2):37-45.
7. Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy.; *Fertil Steril.* 1985 Jun;43(6):905-10.
8. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair.; *BJU Int.* 2011 Nov;108(9):1480-4.
9. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, Steinert BW. Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele.; *Urology.* 1993 Aug;42(2):179-81.
10. Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele.; *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(5):441-3.

11. Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M, Shimazaki J. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients.; *Fertil Steril*. 1982 Feb;37(2):218-22.
12. Cameron DF, Snyder FE. The blood-testis barrier in men with varicocele: a lanthanum tracer study.; *Fertil Steril*. 1980 Sep;34(3):255-8.
13. Shook TE, Nyberg LM, Collins BS, Mathur S. Pathological and immunological effects of surgically induced varicocele in juvenile and adult rats.; *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1988 Aug;17(4):141-4.
14. Golomb J, Vardinon N, Homonnai ZT, Braf Z, Yust I. Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele-related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).; *Fertil Steril*. 1986 Mar;45(3):397-402.
15. Kadioğlu A.; *Türk Androloji Derneği Yayını*, 2004;124-33.
16. Ozturk U, Kefeli M, Asci R, Akpolat I, Buyukalpelli R, Sarikaya S. The effects of experimental left varicocele on the epididymis.; *Syst Biol Reprod Med*. 2008 Jul-Aug;54(4-5):177-84.
17. Zhang QY, Qiu SD, Ma XN, Yu HM, Wu YW. Effect of experimental varicocele on structure and function of epididymis in adolescent rats.; *Asian J Androl*. 2003 Jun;5(2):108-12.
18. Benoff S, Hurley I, Cooper GW, Mandel FS, Rosenfeld DL, Hershlag A. Head-specific mannose-ligand receptor expression in human spermatozoa is dependent on capacitation-associated membrane cholesterol loss.; *Hum Reprod*. 1993 Dec;8(12):2141-54.
19. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity.; *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):1018-21.
20. Spanò M, Bonde JP, Hjellund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team.; *Fertil Steril*. 2000 Jan;73(1):43-50.
21. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI.; *Hum Reprod*. 2004 Jun;19(6):1401-8.
22. Wu GJ, Chang FW, Lee SS, Cheng YY, Chen CH, Chen IC. Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele.; *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):831-7.
23. Fujisawa M, Ishikawa T. Soluble forms of fas and fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele.; *J Urol*. 2003 Dec;170(6):2363-5.
24. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT, Soler TB, Fraietta R, Nichi M, Bertolla RP, Cedenho AP. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress.; *BJU Int*. 2012 Jan;109(2):259-65.
25. Mostafa T, Anis T, El Nashar A, Imam H, Osman I. Seminal plasma reactive oxygen species-antioxidants relationship with varicocele grade.; *Andrologia*. 2012 Feb;44(1):66-9.
26. Altunoluk B, Efe E, Kurutas EB, Gul AB, Atalay F, Eren M. Elevation of both reactive oxygen species and antioxidant enzymes in vein tissue of infertile men with varicocele.; *Urol Int*. 2012;88(1):102-6.
27. Ng CM, Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS. The role of carnitine in the male reproductive system.; *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov;1033:177-88.
28. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, Ricciardo-Lamonica G, Boscaro M, Lenzi A, Littarru G. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial.; *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1785-92.
29. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men.; *Nutr Res*. 2009 Feb;29(2):82-8.
30. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.; *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):491-8.
31. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or n-acetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study.; *J Urol*. 2009 Feb;181(2):741-51.
32. EAU Guidelines on Male Infertility.2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Infertility_LR.pdf
33. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique.; *J Androl*. 2009 Jan-Feb;30(1):33-40.
34. Chan P. Management options of varicoceles.; *Indian J Urol*. 2011 Jan;27(1):65-73.
35. Diegidio P, Jhaveri JK, Ghannam S, Pinkhasov R, Shabsigh R, Fisch H. Review of current varicocelectomy techniques and their outcomes.; *BJU Int*. 2011 Oct;108(7):1157-72.
36. Kadioğlu A.; *Türk Üroloji Derneği Yayını*, 2004;1-15.
37. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies?; *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1749-52.
38. Cayan S, Acar D, Ulger S, Akbay E. Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital.; *J Urol*. 2005 Nov;174(5):2003-6.
39. AUA Report on Varicocele and Infertility (2001) (Reviewed and validity confirmed 2011) <http://www.auanet.org/content/media/varicoceleinfertility.pdf>
40. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Assessment and Treatment for People with Fertility Problems London (UK): RCOG Press; 2004 Feb. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG011fullguideline.pdf>
41. Evers JL, Collins JA, Vandekerckhove P. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD000479.
42. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000479.
43. Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD000479.
44. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair.; *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):796-808.
45. Kroese AC, de Lange NM, Collins J, Evers JL. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000479.
46. Esteves SC, Oliveira FV, Bertolla RP. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele.; *J Urol*. 2010 Oct;184(4):1442-6.
47. Boman JM, Libman J, Zini A. Microsurgical varicocelectomy for isolated asthenospermia.; *J Urol*. 2008 Nov;180(5):2129-32.