



ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Δ/ΝΤΗΣ: ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΔΕΛΗΒΕΛΙΩΤΗΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

Δ/ΝΤΗΣ: ΑΡΙΣΤΟΜΕΝΗΣ ΓΚΕΚΑΣ / ΠΟΛΙΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

**Η ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΙΣ
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΣΑΜΠΟΥΚΑΣ

ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Δ/ΝΤΗΣ: ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΔΕΛΗΒΕΛΙΩΤΗΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

Δ/ΝΤΗΣ: ΑΡΙΣΤΟΜΕΝΗΣ ΓΚΕΚΑΣ / ΠΟΛΙΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

**Η ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΙΣ
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΣΑΜΠΟΥΚΑΣ

ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 28/07/2017

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ: 31-10-2017 (ΑΠ: 1718006836)

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΔΕΛΗΒΕΛΙΩΤΗΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)
2. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΤΣΩΡΗΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ, ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
3. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΔΕΛΛΗΣ (ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 29-01-2018

ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΠΡΟΟΔΟΥ: 1^η Έκθεση Προόδου 17/12/2018, 2^η Έκθεση Προόδου 27/01/2020, 3^η Έκθεση Προόδου 25/02/2021

ΠΡΟΤΑΣΗ ΓΙΑ ΟΡΙΣΜΟ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ: 18/3/2021

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΔΕΛΗΒΕΛΙΩΤΗΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)
2. ΜΙΧΑΗΛ ΧΡΥΣΟΦΟΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)
3. ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΑΡΚΑΡΑΚΗΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)
4. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΤΣΩΡΗΣ (ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)
5. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΔΕΛΛΗΣ (ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)
6. ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΔΑΜΑΚΗΣ (ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ ΕΚΠΑ)
7. ΗΡΑΚΛΗΣ ΜΗΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ (ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ)

ΔΗΜΟΣΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ : 23/09/2021

Σύντομο Βιογραφικό σημείωμα

Εκπαίδευση

- Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών (2004-2010)
- Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών (2017-2021)

Προϋπηρεσία / Κλινική και Ακαδημαϊκή Εμπειρία

- Γενική Χειρουργική στο «Καραμανδάνειο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πατρών» (2012-2013)
- Ειδικότητα στην Ουρολογία στο Γ. Ν. Πατρών (2013-2017)
- Ειδικευόμενος υπό παράταση στο Γ. Ν. Πατρών (2017-2019)
- Urology Registrar στο Princess Alexandra Hospital, Ηνωμένο Βασίλειο (Μάρτιος 2019-Παρόν)
- Honorary contract as Andrology Fellow/Registrar στο Imperial College London / Charing Cross Hospital (Νοέμβριος 2020-Παρόν)
- Guest Editor στο **Longhua Chinese Medicine** - The Official Publication of Longhua Hospital Shanghai University of TCM
- Reviewer σε peer-review Journals

Πιστοποιήσεις / Μέλος διεθνών εταιρειών

- GMC qualified / Specialty Registry (Urology), No 7694104
- Μέλος Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας (EOE), Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU), Ευρωπαϊκής Ανδρολογικής Ακαδημίας (EAA, Affiliated member). U-merge (representative of Greece), Faculty Opinions (Stones & Endourology Section)

Δημοσιεύσεις συναφείς με τη διατριβή σε ξενόγλωσσα περιοδικά

1. **Tsampoukas G**, Dellis A, Gharib A, Moussa M, Brown D, Deliveliotis K, Buchholz N, Papatsoris A. Correlation of clinical and sonographic characteristics in patients with unilateral subclinical varicocele and normospermia. *Advances in Urological Diagnosis and Imaging*. Volume 4; n.1; 2021. ISSN 2612 - 7601
2. **Georgios Tsampoukas**, Athanasios Dellis & Athanasios Papatsoris (2019) Bilateral disease and intratesticular haemodynamics as markers of dyspermia in patients with subclinical varicocele: A prospective study, *Arab Journal of Urology*, 17:4, 298-304, DOI: 10.1080/2090598X.2019.1647676
3. **Georgios Tsampoukas**, Kristiana Gkeka, Athanasios Dellis, Dominic Brown, Antigoni Katsouri, Ahmed Alneshawy, Mohamad Moussa, Athanasios Papatsoris & Noor Buchholz (2021) Vitamins as primary or adjunctive treatment in infertile men with varicocele: A systematic review, *Arab Journal of Urology*, DOI: 10.1080/2090598X.2021.1932124

4. **Tsampoukas G**, Khan MF, Katsouri A, Akhter W, Moussa M, Deliveliotis K, Papatsoris A, Buchholz N. L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. A systematic review. *Arch Ital Urol Androl.* 2020 Oct 2;92(3). doi: 10.4081/aiua.2020.3.263. PMID: 33016059.
5. **Tsampoukas G**, Dellis A, Katsouri A, Brown D, Deliveliotis K, Moussa M, Buchholz N, Papatsoris A. Role of total motile sperm count in the evaluation of young men with bilateral subclinical varicocele and asthenospermia. *Arch Ital Urol Androl.* 2020 Dec 21;92(4). doi: 10.4081/aiua.2020.4.366. PMID: 33348969.
6. **Tsampoukas G**, Papatsoris, “A Scrotal ultrasonography as a predictive tool for the severity of varicocele. *Hellenic Urology 2018*”, 30 (2): 14-20 ISSN 2241-9136
7. **Tsampoukas G**, Vasilios Sfiggas, Athanasios Papatsoris Is there a correlation between varicocele and benign prostatic hyperplasia? A review of the literature. *Hellenic Urology 2019*, 30(4): 13-17
8. **Tsampoukas G**, Athanasios Papatsoris Subclinical Varicocele: Evaluation and management in infertility. A review of the literature. *Hellenic Urology 2019*, 31(1): 25-30
9. **Tsampoukas G.**, Athanasios Dellis, Alexandra Kazantzi, Amr Moubasher, Waseem Akhter, Athanasios Papatsoris Could Magnetic Resonance Imaging have an adjunctive role in the investigation and assessment of varicocele? *Hellenic Urology 2020*, 32(1): 40-44

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους του ιατρούς της Ουρολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών για τη στήριξή τους και την πολύτιμη βοήθειά τους κατά τη διάρκεια της ειδικότητας μου καθώς και της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

Εγκάρδια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα την εργασία μου κ. Αθανάσιο Παπατσώρη για την πολύτιμη συνδρομή του και εμπιστοσύνη του κατά την εκπόνηση της εργασίας μου, καθώς και τη ευγενική στήριξή του στην ουρολογική μου πορεία έως τώρα. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ευχαριστίες μου στους κ. Χαράλαμπο Δεληβελιώτη και κ. Αθανάσιο Δελλή που ως μέλη της τριμελούς επιτροπής της εργασίας μου με βοήθησαν να κάνω το εγχείρημα αυτό πραγματικότητα.

Τέλος, ιδιαιτέρως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αριστομένη Γκέκα, τέως Διευθυντή της Ουρολογικής Κλινικής και του Ανδρολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, καθώς το πάθος του για την Ανδρολογία και την Ουρολογία εν γένει, με ώθησε για την πρόκληση της πραγμάτωσης της διδακτορικής διατριβής.

Στη σύζυγό μου Αντιγόνη και στην κόρη μου Αρετή

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	4
Ευχαριστίες.....	6
Αφιέρωσεις.....	7
Περίληψη.....	9
Abstract	11
Γενικό μέρος	
8. Εισαγωγή.....	14
9. Κιρσοκήλη.....	16
2.1 Ανατομία του κιρσοειδούς πλέγματος.....	16
2.2 Επιδημιολογία / Παθογένεση.....	19
2.3 Παθοφυσιολογία και ρόλος στην υπογονιμότητα.....	21
2.4 Διάγνωση	24
2.5 Ρόλος του υπερήχου στη διάγνωση και αξιολόγηση της κιρσοκήλης.....	25
2.6 Νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι.....	33
Α. Μαγνητική τομογραφία.....	33
Β. Ελαστογραφία.....	36
2.7 Υποκλινική κιρσοκήλη και ρόλος	42
2.8 Κλινικές ενδείξεις και κατευθυντήριες οδηγίες.....	50
2.9 Αντιμετώπιση κιρσοκήλης.....	53
Α. Χειρουργική αντιμετώπιση κιρσοκήλης.....	53
Β. Συντηρητική αντιμετώπιση κιρσοκήλης.....	57
α. L-carnitine και ο ρόλος της στην αντιμετώπιση της κιρσοκήλης	57
β. Ρόλος των βιταμινών στην αντιμετώπιση της κιρσοκήλης	60
γ. Μελλοντικές προσεγγίσεις	66
Ειδικό μέρος	
1. Εισαγωγή / Σκοπός τη μελέτης.....	70
2. Υλικά και μέθοδος.....	71
3. Αποτελέσματα	74
4. Συζήτηση	93
5. Συμπεράσματα.....	99
Συνοτομογραφίες.....	100
Βιβλιογραφία.....	101

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Αντίθετα με την κλινική μορφή, η υποκλινική κίρσοκήλη δεν αποτελεί ένδειξη θεραπείας ενώ δεν υπάρχουν αξιόπιστοι δείκτες για την αξιολόγηση αυτής ή πρωτόκολλα παρακολούθησης. Στη παρούσα εργασία μας, μελετήσαμε και ακολουθήσαμε έναν πληθυσμό ανδρών με υποκλινική κίρσοκήλη και υπολογίσαμε στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ υπερηχογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η μελέτη μας πραγματοποιήθηκε στην Ουρολογική Κλινική του Γ.Ν. Πατρών το διάστημα 2017-2020. Συμπεριέλαβε 80 άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη. Οι άνδρες χωρίστηκαν σε Ομάδα 1, ασθενείς με νορμοσπερμία, και Ομάδα 2, ασθενείς με δυσπερμία (τουλάχιστον μία διαταραχή στις βασικές παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος συγκέντρωσης, κινητικότητας και μορφολογίας, κατά WHO). Μετά από 6 μήνες οι ασθενείς επανεξετάστηκαν κλινικά και επανέλαβαν τον υπερηχογραφικό έλεγχο και το σπερμοδιάγραμμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σαράντα τρεις άνδρες αποτέλεσαν την ομάδα 1 και 37 άνδρες την ομάδα 2 (29 άνδρες με ασθενοσπερμία, 8 με ολιγοασθενοσπερμία). Η παρουσία αμφοτερόπλευρης κίρσοκήλης σχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες δυσπερμίας (RR 2.43, 95% CI 1.45 to 3.89, $p=0,006$). Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων 1 & 2 ως προς το συνολικό αριθμό προωθητικά κινουμένων σπερματοζωαρίων (TMSC), δείκτη μάζας σώματος, μέγιστη διάμετρο κίρσοειδούς φλέβας αριστερά, μέση τιμή RI (Resistive Index), PSV (Peak Systolic Velocity), EDV (End Diastolic Velocity), FSH και τεστοστερόνη ($p<0.05$) αλλά όχι ως προς τον συνολικό ορχικό όγκο, τη διαφορά μεταξύ αριστερού και δεξιού όγκου, τη μέγιστη διάμετρο στα δεξιά, την ηλικία και το κλάσμα RI μεταξύ αριστερής και δεξιάς πλευράς ($p>0.05$).

Στην υπο-ομάδα των ανδρών με νορμοσπερμία και ετερόπλευρη κίρσοκήλη ($n=33$), η παρουσία μη φθίνουσας παλινδρόμησης κατά τη Valsava συσχετιζόταν με μεγαλύτερη μέγιστη διάμετρο κίρσοειδούς φλέβας ($p<0.05$). Στην υπο-ομάδα των ανδρών με νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κίρσοκήλη ($n=10$), οι μέγιστες διαμέτροι των αγγείων διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών βαθμών παλινδρόμησης (φθίνουσα και μη φθίνουσα κατά τη Valsava) αριστερά και δεξιά, ενώ οι αριστερές κίρσοκήλες ήταν μεγαλύτερες των δεξιών, ανεξαρτήτως τύπου της παλινδρόμησης

($p < 0.05$). Στους άνδρες με νορμοσπερμία δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ κλινικών και υπερηχογραφικών παραμέτρων.

Στην υπο-ομάδα των δυσπερμικών ανδρών με ετερόπλευρη κισσοκήλη ($n=14$), διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του συνολικού ορχικού όγκου, της μέσης τιμής RI, του κλάσματος RI και της διαφοράς του ορχικού όγκου με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, καθώς και τη διαφορά ορχικού όγκου και των TMSC και του συνολικού ορχικού όγκου και της τεστοστερόνης ($p < 0.05$). Στην υπο-ομάδα των ανδρών με δυσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη ($n=23$), τα μεγέθη των κισσοκηλών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο πλευρών. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής RI και της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων και της τεστοστερόνης του ορού, και του συνολικού ορχικού όγκου με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, τον TMSC, την κινητικότητα, τη τεστοστερόνη και την FSH ($p < 0.05$).

Μετά την πάροδο 6 μηνών, δεν διαπιστώθηκε εξέλιξη σε κλινική κισσοκήλη. Η ανάλυση κατά ζεύγη ανέδειξε στατιστικά σημαντική μεταβολή στον TMSC στο σύνολο ($p < 0.05$). Οι άνδρες με νορμοσπερμία δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή ($p > 0.05$). Σε αντίθεση, οι υπο-ομάδες της δυσπερμίας σημείωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (δυσπερμικοί με ετερόπλευρη κισσοκήλη, -2.7 ± 2.33 , $p=0.002$ / δυσπερμικοί με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη, -0.93 ± 1.67 , $p=0.014$). Ο δείκτης RI κατά τη διάγνωση παρουσίασε στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση με τη μεταβολή των TMSC στους άνδρες με δυσπερμία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα δυσπερμίας έναντι της ετερόπλευρης εντόπισης. Επίσης, η δυσπερμία φαίνεται να συνοδεύεται από επηρεασμένες αιμοδυναμικές παραμέτρους και κυρίως αυξημένη μέση τιμή RI, που ίσως μπορεί να λειτουργήσει σαν δείκτης βαρύτητας. Επίσης, σε άνδρες με δυσπερμία, ο RI σχετίζεται αρνητικά με τη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Η πάροδος 6 μηνών ακολουθείται από μείωση του συνολικού αριθμού προοδευτικά κινητών σπερματοζωαρίων στο σύνολο των ανδρών. Η μείωση είναι στατιστικά αλλά και κλινικά σημαντικότερη στους άνδρες που διαπιστώθηκαν με δυσπερμία κατά τον αρχικό έλεγχο. Τέλος, ο δείκτης RI κατά τη διάγνωση παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη μεταβολή του TMSC μετά την πάροδο 6 μηνών.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Unlike the clinical form, subclinical varicocele is not an indication of treatment, whereas there are no reliable markers for the assessment of the severity or surveillance. In our present study, we evaluated and followed a population of men with subclinical varicocele and calculated statistical correlations between ultrasonographic and clinical characteristics.

MATERIALS AND METHODS: Our study was carried out at the Urological Clinic of General Hospital of Patras between 2017-2020. It included 80 men with subclinical varicocele. Men were divided into Group 1, patients with normospermia, and Group 2, patients with dyspermia (at least one disorder in the principal parameters of spermogram as per WHO: concentration, motility, and morphology). After 6 months the patients were clinically reviewed with new spermogram and had an ultrasound repeated.

RESULTS: Forty-three and 37 men formed group 1 and group 2 (29 men with asthenospermia, 8 with oligo-asthenospermia), respectively. The presence of bilateral varicocele was associated with an increased relative risk for dyspermia (RR 2.43, 95% CI 1.45 to 3.89, $p=0.006$). Statistically significant difference was observed between groups 1 & 2 in terms of the parameters Total motile Sperm Count (TMSC), maximal vein diameters on the left, Body mass index, mean RI (Resistive Index), PSV (Peak Systolic Velocity), EDV (End Diastolic Velocity) ($p<0.05$) but not in terms of total testicular volume, volume deferential, maximal diameters on the right, age, and RI ratio between left and right ($p>0.05$).

In the sub-group of men with normospermia and unilateral varicocele ($n=33$), the presence of persisting reflux in Valsava was associated with a larger maximum varicose vein diameter ($p<0.05$). In the sub-group of men with normospermia and bilateral varicocele ($n=10$), the maximum diameters of the vessels differed significantly between the different degrees of reflux (declining and not declining during the Valsava) left and right, while the left varicoceles were greater than the right ones, regardless of the type of the reflux ($p<0.05$). In men with normospermia, no statistically significant correlations were found between clinical and ultrasound parameters.

In the sub-group of dyspermic men with unilateral varicocele (n=14), a statistically significant correlation of total testicular volume, mean RI value RI ratio and volume differential with sperm concentration; between the testicular volume difference and TMSC; total testicular volume with testosterone ($p<0.05$). In the sub-group of men with dyspermia and bilateral varicocele (n=23) venous size was not significantly different between sides. A statistically significant correlation was found between the mean RI value with sperm concentration; the mean RI value and serum testosterone; the total testicular volume with sperm concentration, motility, testosterone, TMSC and FSH ($p<0.05$).

After 6 months, a statistically significant difference in TMSC was found among all participants ($p<0.05$). Men with normospermia showed no statistically significant changes in the TMSC number ($p>0.05$). In contrast, the sub-groups of dyspermia had statistically significant differences (dyspermic with unilateral varicocele, -2.7 ± 2.33 , $p=0.002$ / dyspermic with bilateral varicocele, -0.93 ± 1.67 , $p=0.014$). The RI index at diagnosis showed a statistically significant, positive correlation with the deterioration of TMSC in men with dyspermia.

CONCLUSIONS: Bilateral varicocele seems to be associated with an increased likelihood of dyspermia versus unilateral localization. Also, dyspermia appears to be accompanied by affected hemodynamic parameters and especially an increased mean RI value, which may act as a preliminary severity indicator; in men with dyspermia, RI is negatively associated with sperm concentration and motility. The 6-month period is followed by a significant decrease in the total number of progressively motile spermatozoa in all men with subclinical varicocele. However, the decrease is statistically but also clinically more important in men found with dyspermia during the initial check. Finally, the mean RI index at diagnosis shows a significant positive correlation with the change in TMSC after 6 months.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 15% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως αντιμετωπίζει προβλήματα υπογονιμότητας εκ των οποίων οι μισές περιπτώσεις αποδίδονται στον ανδρικό παράγοντα [1]. Παρότι η παθογένεση της ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνει μια πλειάδα αιτιών και θεωρείται εν γένει πολυπαραγοντική, η κισσοκήλη αναγνωρίζεται ιστορικά και επιστημονικά ως μια από τις συχνότερες και θεραπεύσιμες αιτίες [2]. Παρά την ισχυρή σύνδεσή της με τις διαταραχές του σπέρματος, η κισσοκήλη παρατηρείται συχνά σε καθ' όλα υγιείς άνδρες, στους εφήβους και στα νεαρά αγόρια [3], [4]. Επίσης, επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν πως η εμφάνιση της κισσοκήλης αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας μαρτυρώντας τη δυναμική της πάθησης [5], [6].

Η υποκλινική κισσοκήλη αποτελεί πρωτίστως ακτινολογική διάγνωση, και ορίζεται ως η διάταση των σπερματικών φλεβών με τη συνοδεία παλινδρόμησης επί αρνητικής φυσικής εξέτασης για την κλινική κισσοκήλη [7]. Φαίνεται πως η πάθηση αποτελεί την πρόδρομο κατάσταση αφού η φυσική δραστηριότητα στους νεαρούς άνδρες έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης της υποκλινικής κισσοκήλης στην κλινική μορφή [8]. Εν αντιθέσει με την ισχυρή συσχέτιση της κλινικής κισσοκήλης με την υπογονιμότητα, ο ρόλος της υποκλινικής κισσοκήλης παραμένει τουλάχιστον αδιευκρίνιστος [9]. Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει πως η επίδραση της υποκλινικής κισσοκήλης στο οξειδωτικό στρες του ορχικού παρεγχύματος είναι αμφίβολη ενώ τα αποτελέσματα της θεραπείας αυτής ως προς τις πιθανότητες εγκυμοσύνης θα πρέπει να θεωρούνται, κατά την μετριοπαθέστατη εκτίμηση, συγκρουόμενα [10]–[12].

Παρ' όλα αυτά, η επιμελής διαγνωστική προσέγγιση μπορεί να αναδείξει τη σημασία της υποκλινικής κισσοκήλης και να εγείρει την ένδειξη για τη θεραπείας της. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης ανέδειξε πως η διόρθωση της δεξιάς υποκλινικής κισσοκήλης επί παρουσίας αριστερής κλινικής μορφής έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα εγκυμοσύνης σε σχέση με την μονόπλευρη διόρθωση της κλινικής μορφής μεμονωμένα [13]. Επίσης, σε προηγούμενη δημοσιευμένη έρευνά μας συμπεράναμε πως η αμφοτερόπλευρη εντόπιση της υποκλινικής κισσοκήλης σε συνδυασμό με τη μελέτη υπερηχογραφικών

δεικτών μπορεί να αναδείξει τους άνδρες που βρίσκονται σε κίνδυνο δυσπερμίας [14]. Τέλος, άγνωστη παραμένει η αντιμετώπιση των ανδρών με υποκλινική κίρσοκήλη που δεν επιδιορθώθηκε κατά την εφηβεία. Αν και το πρωτόκολλο παρακολούθησης δεν είναι αυστηρά καθορισμένο, η παρακολούθηση της υποκλινικής κίρσοκήλης συστήνεται σε εφήβους με συγκριτικά μικρότερο ορχικό όγκο σε σχέση με την ηλικία τους καθώς και σε νεαρούς άνδρες με φυσιολογικό ορχικό όγκο και νορμοσπερμία [8], [15]. Η επανάληψη της φυσικής εξέτασης, του υπερηχογραφικού ελέγχου και του σπερμοδιαγράμματος συστήνεται να πραγματοποιούνται σε ετήσια βάση [16].

Στην παρούσα διδακτορική εργασία επιχειρήσαμε να αναδείξουμε τη σημαντικότητα κλινικών και υπερηχογραφικών παραμέτρων στην παρακολούθηση ανδρών με υποκλινική κίρσοκήλη. Πρωταρχικός στόχος ήταν η διερεύνηση της σημαντικότητας του δείκτη RI (Resistive Index) των ενδο-ορχικών αρτηριών, καθώς έχει συσχετισθεί με τη δυσπερμία [17]. Επίσης, πραγματοποιήσαμε στατιστικές αναλύσεις επιχειρώντας να αναδείξουμε την πιθανή σχέση διαφόρων παραμέτρων όπως του ορχικού όγκου και των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ενδο-ορχικών αρτηριών με τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος.

2. ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΙΡΣΟΕΙΔΟΥΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Το κίρσοειδές φλεβικό πλέγμα είναι ένα σχεδόν δίδυμο (εκατέρωθεν) δίκτυο πολυάριθμων μικρών φλεβών εντός του σπερματικού τόνου. Προκύπτει από τα τριχοειδή αγγεία του όρχεως στο επίπεδο του μεσαυλίου, μια δομή συνδετικού ιστού μέσω του οποίου περνούν όλα τα αιμοφόρα αγγεία και άλλες δομές καθώς εισέρχονται ή εξέρχονται από τον όρχι. Από το επίπεδο του μεσαυλίου, το πλέγμα αναδύεται από τους όρχεις και ανέρχεται στο σπερματικό τόνο ως ένα δίκτυο μικρών κίρσοειδών αγγείων. Εκεί, συνήθως παρατηρούνται ως μια σειρά από 8-12 μικρές διασυνδεδεμένες φλέβες που βρίσκονται πρόσθια στο σπερματικό πόρο. Αυτές οι φλέβες θα ενωθούν σε 3-4 μεγαλύτερες φλέβες εντός του βουβωνικού καναλιού [18]. Τελικώς, οι φλέβες θα σχηματίσουν μια ενιαία φλέβα όρχεων που τελικά αποστραγγίζεται στην κάτω κοίλη φλέβα στα δεξιά και στην αριστερή νεφρική φλέβα, αντίστοιχα. Στην αριστερή πλευρά, περίπου τα δύο τρίτα των περιπτώσεων παρουσιάζουν ένα ενιαίο σημείο εισόδου, ενώ το υπόλοιπο ένα τρίτο περισσότερα από ένα σημεία. Στη δεξιά πλευρά, είναι εξαιρετικά σπάνιο το φαινόμενο η σπερματική φλέβα τελικά να καταλήγει στην νεφρική φλέβα [19].

Το πλέγμα θα πρέπει να θεωρείται ένα ένας σημαντικός μηχανισμός της νευρο-αγγείωσης των όρχεων καθώς συμβάλλει στη θερμορύθμιση και βοηθά στη διατήρηση της κατάλληλης θερμοκρασίας για τη σπερματογένεση, η οποία πρέπει να διατηρείται μεταξύ 35-36 °C. Κατά μήκος του σπερματικού τόνου, το πλέγμα περιβάλλει την αρτηρία των όρχεων. Αυτή η αγγειακή διάταξη αναφέρεται μερικές φορές ως σύστημα ανταλλαγής θερμότητας. Με αυτόν τον τρόπο, το σχετικά δροσερό φλεβικό αίμα βοηθά στη μείωση της θερμοκρασίας του θερμότερου αρτηριακού αίματος στην αρτηρία των όρχεων. Σε ασθενείς με κίρσοκήλες, η στάση του θερμού κοιλιακού αίματος μέσω ανίκανων βαλβίδων αυξάνει τη θερμοκρασία του οσχέου κατά 2,6 °C [20]. Η βλάβη αυτού του μηχανισμού θεωρείται ως μία από τις υπεύθυνες αιτίες για τις αλλαγές στον όρχι και τις διαταραχές της σπερματογένεσης [21].

Η διατήρηση του μηχανισμού αυτού βασίζεται στην ύπαρξη των βαλβίδων κατά μήκος των σπερματικών φλεβών, που συνήθως εντοπίζονται σε 3 σημεία: κοντά στην εκβολή της φλέβας, στην πύελο και στο βουβωνικό κανάλι. Η παλινδρόμηση μπορεί να

παρατηρηθεί και επί φαινομενικά επαρκών βαλβίδων και η αιτία για αυτό θεωρείται η ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας με φλεβικά αγγεία που φυσιολογικά στερούνται βαλβίδων. Τουλάχιστον το 16% των δικτύων παρουσιάζει επικοινωνία μεταξύ των δύο πλευρών στο ηβικό, οσχεικό ή και στα δύο επίπεδα και πάντα χαμηλότερα από το έσω βουβωνικό στόμιο και οι επικοινωνίες αυτές ενοχοποιούνται για την διάγνωση της «υποτροπιάζουσας» κισσοκήλης. Το υψηλότερο ποσοστό υποτροπής που παρατηρείται με τις ανοικτές οπισθοπεριτοναϊκές ή λαπαροσκοπικές επεμβάσεις αποδίδεται συχνά στην αδυναμία να απολίνωσης των φλεβών αυτών, που ονομάζονται έξω σπερματικές ή κρεμαστηριακές φλέβες [22].

Κατά την απεικονιστική μελέτη της κισσοκήλης, δύο τύποι ανάδρομης ροής αίματος μπορούν να παρατηρηθούν. Στην παλινδρόμηση stop-type (14% κισσοκηλών), η ανεπάρκεια πιθανώς εντοπίζεται στο επίπεδο της έσω σπερματικής φλέβας. Η παλινδρόμηση διακόπτεται από μια άθικτη βαλβίδα στο κισσοειδές πλέγμα πάνω από το επίπεδο των επικοινωνουσών φλεβών του πόρου. Στον υπέρηχο ή στη φλεβογραφία, παρατηρείται μόνο μια σύντομη αρχική παλινδρόμηση που υποχωρεί γρήγορα. Στην παλινδρόμηση shunt-type (86% των κισσοκηλών), εκτός από τις βαλβίδες της εσωτερικής σπερματικής φλέβας, οι βαλβίδες του κισσοειδούς πλέγματος στο επίπεδο ή κάτω από το επίπεδο των επικοινωνουσών φλεβών είναι επίσης ανεπαρκείς [23]. Η τελευταία είναι κλινικά σημαντική αφού συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ατροφίας και ασυμμετρίας των όρχεων μεταξύ των νεαρών αγοριών και εφήβων που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία. Επιπλέον, το ποσοστό υποτροπής σε ασθενείς τύπου shunt-type που υποβλήθηκαν σε βουβωνική κισσοκηλεκτομή ήταν χαμηλότερο σε σύγκριση με την οπισθοπεριτοναϊκή προσέγγιση, ενώ οι ασθενείς με stop-type κισσοκήλης που υποβάλλονται σε κισσοκηλεκτομή σπάνια παρουσιάζουν υποτροπή [24].

Σε σχέση με την υποκλινική κισσοκήλη, ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι απόψεις και τα αποτελέσματα κάποιων ερευνητών. Όπως αναφέρθηκε, η οπισθοδρομική ροή του αίματος στο φλεβικό σύστημα των έσω σπερματικών φλεβών, όπως φαίνεται στη φλεβογραφία, είναι η φυσική ένδειξη της καταστροφής των βαλβίδων των αγγείων. Ως αποτέλεσμα της ανικανότητας αυτών, ερευνητές αναφέρουν πως ασκείται υψηλή υδροστατική πίεση (έως 6-7 φορές πάνω από την κανονική φυσιολογική) στο κισσοειδές πλέγμα. Αυτή η υδροστατική πίεση (μετρούμενη στη στήλη αίματος) προκαλεί υψηλή πίεση στη μικροκυκλοφορία του ιστού των όρχεων. Αν και η φυσική

εξέταση χρησιμοποιείται ως η συνήθης διαγνωστική μέθοδος για την κλινική κίρσοκήλη, είναι υποκειμενική ενώ ελέγχει το τελικό όργανο χωρίς να λαμβάνει υπόψιν την ύπερθεν παθοφυσιολογία. Σύμφωνα με την Θεμελιώδη Εξίσωση της υδροστατικής, η αυξημένη υδροστατική πίεση στο σύστημα δεν εξαρτάται από τη διάμετρο του αγγείου αλλά από το ύψος της στήλης του υγρού (αίματος) και την πυκνότητά του. Ως εκ τούτου, οι μικρές και μη ψηλαφητές φλέβες μπορούν να έχουν την ίδια επίδραση στην στον ορχικό ιστό και δεν πρέπει να παραλείπονται [25].

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Ο επιπολασμός της κλινικής κισσοκήλης στους εφήβους αναφέρεται 8% έως 16% [26]. Θεωρώντας πως οι κισσοκήλες δεν υποχωρούν αυθόρμητα και σπάνια εκδηλώνονται de novo (π.χ., καρκίνωμα του νεφρού), ο επιπολασμός της νόσου θεωρείται τουλάχιστον ίσος και στην ηλικιακή ομάδα των ενηλίκων. Παρ' όλα αυτά, η συχνότητα και η βαρύτητα της κισσοκήλης ποικίλλει με την ηλικία και τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση. Για παράδειγμα, η μελέτη των Levinger et al. αξιολόγησε τον ηλικιακό επιπολασμό των κισσοκήλης σε άνδρες ηλικίας άνω των 30ετών. Από τους 504 υγιείς άνδρες, το 34% διαπιστώθηκε ότι έχει κισσοκήλη στη φυσική εξέταση, ενώ σε περαιτέρω ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός της κισσοκήλης αυξάνεται κατά περίπου 10% για κάθε δεκαετία ζωής. Έτσι, ο επιπολασμός αυξάνεται από 18% στην ηλικία των 30-39 ετών, 24% στην ηλικία των 40-49 ετών, 33% σε ηλικία 50-59 ετών, 42% στην ηλικία των 60-69 ετών, 53% στην ηλικία των 70-79 ετών, φθάνοντας το 75% στην ηλικία των 80-89 [5]. Ο Canales et al, ανέφεραν σχετικά υψηλό επιπολασμό ~42% σε ηλικιωμένους άνδρες με μέση ηλικία 60,7 ετών, χωρίς όμως αύξηση του επιπολασμού με την πάροδο του χρόνου [27]. Αυτές οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η φλεβική ανικανότητα των όρχεων αυξάνεται με την ηλικία, πιθανώς αποτέλεσμα της γήρανσης των φλεβικών βαλβίδων. Τα δεδομένα αυτά είναι σύμφωνα με την αύξηση που σχετίζεται με την ηλικία στην εμφάνιση των κισσών των κάτω άκρων [28].

Αν και ιστορικά οι κισσοκήλες θεωρούνται κατά κανόνα αριστερής εντόπισης, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η εμφάνιση της δεξιά κισσοκήλης είναι σημαντικά υψηλότερη. Η αύξηση των απεικονιστικών μεθόδων και το ενδιαφέρον που συγκεντρώνουν οι υποκλινικές μορφές πιθανώς έχουν αυξήσει την καταγραφή των περιπτώσεων. Από την άλλη μεριά, πιθανώς η αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη να αποτελεί την πλήρη εκδοχή της οντότητας αφού συγκεντρώνει και το μεγαλύτερο κλινικό ενδιαφέρον με προεκτάσεις στην υπογονιμότητα και σε άλλες παθήσεις όπως η διόγκωση του προστάτη αδένου [29], [30]. Γενικά, πρέπει να θεωρείται πως περίπου οι μισές περιπτώσεις κισσοκήλης είναι αμφοτερόπλευρες, με την ακριβή συχνότητα να ξεπερνάει ίσως κατά πολύ το 50% και να συνδέεται με τον τρόπο καταγραφής ή τον πληθυσμό μελέτης [31].

Η παθογένεση της εφηβικής κισσοκήλης είναι πιθανό να είναι πολυπαραγοντική. Οι κύριοι μηχανικοί παράγοντες πιστεύεται ότι είναι η αυξημένη φλεβική πίεση στην αριστερή νεφρική φλέβα (λόγω της κάθετης εκβολής της σπερματικής φλέβας), οι παράπλευρες φλεβικές αναστομώσεις και η βαλβιδική ανικανότητα της αριστερής εσωτερικής σπερματικής φλέβας στη σύνδεσή της με την αριστερή νεφρική φλέβα. Η εξέλιξη της κισσοκήλης μπορεί να σχετίζεται με συνεχή ή αυθόρμητη παλινδρόμηση και όχι με τη «φυσιολογική» σπερματική φλεβική παλινδρόμηση που προκαλείται από το χειρισμό Valsalva. Το "φαινόμενο καρυοθραύστη" (συμπίεση της αριστερής νεφρικής φλέβας μεταξύ της αορτής και της ανώτερης μεσεντερικής αρτηρίας) μπορεί να αντιπροσωπεύει τη κισσοκήλη σε ορισμένες περιπτώσεις [32]. Τα φαινόμενα που επηρεάζουν την εξέλιξη της κισσοκήλης πιθανώς συνδέονται άλλους τύπους φλεβικής ανεπάρκειας όπως στους κισσούς των κάτω άκρων [33]. Επίσης, οι συνδέσεις του κισσοειδούς πλέγματος με τα υπόλοιπα, βαθύτερα, φλεβικά δίκτυα της πυέλου και το κισσοειδές πλέγμα της αντίθετης πλευράς πιθανώς ενέχεται στην εξέλιξη και παθογένεση της πάθησης [34]. Γενετικοί παράγοντες πιθανώς να συμβάλουν στον κίνδυνο, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό. Σε μία μελέτη, από 88 συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με γνωστή κισσοκήλη, 40 είχαν κλινικά ψηλαφητή κισσοκήλη κατά τη φυσική εξέταση. Το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά μεγαλύτερο έναντι της ομάδας ελέγχου (45,4% έναντι 11%, αντίστοιχα). Επίσης, από τους συγγενείς πρώτου βαθμού, το 55,1% των αδελφών και το 26,6% των πατέρων είχαν κλινική κισσοκήλη. Οι συγγραφείς ανέφεραν πως τα ευρήματα αυτά μπορεί να αποτελούν δείκτη κληρονομικής συμπεριφοράς της νόσου και αναγκαιότητα ελέγχου για τα αρσενικά μέλη της οικογένειας [35]. Τέλος, ο δείκτης μάζας σώματος και το υψηλό ανάστημα έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση της κισσοκήλης. Ειδικότερα, οι έφηβοι ασθενείς με κισσοκήλη ήταν σημαντικά ψηλότεροι και είχαν σημαντικά χαμηλότερο Δείκτη μάζας σώματος από ό, τι η ομάδα ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας [36].

2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η συσχέτιση της κίρσοκλήλης και της βλάβης που προκαλείται στη σπερματογένεσης φαίνεται να είναι παραγοντική και πολυεπίπεδη. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναφέρουμε επιγραμματικά τους περισσότερους προτεινόμενους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κίρσοκλήλης.

Υπερθερμία του οσχέου

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, η κρίσιμη αύξηση της θερμοκρασίας στο ορχικό όργανο είναι καταστρεπτική για τη σπερματογένεση. Παρ' όλα αυτά, το φαινόμενο μπορεί να αντιστραφεί μετά την αποκατάσταση της νορμοθερμίας, εφόσον η βλάβη στο ορχικό παρέγχυμα είναι αναστρέψιμη. Η έκθεση σε παροδική υπερθερμία του οσχέου οδηγεί σε σημαντική μείωση του βάρους των όρχεων συνοδευόμενη από μειωμένη σπερματογένεση [37]. Αντίθετα, η συστηματική εφαρμογή χαμηλής θερμοκρασίας στο όσχεο σχετίζεται με βελτιώσεις στη σπερματογένεση μετά από την πάροδο 12 εβδομάδων, που αντιστοιχεί σε ένα σπερματογενετικό κύκλο [38]. Αυτές οι μελέτες φανερώνουν το ρόλο της παροδικής υπερθερμίας του οσχέου ως πιθανού αιτιολογικού παράγοντα για την ανδρική υπογονιμότητα.

Ορχική υποξία

Η στάση του φλεβικού αίματος εντός του διατεταμένου κίρσοειδούς πλέγματος οδηγεί στην παγίδευση και τελικά, ενεργοποίηση λευκοκυττάρων συνοδευόμενη από την απελευθέρωση ROS με φυσικό επακόλουθο το οξειδωτικό στρες [39]. Σε υπογόνιμους άνδρες με κίρσοκλήλη, η διαταραχή της φλεβικής απορροής συνοδεύεται από στάση αίματος, αμφοτερόπλευρη διαταραχή της αιμάτωσης των όρχεων, υποξία ιστού και οξειδωτικό στρες [40]. Ο εκλυόμενος εκ της υποξίας παράγοντας 1 (HIF-1), εκφραζόμενος και στα γεννητικά κύτταρα, συνδέεται με το γονίδιο του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και τελικά οδηγεί στην παραγωγή VEGF για την εξουδετέρωση της επαγόμενης στάσης και υποξίας [41]. Το πολυδεοξυριβονούκλεοτίδιο (PDRN) επάγει την παραγωγή του παράγοντα υπό παθολογικές συνθήκες χαμηλής αιμάτωσης των ιστών. Μάλιστα, οι σχετικοί παράγοντες δοκιμάζονται σε πειραματόζωα ως πιθανοί φαρμακευτικοί παράγοντες με σκοπό να αποτελέσουν το θεραπευτικό ανάλογο της κίρσοκηλεκτομής [42].

Excess ROS and OS in men with varicocele

Τα ROS (Reactive Oxygen Species) περιλαμβάνουν τις ρίζες υδροξυλίου, υπεροξυλίου και υδροπεροξυλίου, υπεροξειδίου, μονοξειδίου του αζώτου και διοξειδίου του αζώτου. Τα μόρια αυτά παράγονται ως υποπροϊόντα κατά τη διάρκεια των ενδιάμεσων βημάτων του κυτταρικού μεταβολισμού και είναι απαραίτητα για τη διατήρηση ενός περιβάλλοντος κατάλληλου για κυτταρικό μεταβολισμό. Το φυσιολογικό επίπεδο των ROS διατηρείται από μια ισορροπία στην παραγωγή προστατευτικών αντιοξειδωτικών και ROS και η ανισορροπία αυτού, ονομαζόμενο ως οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσουν κυτταρική δυσλειτουργία. Η διαταραχή αυτής της ισορροπίας συνήθως αποδίδεται σε άνωθεν του φυσιολογικού επίπεδο ROS, αλλά και σε χαμηλό επίπεδο εξουδερωτικών, αντιοξειδωτικών μηχανισμών [43].

Αν και η παρουσία λευκοσπερμίας είναι φυσιολογική, ενδέχεται τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και τα μη φυσιολογικά σπερματοζώαρια να μπορούν να παράγουν περίσσεια ROS, η οποία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα φυσιολογικά σπερματοζώαρια. Το φαινόμενο αυτό έχει διερευνηθεί ως σημαντικός παράγοντας στην ανδρική υπογονιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της κισσοκήλης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση υψηλότερων επιπέδων σπερματικών ROS με την παρουσία κισσοκήλης, ενώ τα στοιχεία δείχνουν ότι η κισσοκηλεκτομή μειώνει αποτελεσματικά το αυξημένο επίπεδο οξειδωτικού στρες. Ως αποτέλεσμα αυτού, στους υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη μπορεί να παρατηρηθούν μειωμένη κινητικότητα, μειωμένος αριθμός, αυξημένες ανώμαλη μορφολογία και αυξημένη μη φυσιολογική περιεκτικότητα σε DNA [44].

Μετά από κισσοκηλεκτομή, η αντιοξειδωτική ικανότητα αυξάνεται σημαντικά στο σπερματικό πλάσμα, που σχετίζεται με σημαντική μείωση της βλάβης του DNA και επακόλουθα οφέλη στη σπερματογένεση. Η προστατευτική επίδραση των αντιοξειδωτικών επίσης είναι εμφανής σε μελέτες υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη, αν και δεν είναι γνωστό ποιοι παράγοντες και το διάστημα που πρέπει να χορηγηθούν και είναι αβέβαιο αν η όποια φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να αντικαταστήσει την κισσοκηλεκτομή. Ο συνδυασμός επεμβατικής και φαρμακευτικής θεραπείας είναι πιθανό να αποτελέσει μελλοντικό στόχο μελετών για την βελτιστοποίηση του χειρουργικού αποτελέσματος [45].

Καταστροφή του DNA

Η κισσοκήλη φαίνεται να οδηγεί επίσης σε βλάβη του DNA των γεννητικών κυττάρων, ενώ έχει διαπιστωθεί ότι τόσο η σπερματογένεση όσο και η ακεραιότητα του DNA βελτιώνονται μετά από κισσοκηλεκτομή. Η βελτίωση αυτή σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά εγκυμοσύνης, τόσο για την αυθόρμητη εγκυμοσύνη όσο και για τα ζητούμενα των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [46], [47]. Η βλάβη του DNA φαίνεται να αποτυπώνεται στις διαταραχές της μορφολογίας του σπέρματος, όπως αυτές παρουσιάζονται στο σπερμοδιάγραμμα. Παρ' όλα αυτά, μορφολογικά φυσιολογικά σπερματοζώα μπορούν να έχουν επίσης υψηλή συμύκνωση χρωματίνης. Συνολικά, η επίδραση της καταστροφής του DNA στην πιθανότητα εγκυμοσύνης και στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου είναι σημαντική και θεωρείται προγνωστικός δείκτης στους υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη που καλό θα ήταν να διερευνάται με ειδικά τεστ [48]. Η βελτίωση του DNA μετά από κισσοκηλεκτομή όπως διαπιστώθηκε και μέσω μετα-ανάλυσης, υποδεικνύει το δείκτη DNA fragmentation ως έναν προεγχειρητικό δείκτη στις υποψήφιες προς θεραπεία περιπτώσεις κισσοκήλης [49].

Η ιδιαιτερότητα των αμφοτερόπλευρων κισσοκηλών

Η αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη φαίνεται να αποτελεί την πλήρη έκφραση της οντότητας, ενώ η συχνότητά της φαίνεται να σχετίζεται με τις μεθόδους διάγνωσης, αφού μπορεί να φτάσει έως και το 86% [25]. Η αμφοτερόπλευρη εντόπιση φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ROS, αφού το ποσοστό του DNA fragmentation ποικίλλει μεταξύ 7% και 48.3% σε υπογόνιμους άνδρες με άμφω εντόπιση, σε σχέση με 8.5%–18.2% στο γόνιμο πληθυσμό. Επίσης, στους ίδιους ασθενείς έχει παρατηρηθεί μια ξεχωριστή έκφραση πρωτεϊνών σχετικών με την βιολογία της αναπαραγωγής, που τους καθιστά πιθανό δείκτη αξιολόγησης της σοβαρότητας της αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης [50]. Επίσης, σημαντικές διαφορές στην έκφραση πρωτεϊνών σχετικών με το οξειδωτικό στρες έχουν βρεθεί στο σπέρμα των ασθενών με άμφω εντόπιση έναντι αυτών με ετερόπλευρη κισσοκήλη [51].

2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η συντριπτική πλειονότητα των κισσοκηλών σε παιδιά και εφήβους εντοπίζεται συμπτωματικά από τον παιδίατρο. Κατά την παρουσίαση, ορισμένοι έφηβοι αναφέρουν την διαταραχή έπειτα από παρατήρηση κατά την αυτοεξέταση ή, λιγότερο συχνά (2% έως 11%), έχουν κάποιο σύμπτωμα όπως βύθιο πόνο ή άλλη ενόχληση [52].

Ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση. Το όσχεο επιθεωρείται για ορατό οίδημα, ακολουθούμενο από ψηλάφηση του σπερματικού καλωδίου σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια του ελιγμού Valsalva. Το σύστημα κλινικής ταξινόμησης ορίζει τις κισσοκήλες: ως *βαθμού 0* (υποκλινικές), μη ανιχνεύσιμες και διαγιγνώσιμες μόνο από την έγχρωμη υπερηχογραφία ή άλλες τεχνικές, *βαθμού 1*, αισθητές μόνο με τον ελιγμό Valsalva, *βαθμού 2*, εύκολα αισθητός αλλά μη ορατός και *βαθμού 3*, εύκολα ορατός κατά την επισκόπηση [53]. Οι φλέβες πρέπει να αποσυμπιέζονται στην ύπτια θέση και εν απουσία υποστροφής, το οπισθοπεριτόναιο πρέπει να εξετάζεται πρωτίστως για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς κισσοκήλης σε έδαφος προχωρημένου καρκίνου του νεφρού [7].

Η μέτρηση του όγκου των όρχεων θεωρείται αναπόσπαστο μέρος της εξέτασης, μιας και η ασυμμετρία στους εφήβους μπορεί να εγείρει την ένδειξη χειρουργείου ενώ στους ενήλικους αντικατοπτρίζει τη σπερματογένεση και συνδέεται με τον υπογοναδισμό. Ο προσβεβλημένος όρχις μπορεί να είναι μαλακός, υποδηλώνοντας ατροφία. Στα παιδιά, η ορχική ανάπτυξη αξιολογείται με βάση το στάδιο Tanner. Ο όγκος μπορεί να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας το ορχιδόμετρο του Prader (μια αλυσίδα 12 συμπαγών ξύλινων ελλειψοειδών αυξανόμενων σε μέγεθος σφαιρών που συγκρίνονται οπτικά με το μέγεθος κάθε όρχεως), το ορχιδόμετρο Takihara (15 ελλειπτικοί δακτύλιοι με εσωτερικές διαστάσεις που αντιστοιχούν σε ελλειψοειδείς σφαίρες που τοποθετούνται πάνω από τον όρχι), ή με υπερηχογράφημα. Και οι τρεις τεχνικές είναι αποδεκτές, αλλά ο υπέρηχος θεωρείται η τεχνική με τη μεγαλύτερη ευαισθησία στον προσδιορισμό των διαφορών στο μέγεθος των όρχεων. Υπάρχουν 3 διαφορετικοί μαθηματικοί τύποι για τον υπολογισμό του όγκου (ελλειψοειδής, Hansen, Lambert), ο τελευταίος θεωρείται ο ακριβέστερος [3].

2.5 ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Η κίρσοκήλη αποτελεί αναγνωρισμένη αιτία παθολογίας σε παιδιά και άνδρες όλων των ηλικιών, με το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρ' όλα αυτά, να συγκεντρώνεται στην σχέση της με την υπογονιμότητα [54]. Στην κλινική πράξη, η διάγνωσή της βασίζεται στην φυσική εξέταση και η ταξινόμηση κατά Dubin και Amelar αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αρχικής αξιολόγησης. Παρ' όλα αυτά, η ταξινόμηση αυτή αδυνατεί να αξιολογήσει τη σοβαρότητα της πάθησης ως προς την υπογονιμότητα, αφού η έκβαση της θεραπείας δεν καθορίζεται αυστηρά από το βαθμό [55]. Επιπλέον, ανατομικοί λόγοι όπως η εκβολή της αριστερής σπερματικής φλέβας καθέτως στην αριστερή νεφρική φλέβα και ανατομικές καταστάσεις όπως το σύνδρομο καρυοθραύστη, καθιστούν τις απεικονιστικές εξετάσεις ιδανικές για τη διερεύνηση της αιτίας. Η υπερηχογραφική και ιδιαιτέρως η υπερηχογραφική έγχρωμη μελέτη της κίρσοκήλης με το σύστημα Doppler αποτελεί ένα υποσχόμενο εργαλείο για τη διερεύνηση της κίρσοκήλης, ακόμα και στις υποκλινικές μορφές [56].

Ρόλος της μέγιστης διαμέτρου (υπερηχογραφικό μέγεθος κίρσοκήλης)

Η μέτρηση της μέγιστης διαμέτρου των διατεταμένων φλεβών θεωρείται μια αντικειμενική μέτρηση για τη διάγνωση της κίρσοκήλης [56]. Παρ' όλα αυτά, μια πληθώρα διαφορετικών ελαχίστων τιμών διαμέτρου έχει καταγραφεί με την ελάχιστη να θεωρείται τα 2 mm [57]. Το όριο των 2.6 mm στην ύπτια θέση έχει μελετηθεί ως ιδιαίτερα αξιόπιστο ώστε να επιβεβαιώσει την κλινική διάγνωση της κίρσοκήλης από τον Mahdavi και τους λοιπούς συγγραφείς [58]. Η τεχνική της μέτρησης όμως φαίνεται να επηρεάζει τον ορισμό του διαγνωστικού κατωφλίου και τις τιμές αναφοράς όπως επίσης το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και από τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των μελετών. Σε μια άλλη μελέτη, το όριο των 2.95 mm κατά τη διάρκεια του χειρισμού Valsava στην ύπτια θέση επιβεβαίωσε την κλινική διάγνωση της κίρσοκήλης με μεγάλη ακρίβειας, χωρίς όμως να μπορεί να διακρίνει μεταξύ των βαθμών [59]. Αν η αναζήτηση ενός ιδανικού υπερηχογραφικού μεγέθους αφορά την διάγνωση της κλινικής κίρσοκήλης και μόνο, το όριο των 3-3.5 mm έχει καταγραφεί από τους Hoekstra και λοιπούς συγγραφείς. Στη μελέτη τους έδειξαν πως σε όλες τις περιπτώσεις που η υπερηχογραφική μέτρηση ξεπερνούσε αυτό το όριο μαζί με την παρουσία παλινδρόμησης, η διάγνωση της κλινικής κίρσοκήλης είναι σχεδόν βέβαιη [60].

Σχετικά με την προγνωστική αξία του μεγέθους της κισσοκήλης, έχει παρατηρηθεί πως κισσοκήλες μεγαλύτερες των 3 mm στον υπερηχογραφικό έλεγχο συνδέονται με σημαντική βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος μετά από τη χειρουργική διόρθωση [61]. Επίσης, ο Hussein και λοιποί συγγραφείς αναφέρουν πως μέγεθος φλεβών μεγαλύτερο των 2.5 mm στον κατώτερο πόλο του αριστερού όρχεως επίσης συνδέονται με σημαντική βελτίωση της ποιότητας των σπερματοζωαρίων έπειτα από επεμβατική θεραπεία. [62]. Διαφορές παρατηρούνται όμως μεταξύ μελετών ως προς τα σημαντικά ζητούμενα στις περιπτώσεις υπογονιμότητας. Για παράδειγμα, κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν πως το μέγεθος δεν σχετίζεται με το τελικό αποτέλεσμα καθώς κισσοκήλες σημαντικά διατεταμένες (> 4 mm) και λιγότερο διατεταμένες συνδέονται με ίδια ποσοστά πατρότητας [63]. Αυτή η αναφορά συμφωνεί με την αναφορά του Goren et al πως το μέγεθος δεν είναι αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης του αποτελέσματος της κισσοκηλεκτομής, με την εξαίρεση των σοβαρών μορφών (3^{ου} βαθμού) κισσοκήλης [64]. Δεδομένης των διαφορών στη μεθοδολογία της καταγραφής της κισσοκήλης, αποτελεί κρίσιμης σημασίας να καταγράφεται η θέση του ασθενούς, αν η μέτρηση πραγματοποιήθηκε κατά τη Valsava ή όχι, καθώς και στην εντόπιση των διατεταμένων αγγείων. Σύμφωνα με τη γνώμη ειδικών, η μέγιστη διάμετρος 3 mm και περισσότερο μπορεί να θεωρείται διαγνωστική της κισσοκήλης, όταν αυτή μετράται στην όρθια θέση και κατά τη διάρκεια της Valsava [16]. Η κλινική σημασία του ευρήματος όμως ως προς τα ζητούμενα της υπογονιμότητας φαίνεται να είναι μικρή και το μέγεθος μόνο δεν φαίνεται να βοηθά στη λήψη αποφάσεων.

Ρόλος της ορχικού όγκου

Διάφοροι τύποι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καταγραφή του ορχικού όγκου, με την περισσότερο αξιόπιστη να θεωρείται η Lambert's formula ($V = L \times W \times H \times 0.71$) [65]. Όσον αφορά τη χρησιμότητα της μέτρησης του όγκου σε ασθενείς με κισσοκήλη, η πάθηση φαίνεται να επηρεάζει την ορχική ανάπτυξη και η ασυμμετρία είναι ιδιαίτερος συνήθης σε άνδρες με κισσοκήλη, ανεξαρτήτως των πιθανοτήτων πατρότητας [66]. Επίσης, ούτε η μέγιστη διάμετρος ούτε ο βαθμός της κισσοκήλης φαίνεται να είναι αποφασιστικός για την υποτροφία του όρχεως όπως αναφέρεται από τον Kozakowski et al στη μελέτη του σε εφήβους και νεαρότερα αγόρια [67]. Παρ' όλα αυτά, η ασυμμετρία του όγκου (>20%) στα αγόρια με κλινική κισσοκήλη θεωρείται παραδοσιακά ένδειξη διόρθωσης, αλλά δεν συνδέεται απαραίτητα με τις πιθανότητες

μελλοντικής πατρότητας. Για αυτό το λόγο, η πιθανότητα η θεραπεία να μην οδηγήσει σε σημαντικό όφελος θεωρείται σημαντικά υπολογίσιμη [54]. Γεγονός αποτελεί πάντως πως η διόρθωση της κισσοκήλης μπορεί να βοηθήσει τον επηρεασμένο όρχι να ανακτήσει το χαμένο έδαφος στην ανάπτυξή του [68]. Η κλινική σημασία της παρατήρησης είναι αμφίσημη αφού αποτελεί γεγονός πως παρά τη διόρθωση στον όγκο, η διόρθωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος δεν ακολουθεί απαραίτητα την ορχική επ-ανάπτυξη [69]. Κάποιοι συγγραφείς έχουν αποπειραθεί να κατηγοριοποιήσουν το ρίσκο μελλοντικής επιδείνωσης στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος, με την μέγιστη κλινική σημασία της παρατήρησης να έγκειται στα παιδιά και εφήβους. Diamond et al παρατήρησαν πως διαφορές μεγαλύτερες του 20% μεταξύ των όρχεων σχετίζονται με πιθανότητα επιδείνωσης των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος, ειδικότερα της συγκέντρωσης και της κινητικότητας και τα άτομα θα πρέπει να θεωρούνται τουλάχιστον υποψήφιοι για αυστηρή παρακολούθηση [70]. Σε άλλη μελέτη, οι Kurtz et al παρατήρησαν πως έφηβοι με διαφορεική σχέση των όρχεων μεγαλύτερη από 20% [υπολογισμένη ως $(\text{volume}_{\text{right}} - \text{volume}_{\text{left}}) / \text{volume}_{\text{right}} \times 100$] φέρουν σημαντικό ρίσκο για χαμηλούς αριθμούς κινητών σπερματοζωαρίων, κίνδυνος που τετραπλασιάζεται για συνολικό ορχικό όγκο λιγότερο από 30 cc [71]. Επίσης, σημαντική ασυμμετρία πιθανότατα οδηγεί σε επιδείνωση της ασυμμετρίας παρά ανάκαμψη του όγκου και σε αυτούς τους εφήβους η παρακολούθηση ενέχει κίνδυνο ορχικής ατροφίας [67]. Στους ενήλικους και σχετικά με το αποτέλεσμα της κισσοκλεκτομής, Alshehri et al παρατήρησαν πως ασθενείς με φυσιολογικούς ορχικούς όγκους απολάμβαναν υψηλότερα ποσοστά πατρότητας, γεγονός που χρήζει επιμελούς διαλογής των ασθενών [63]. Τέλος, στους ασθενείς με υποκλινική κισσοκήλη, ασυμμετρία μεταξύ των όρχεων έχει παρατηρηθεί αλλά ασυμφωνία παρατηρείται μεταξύ των μελετών [66], [72]. Σε μια μελέτη όπου οι συγγραφείς αναζήτησαν προγνωστικούς παράγοντες για πιθανή υπογονιμότητα, οι ασθενείς με υποκλινική κισσοκήλη και συνολικό όγκο χαμηλότερο από 27 cc έχουν κίνδυνο να φέρουν δυσπερμία, ανεξαρτήτως ηλικίας [73].

Ρόλος της παλινδρόμησης

Η παλινδρόμησης μεταξύ των φλεβών του πλέγματος μπορεί να ελεγχθεί εύκολα μέσω της έγχρωμης υπερηχογραφίας και μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες. Αν και η διάρκεια της σημαντικής παλινδρόμησης δεν είναι αυστηρά καθορισμένη,

παλινδρόμηση που διαρκεί περισσότερο από 2 δευτερόλεπτα στην όρθια θέση και κατά την Valsava θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτική για τη διάγνωση της κισσοκήλης [16]. Η διάρκεια της παλινδρόμησης σε δευτερόλεπτα, όπως προτείνεται από τον Patil αποτελεί ένα ακτινολογικό ανάλογο της κλινική ταξινόμησης κατά Dubin και Amelar λαμβάνοντας υπόψιν και την υποκλινική μορφή και τη περίπτωση της ενδο-ορχικής κισσοκήλης [74]. Άλλα συστήματα ταξινόμησης, όπως του Sarteschi και κατά Chiou συνδυάζουν την παλινδρόμηση, την εντόπιση της κισσοκήλης, το μέγεθος των αγγείων και την ανάπτυξη των όρχεων για να θέσουν τη διάγνωση και να βαθμονομήσουν την κισσοκήλη [75], [76]. Μια πιο απλουστευμένη ταξινόμηση προτείνεται από τον Hirsch βασισμένη στον χαρακτήρα της παλινδρόμησης (προκαλούμενη – φθίνουσα – συνεχής) και χωρίζει τις κισσοκήλες σε τρεις κύριους βαθμούς [77]. Η ταξινόμηση φέρει προγνωστική αξία καθώς αυθόρμητη παλινδρόμηση συνδυασμένη με οποιοδήποτε βαθμό μπορεί να οδηγήσει σε ορχική ατροφία και σε αυτούς τους εφήβους και παιδιά ενδείκνυται αυστηρή παρακολούθηση αν όχι θεραπεία [78]. Σε μια άλλη μελέτη των Verim et al, αυξανόμενος βαθμός παλινδρόμησης κατά Hirsch έχει αρνητικό αντίκτυπο στη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, κινητικότητα και μορφολογία ενώ η σχέση αυτή παρατηρείται και στο συνολικό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων [79]. Επίσης, η παλινδρόμηση που δεν υποχωρεί κατά την Valsava έχει συνδεθεί με πιθανότητα εξέλιξης στην κλινική μορφή σε βάθος 4 με 5 ετών [80]. Απλοποιώντας ακόμα περισσότερο την ταξινόμηση κατά Hirsch, οι κισσοκήλες μπορούν να διαιρεθούν σε δύο βασικές κατηγορίες: κισσοκήλες των οποίων η παλινδρόμηση παύει κατά τη Valsava και κισσοκήλες των οποίων η παλινδρόμηση είναι συνεχής ή αυθόρμητη, υποδηλώνοντας μερική ή πλήρης απώλεια της βαλβιδικής ικανότητας. Ο τελευταίος τύπος συνδυάζεται με υψηλότερο κίνδυνο ασυμμετρίας και μπορεί να προβλέψει τελικά την ανάγκη επέμβασης στους εφήβους [24]. Στους ενήλικες, ασθενείς με συνεχή παλινδρόμηση απολαμβάνουν υψηλότερα ποσοστά πατρότητας μετά από χειρουργική παρέμβαση σε σχέση με ασθενείς με φθίνουσα – παύουσα παλινδρόμηση [63]. Μπορεί έτσι να θεωρηθεί πως η παλινδρόμηση καθρεφτίζει την ανεπάρκεια των βαλβίδων και εξηγεί κατά μέρος την παθοφυσιολογία της πάθησης και τους κατάλληλους υποψηφίους για θεραπεία [81]. Σε σχέση με την έκβαση της θεραπείας, έχει διαπιστωθεί πως η παλινδρόμηση περισσοτέρων των 4.5 δευτερολέπτων σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα μετά τη χειρουργική διόρθωση [64], ενώ η αναστροφή της παλινδρόμησης μετά το χειρουργείο σχετίζεται ισχυρά με σημαντική διόρθωση στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος [61]. Η αναστροφή επίσης σχετίζεται με την

ανάκαμψη της ανάπτυξης του όρχεως όπως παρατηρήθηκε από τον Batavia et al [82], ενώ παραμένουσα παλινδρόμηση την πρώτη μετεγχειρητική μέρα ήταν κομβική και προγνωστική της κλινικής υποτροπής [83]. Τέλος, σχετικά με την εντόπισή της, ο Hussein et al συμπέραναν πως παλινδρόμηση οποιοδήποτε βαθμού στον κάτω πόλο του όρχεως σχετίζεται με σημαντική βελτίωση στη συγκέντρωση, κινητικότητα και μορφολογία [62].

Ο ρόλος των φλεβικών αιμοδυναμικών παραμέτρων

Η μέγιστη ανιούσα ροή (Peak retrograde flow - PRF) ορίζεται ως η ταχύτητα της ροής αίματος μετρούμενη στη μεγαλύτερη φλέβα της κισσοκήλης κατά τη Valsava. Η παράμετρος αυτή φαίνεται να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο αξιολόγησης του κινδύνου μελλοντικής υπογονιμότητας [56]. Ο Kozakowski et al παρατήρησαν πως σε εφήβους με PRF μεγαλύτερη από 38 cm/s μαζί με ορχική ασυμμετρία > 20% η πιθανότητα φυσικής ορχικής ανάκαμψης είναι χαμηλή και σε αυτούς τους ασθενείς συστήνεται χειρουργική παρέμβαση [67]. Επίσης, η PRF μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης μετά την κισσοκηλεκτομή, αφού μετεγχειρητική τιμή PRF > 20 cm/s στον 1^ο μετεγχειρητικό χρόνο σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα ορχικής ογκικής ανάκαμψης και μεγαλύτερη πιθανότητα επανεπέμβασης [82]. Σε ενήλικους ασθενείς, ο Chen et al παρατήρησαν πως υψηλές PRF τιμές (μέση τιμή 32.4 cm/s) σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο επιδείνωσης σε 5 χρόνια, παρατήρηση που μοιράζονται εξίσου ασθενείς με φυσιολογικά και μη φυσιολογικά σπερμοδιαγράμματα κατά τον αρχικό έλεγχο [84]. Ο Verim et al παρατήρησε πως τιμή PRF > 30 cm/s σχετίζεται με μελλοντική επιδείνωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος [79]. Παρόμοια, άτομα με υποκλινική κισσοκήλη και πιθανώς να αντιμετωπίσουν προβλήματα υπογονιμότητας, όπως προκύπτει από συσχετίσεις με τις τιμές του σπερμοδιαγράμματος [73]. Αν η εν λόγω παράμετρος επιλεχθεί ως μέτρο αξιολόγησης, η καταγραφή σε ύπτια θέση συστήνεται ως η τεχνική εκλογής. Μία μελέτη έδειξε πως η μελέτη σε όρθια θέση πιθανώς εμποδίζει την ορθή καταγραφή των ταχυτήτων και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα [24].

Ο ρόλος των αιμοδυναμικών παραμέτρων της ορχικής αρτηρίας

Η ορχική αρτηρία εκφύεται από την αορτή και προσφέρει την κύρια παροχή οξυγονωμένου αίματος στο όργανο. Στο επίπεδο άνωθεν του όρχεως η ορχική αρτηρία

μπορεί να απεικονισθεί με ευκολία αν και οι ανατομικές παραλλαγές και η ελικοειδής πορεία της απαιτεί προσοχή για την ακριβή καταγραφή [85]. Η αιμοδυναμική συμπεριφορά της ορχικής αρτηρίας μπορεί να μελετηθεί χρησιμοποιώντας real-time απεικόνιση μέσω της έγχρωμης Doppler υπερηχογραφίας (Colour Doppler Ultrasound, CDU), μέσω των παραμέτρων peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), resistive index (RI) and pulsatility index (PI) [85]. Η μέτρηση της ροής στην αρτηρία μπορεί επίσης να υπολογισθεί από τον τύπο (Testicular Artery Blood Flow, TABF = $V_m * A$, όπου V_m είναι η μέση ταχύτητα και A είναι η διατομή του αγγείου) και μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη σπερματογένεση [86]. Στην περίπτωση των ασθενών με κισσοκήλη, ο Biagiotti et al παρατήρησαν πως άνδρες με κισσοκήλη είχαν αυξημένες τιμές RI ανεξαρτήτως ζητημάτων υπογονιμότητας στο ιστορικό τους και επομένων, η μέτρηση των δεικτών αυτών λίγα μπορεί να προσφέρει στην αξιολόγηση [87]. Παρόμοια συμπεράσματα πηγάζουν από τη μελέτη του Tarhan et al, αλλά οι συγγραφείς παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της TABF, της συγκέντρωσης του σπέρματος και του ορχικού όγκου. Αυτή η παρατήρηση ενδεχομένων αντιστοιχεί σε προϋπάρχουσα διαταραχή αιμάτωσης ή του μεταβολισμού στο όργανο σχετιζόμενη πχ, με ατροφία [86]. Παρ' όλα αυτά, κατά την μετεγχειρητική περίοδο, σημαντική αύξηση της PSV της ορχικής αρτηρίας παρατηρείται σε ασθενείς με βελτίωση στη συγκέντρωση και κινητικότητα των σπερματοζωαρίων [88]. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν από τη μελέτη των Akand et al, καθώς αυξήσεις της PSV 6 μήνες μετά την κισσοκλεκτομή προέβλεπε θετικά τη βελτίωση στη συγκέντρωση και στην υποχώρηση του ορχικού πόνου [89].

Ο ρόλος των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ενδο-ορχικών και αρτηριών της κάψας

Οι καψικές αρτηρίες αποτελούν κλάδοι της ορχικής αρτηρίας καθώς η τελευταία εισέρχεται στην άνω και οπίσθια επιφάνεια του οργάνου και διατρέχει υπό την κάψα αυτού ως τη δομή που ονομάζεται tunica vasculosa. Οι κεντρομόλες ή ενδο-ορχικές αρτηρίες αποτελούν τελικές αρτηρίες που απεικονίζονται υπερηχογραφικά να ταξιδεύουν κάθετα προς το κέντρο του οργάνου. Και τα δύο είδη αρτηριών μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά και τιμές ως προς τις παραμέτρους PSV, EDV, RI and PI, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του ορχικού παρεγχύματος [85]. Καθώς τα αγγεία αυτά είναι πολύ μικρά και η μέτρηση τους απαιτεί υψηλότατη

ακρίβεια, ο RI φαίνεται να αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη καθώς δεν επηρεάζεται από την κατεύθυνση του αγγείου όπως οι αδελφές τιμές PSV και EDV. Ο RI φαίνεται να είναι ένας αξιόπιστος δείκτης δυσπερμίας, και μέση τιμή $RI > 0.6$ είναι ενδεικτική παθολογικού αριθμού σπερματοζωαρίων [17]. Θετική συσχέτιση μεταξύ RI, μειωμένου συνολικού αριθμού κινητών σπερματοζωαρίων, ορχικής ατροφίας και αυξημένων τιμών FSH έχουν παρατηρηθεί από τον Hillelsohn et al, οι οποίοι υποστηρίζουν τη χρήση του δείκτη για την αξιολόγηση του ορχικού παρεγχύματος σε ολιγοσπερμικούς ασθενείς [90]. Σε ασθενείς με αριστερή κλινική κισσοκήλη, υψηλότερες τιμές RI και PI στις καψικές και ενδο-ορχικές αρτηρίες πιθανώς υποδηλώνουν επηρεασμένη μικροκυκλοφορία [91]. Οι παράμετροι αυτοί μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες ανάκαμψης της μικροκυκλοφορίας, όπως αναφέρεται από τον Ener et al που παρατήρησαν σημαντική αύξηση στους δείκτες PSV και EDV καθώς και σημαντική μείωση στις παραμέτρους RI and PI 3 μήνες μετά την επέμβαση [92]. Ο Balci et al παρατήρησαν παρόμοια αποτελέσματα καθώς η μέση τιμή RI μειώθηκε σημαντικά 6 μήνες μετά την κισσοκηλεκτομή, χωρίς όμως να παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ των τιμών και της βελτίωσης των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος [93]. Από την άλλη μεριά, άλλοι συγγραφείς συμπεράναν πως η βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος συνδέεται με τη μείωση του δείκτη RI στις καψικές και ενδο-ορχικές αρτηρίες στον αριστερό (επηρεασμένο) όρχι και οι παράμετροι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του αποτελέσματος της θεραπείας της κισσοκήλης [88]. Επίσης, ο Akand et al επίσης ανέφεραν πως ο δείκτης PSV των καψικών αρτηριών 3 και 6 μήνες μετά την επέμβαση φέρει θετική προγνωστική αξία [89]. Τέλος, η μελέτη του Tanriverdi et al δεν ανέδειξε σημαντικές αλλαγές στο δείκτη RI, 7 ημέρες μετά την κισσοκηλεκτομή, αν και οι συγγραφείς ανέφεραν πως το μικρό διάστημα του επανελέγχου ίσως υποεκτιμά την επίδραση της επέμβασης στην μικροκυκλοφορία όπως αποτυπώνεται μέσω του RI καθώς η βελτίωση αυτής πιθανώς πρόκειται για μεταγενέστερο φαινόμενο [94]. Τέλος, στην περίπτωση των υποκλινικών μορφών, μια μελέτη ανέφερε πως σε υπογόνιμους άνδρες ο δείκτης RI δεν διαφέρει μεταξύ αριστερού και δεξιού όρχεως, παρατήρηση που πιθανώς συνδέεται με επικρατούσες βλάβες και στους δύο όρχεις [95]. Παρ' όλα αυτά, ασθενείς με υποκλινική κισσοκήλη και μέση τιμή $RI > 0.55$ στις ενδο-ορχικές τους αρτηρίες σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έχει βρεθεί πως πιθανότατα βρίσκονται σε καθεστώς δυσπερμίας, γεγονός που πιθανώς τους θέτει σε κίνδυνο να αντιμετωπίσουν προβλήματα υπογονιμότητας στο μέλλον, ανεξαρτήτως ηλικίας [73].

Ο ρόλος υπερηχογραφικά διαγνωσμένης ετερόπλευρης κισσοκήλης

Η αμφοτερόπλευρη εντόπιση της κισσοκήλης δεν είναι ασυνήθης, αφού έως 50% των ασθενών μπορεί να βρεθούν με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη. [96]. Αν και η αριστερή και η δεξιά κισσοκήλη είναι κλινικά εμφανής, η διόρθωση αμφοτερόπλευρα αποτελεί την επικρατέστερη αντιμετώπιση [97]. Στην περίπτωση του μοτίβου «αριστερή κλινική κισσοκήλη – δεξιά υποκλινική» η βέλτιστη απόφαση φαίνεται να ακολουθεί τον ίδιο κανόνα. Η διόρθωση της σύγχρονης δεξιάς κισσοκήλης θα πρέπει να διαχωρίζεται από την διόρθωση της αποκλειστικά ετερόπλευρης υποκλινικής κισσοκήλης [98]. Ο Pasqualotto et al συμπέραναν πως η διόρθωση και των δύο πλευρών οδηγεί σε αύξηση του ορχικού όγκου και σημαντική βελτίωση στην συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων [99]. Επίσης, βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος καθώς και αύξηση των πιθανοτήτων εγκυμοσύνης έχει παρατηρηθεί στα ζευγάρια όπου ο άνδρας υποβλήθηκε σε διόρθωση αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης (αριστερή κλινική, δεξιά υποκλινική). Φαίνεται πως ο έλεγχος με υπέρηχο και η επιμελής αναζήτηση υποκλινικής κισσοκήλης στην αντίθετη πλευρά πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διερεύνηση, καθώς η πρόγνωση επιλεγμένων ασθενών μπορεί να αλλάξει σημαντικά [100].

Σύνοψη

Συνοψίζοντας, ο υπέρηχος του όσχεου είναι ένα χρησιμότερο εργαλείο για την αξιολόγηση της κισσοκήλης. Αν και το βέλτιστο φλεβικό μέγεθος για τη διάγνωση είναι αμφιλεγόμενο, η μέτρηση της διαμέτρου συνηγορεί για τη διάγνωση και μπορεί επίσης να διαγνώσει την υποκλινική μορφή. Επιπλέον, ο όγκος των όρχεων μπορεί να υπολογιστεί με σημαντική ακρίβεια, γεγονός σημαντικό σε νεαρά αγόρια και εφήβους με την πάθηση. Επιπλέον, όταν χρησιμοποιείται έγχρωμο υπερηχογράφημα, η ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση της παλινδρόμησης μπορεί να προσθέσει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία και τη σοβαρότητα της κισσοκήλης. Τέλος, όσον αφορά την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας των όρχεων, τόσο η φλεβικοί όσο και οι αρτηριακοί αιμοδυναμικές παράμετροι θα πρέπει να θεωρούνται χρήσιμα εργαλεία για την εκτίμηση των αρνητικών επιπτώσεων της κατάστασης στη σπερματογένεση. Επίσης, μπορούν να λειτουργήσουν ως προγνωστικός δείκτης για το τελικό αποτέλεσμα της θεραπείας, όσον αφορά τη βελτίωση των χαρακτηριστικών του σπέρματος.

2.6 ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

A. Μαγνητική τομογραφία

Όπως έχει επισημανθεί, η διάγνωση της κίρσοκίλης βασίζεται στην κλινική εξέταση κατά Dubin και Amelar, η οποία κατηγοριοποιεί τις κίρσοκίλες αναλόγως με τα ευρήματα επισκόπησης και ψηλάφησης. Παρ' όλα αυτά, η ταξινόμηση δεν διατηρεί υψηλή προγνωστική αξία για την βαρύτητα και την έκβαση της χειρουργικής διόρθωσης [55]. Στην κλινική πράξη, η αντιμετώπιση ασυμπτωματικών περιπτώσεων κίρσοκίλης αποτελεί κλινικό δίλημμα. Ως προς αυτή την κατεύθυνση, η αξιοποίηση μεθόδων όπως η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) είναι απαραίτητες για την εμβάθυνση της διερεύνησης της κίρσοκίλης, την εύστοχη θεραπεία και την μείωση του κόστους της άσκοπης παρακολούθησης ή θεραπείας [101]. Επίσης, προηγμένες απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να προσφέρουν σημαντικά στην ανατομική εξήγηση των ανωμαλιών που προκαλούν την κίρσοκίλη, όπως το σύνδρομο καρυοθραύστη [56].

Χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας κατά τη διάγνωση

Η πραγματοποίηση της πυελικής μαγνητικής αγγειογραφίας έχει αναφερθεί ως επικουρικό εργαλείο για τη διάγνωση της κίρσοκίλης, κατά την οποία το κίρσοειδές πλέγμα απεικονίζεται ελικοειδές και διατεταμένο ενώ προσφέρει λεπτομερή χαρτογράφηση του αγγειακού δικτύου, στοιχείο πολύ σημαντικό κατά το σχεδιασμό της θεραπείας [102]. Σε μια μελέτη περιορισμένου αριθμού συμμετεχόντων, ο von Heijne et al έδειξαν πως η απεικόνιση της αριστερής σπερματικής φλέβας σε σύγκριση με τη μη απεικόνιση της φυσιολογικής δεξιά πλευράς συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης της κίρσοκίλης και είναι ιδιαίτερος βοηθητική στην αναγνώριση των υποτροπών [103]. Επίσης, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των ανατομικών αιτιών της κίρσοκίλης που ενδεχομένως συγκεντρώνουν και ανάλογο κλινικό ενδιαφέρον, όπως το σύνδρομο καρυοθραύστη. Το σύνδρομο περιλαμβάνει την ανάπτυξη φλεβικής υπέρτασης λόγω της πίεσης της αριστερής νεφρικής φλέβας μεταξύ της αορτής και της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας [104]. Τα πλεονεκτήματα της μαγνητικής τομογραφίας έναντι άλλων μεθόδων όπως η αξονική τομογραφία περιλαμβάνουν τη μη έκθεση στην ακτινοβολία χωρίς την ανάγκη σκιαγραφικής ουσίας, ενώ η απεικόνιση δεν επηρεάζεται από την κινητικότητα του εντέρου όπως για

παράδειγμα, κατά τη χρήση του υπερήχου [105]. Η χρήση συγκεκριμένων συχνοτήτων, όπως οι T2-TRUFI (True Fast Imaging with Steady-State Free Precession) μπορεί να επιβεβαιώσει την ανατομική οντότητα και να αντικαταστήσει την έγχρωμη υπερηχοτομογραφία στην παρακολούθηση των ασθενών με το σύνδρομο [105]. Άλλες σπάνιες οντότητες όπως το σύνδρομο May-Thurner (η παγίδευση της λαγόνιας φλέβας μεταξύ της δεξιάς λαγονίου αρτηρίας και της σπονδυλικής στήλης) που κατέχουν κλινική σημασία, αφού η κισσοκήλη μπορεί να είναι μόνο ένα μέρος εκδήλωσης του θρομβωτικού συνδρόμου, μπορούν να διαπιστωθούν με ακρίβεια από τη μαγνητική τομογραφία [106]. Η πάθηση μπορεί να προκαλέσει υποτροπιάζουσες κισσοκήλες, στις οποίες η θεραπεία αποτυγχάνει και εκδηλώνεται με πόνο και οσχεϊκό οίδημα. Η απεικονιστική μελέτη μπορεί να εντοπίσει την ανωμαλία συμβάλλοντας στην οριστική θεραπεία [107]. Τέλος, σπάνιες αγγειακές διαταραχές όπως η οσχεϊκή φλεβική δυσμορφία μπορούν να επιλύσουν το διαφοροδιαγνωστικό δίλημμα καταστάσεων που παρομοιάζουν την κισσοκήλη [108]., ενώ οι περιπτώσεις ενδο-ορχικής κισσοκήλης μπορούν να διευκρινισθούν με ακρίβεια [109].

Ρόλος της MRI στην αξιολόγηση του ορχικού παρεγγύματος σε ασθενείς με κισσοκήλη

Χρησιμοποιώντας τεχνικές διάχυσης ο Emad-Eldin et al παρατήρησαν πως οι όρχεις με κισσοκήλη παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με το μέσο συντελεστή διάχυσης (ADC values) και τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, υπογραμμίζοντας την MRI ως αξιόπιστο δείκτη ορχικής βλάβης στην ομάδα των ασθενών αυτό [110]. Επίσης σε μια μελέτη 31 ασθενών με κλινική κισσοκήλη, ο Cekic et al παρατήρησαν θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών ADC στο παρέγχυμα του βλαμμένου όρχεως και με δυσπερμία, και συγκεκριμένα μειωμένες τιμές συσχετιζόταν με διαταραχές της σπερματογένεσης, ειδικότερα τη συγκέντρωση αλλά και με τη μορφολογία [111]. Σε μια μελέτη 45 ασθενών που συγκρίθηκαν με μια ομάδα ελέγχου, ADC τιμές με τη χρήση ZOOMit DWI ήταν σημαντικά μειωμένες σε ασθενείς με κισσοκήλη σε σύγκριση με τους υγιείς άνδρες [112]. Στη σημαντική μελέτη του Karakas et al παρατηρήθηκε πως χαμηλές τιμές ADC πρέπει να αναμένονται όχι μόνο στον επηρεασμένο όρχι αλλά και αντιπλευρώς. Επίσης, αναφέρεται αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών ADC και της διαμέτρου των διατεταμένων φλεβών. Τελικά, οι

συγγραφείς περιέγραψαν την μελέτη ως σημαντικό δείκτη της ορχικής λειτουργίας και πιθανό δείκτη ίνωσης του παρεγχύματος [113].

Συζήτηση

Αν και η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στην αξιολόγηση της κισσοκήλης φαίνεται ελπιδοφόρα, μελλοντική έρευνα θα πρέπει να αποσαφηνίσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της μελέτης. Παρόμοιες τιμές ADC σε ασθενείς με κισσοκήλες έχουν παρατηρηθεί σε όρχεις που φέρουν υδροκήλες, ευρήματα που αντιστοιχούν σε πιθανή μηχανική συμπίεση. Εάν αυτές οι αλλαγές θα πρέπει να αποδοθούν σε υποκείμενες βλάβες των όρχεων είναι άγνωστο [114]. Δεύτερον, τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας και η συσχέτιση με τις παραμέτρους του σπέρματος σε άνδρες με κισσοκήλη φαίνεται ότι θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της γονιμότητάς τους. Ωστόσο, εάν αυτές οι αλλαγές αντιστοιχούν πραγματικά σε δυσλειτουργία των όρχεων όπως υποξία ή ίνωση είναι άγνωστο, καθώς δεν υπάρχει ιστοπαθολογική συσχέτιση με το παρέγχυμα των όρχεων [113]. Επιπλέον, φαίνεται ότι η ερμηνεία των εικόνων πρέπει να είναι εφαρμόζεται στην παρούσα ιατρική κατάσταση. Σε μια πειραματική μελέτη, ο Kangasniemi et al διαπίστωσαν ότι η επαγωγή ισχαιμίας στους όρχεις των αρουραίων μέσω απολίνωσης των αρτηριών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης έως και 20% [115]. Ομοίως, οι Maki et al παρατήρησαν ότι οι τιμές ADC στους αποδεδειγμένους, νεκρωμένους, συστραμμένους όρχεις μειώθηκαν σημαντικά έως και 25% σε σύγκριση με την αντίθετη, φυσιολογική πλευρά. Σε περιπτώσεις άλλων παθήσεων του οσχέου, όπως συστροφή της κύστης Morgagni ή επιδιδυμίτιδα, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των πλευρών [116]. Εάν οι επιδόσεις της μαγνητικής τομογραφίας και η ερμηνεία των ευρημάτων είναι χρήσιμες θα πρέπει να αποδειχθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική και ως προϊόν μελετών, ενώ θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη το κόστος της μεθόδου. Η μαγνητική τομογραφία δείχνει ένας τομέας μελλοντικής έρευνας των εξαιρετικά αντικειμενικών και τυποποιημένων χαρακτηριστικών της τεχνικής. Η μέτρηση του ADC μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του παρεγχύματος των όρχεων σε υπογόνιμους ασθενείς ή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί πριν την κισσοκηλεκτομή ως προγνωστικός παράγοντας της επίδρασης της θεραπείας στη λειτουργία των όρχεων με έναν τρόπο ανάλογο της χρήσης της έγχρωμης υπερηχογραφίας [17], [90].

B. Ο ρόλος της ελαστογραφίας

Η ανάγκη για βελτιστοποίηση των κριτηρίων θεραπείας σε ασθενείς με κισσοκήλη έχει εγείρει την ανάγκη αναζήτησης απεικονιστικών μεθόδων κατάλληλες για την αξιολόγηση της βαρύτητας της διαταραχής. Η Gray-scale και η συμβατική έγχρωμη υπερηχογραφία (Colour Doppler Ultrasonography) διευκολύνουν τη διάγνωση, ενώ συμβάλλουν εν μέρει στην αξιολόγηση της επίδρασης στη σπερματογένεση και στην αξιολόγηση του αποτελέσματος των θεραπειών, χρησιμοποιώντας παραμέτρους όπως τον τύπο παλινδρόμησης και την ροή των αγγείων [63], [76], [88]. Ωστόσο, νέες τεχνικές όπως η MRI και το πολυπαραμετρικό CDUS φαίνονται ελπιδοφόρες, καθώς μπορούν να αξιολογήσουν το βαθμό της ίνωσης των όρχεων, η οποία αντικατοπτρίζει σε μεγάλο βαθμό την πιθανή βλάβη που προκαλείται από την κισσοκήλη [101]. Η ελαστογραφία είναι μια υπερηχογραφική τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως στην ανδρική υπογονιμότητα και για τη διερεύνηση των παθολογιών του οσχέου αλλά και σε παθήσεις του προστάτη [117]–[119]. Υπάρχουν δύο βασικές τεχνικές ελαστογραφίας. Η strain elastography (SE) μετρά τη διαμήκη μετατόπιση του ιστού πριν και μετά τη συμπίεση, συνήθως με χειροκίνητο χειρισμό του χειριστή υπερήχων, παρέχοντας ένδειξη σχετικής σκληρότητας μιας περιοχής ενδιαφέροντος σε σύγκριση με το περιβάλλον της. Από την άλλη, στην ελαστογραφία κυμάτων διάτμησης (Shear Wave Elastography, SWE), τα κύματα διάτμησης παράγονται από την επαναλαμβανόμενη συμπίεση που παράγεται από τους υψηλής έντασης σφυγμούς από το μετατροπέα υπερήχων που επιτρέπει μια πιο ποσοτική εκτίμηση της σκληρότητας του ιστού [120]. Τα πρώιμα αποτελέσματα ελαστογραφίας σε ασθενείς με κισσοκήλες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ελαστικότητας των όρχεων και του βαθμού κισσοκήλης σε υπογόνιμους άνδρες με δυσπερμία [121].

Ορχική δυσκαμψία σε ασθενείς με κισσοκήλη και εν συγκρίσει με φυσιολογικούς όρχεις

Σε μια προοπτική μελέτη, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν μια ειδική τεχνική της ελαστογραφίας (acoustic radiation force impulse, ARFI) για να αξιολογήσουν την ακαμψία στους όρχεις που φέρουν κισσοκήλη σε oligospermικούς άνδρες με διάφορους βαθμούς κλινικής κισσοκήλης σε σύγκριση με τους νορμοσπερμικούς άνδρες κισσοκήλη. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι όλες οι συγκριτικές μετρήσεις ελαστογραφίας (άνω, μέση, κάτω πόλος και μέση ένδειξη) ήταν σημαντικά

χαμηλότερες στους όρχεις που φέρουν κισσοκήλη σε σύγκριση με τους αριστερούς όρχεις στην κανονική ομάδα [121].

Σε μια μελέτη που χρησιμοποιεί SWE, η σκληρότητα των όρχεων με κισσοκήλη βρέθηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη σε υπογόνιμους άνδρες με μονομερή κλινική ή υποκλινική κισσοκήλη και oligo-ασθενο-τερατοσπερμία (OAT) σε σύγκριση με γόνιμους άνδρες και φυσιολογικούς όρχεις [122]. Επίσης, ο Turna et al, συγκρίνοντας τους νορμοσπερμικούς, oligοσπερμικούς άνδρες με κισσοκήλη και φυσιολογικούς μάρτυρες, διαπίστωσαν ότι οι όρχεις με κισσοκήλη είχαν υψηλότερη σκληρότητα σε σύγκριση με τους αντίπλευρους φυσιολογικούς είτε οι ασθενείς ήταν νορμοσπερμικοί είτε oligοσπερμικοί. Ακόμα, οι όρχεις με κισσοκήλη ήταν σκληρότεροι σε σύγκριση με τους όρχεις των φυσιολογικών μαρτύρων ανεξάρτητα από την παρουσία oligοσπερμίας ή όχι. Από την άλλη πλευρά, δεν υπήρχε διαφορά στην ακαμψία μεταξύ των δεξιών και των αριστερών όρχεων των φυσιολογικών [123]. Υψηλότερες τιμές SWE σε όρχεις με κισσοκήλη σε σύγκριση με τις αντίθετες φυσιολογικές επιβεβαιώθηκαν επίσης σε πρόσφατη μελέτη, αλλά η κατάσταση γονιμότητας των συμμετεχόντων δεν καταγράφηκε [124]. Τέλος, μια πρόσφατη προοπτική μελέτη ανδρών με κισσοκήλη III βαθμού και επιδεινούμενες παραμέτρους σπερμοδιαγράμματος ανέφερε σημαντικά υψηλότερες τιμές SWE στους αριστερούς όρχεις που φέρουν κισσοκήλη σε σύγκριση με τη δεξιά πλευρά [125].

Χρησιμοποιώντας strain elastography, ο Salama et al αναφέρει σημαντική υψηλότερη αναλογία παραμόρφωσης και βαθμολογίες ελαστικότητας σε υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, ενώ σε μια διαφορετική μελέτη, η διάμεση τιμή των αναλογιών παραμόρφωσης του αριστερού όρχεως βρέθηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη στους oligοσπερμικούς άνδρες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [126], [127]. Σε μια άλλη μελέτη όμως, οι δυσπερμικοί άνδρες με κισσοκήλη είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές αναλογίας καταπόνησης σε σύγκριση με τους μάρτυρες [117]. Τέλος, σε άνδρες που αξιολογήθηκαν με SE για διάφορες παθολογίες του οσχέου, τα ελαστογράμματα μεταξύ των όρχεων που φέρουν κισσοκήλη και των φυσιολογικών μαρτύρων ήταν παρόμοια, ενώ οι αναλογίες καταπόνησης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές [128].

Συσχέτιση της σκληρότητας με παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος

Η μελέτη ορόσημο του Dede et al έδειξε ότι οι μετρήσεις ARFI σε ολιγοσπερμικούς άνδρες με κλινική κισσοκήλη παρουσιάζουν σημαντική αρνητική συσχέτιση με την FSH και η οποία μπορεί να αντικατοπτρίζει άμεσα την δυσλειτουργία των όρχεων [121]. Στην ίδια μελέτη, δεν υπήρχε συσχετισμός μεταξύ των παραμέτρων ελαστογραφίας και του σπέρματος. Χρησιμοποιώντας SE, μια μελέτη δεν έδειξε καμία συσχέτιση με FSH σε υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη (με δυσπερμία ή nozoospermia), αλλά παρουσίασε σημαντικές συσχετίσεις των τιμών της ελαστογραφίας με τον συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων και της μορφολογία του σπέρματος σε υπογόνιμους άνδρες με δυσπερμία (συμπεριλαμβανομένων των ανδρών με κισσοκήλη) [117]. Σε μια άλλη μελέτη, δεν βρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ των τιμών της SR στον βλαμμένο όρχι και των σπερματικών παραμέτρων, τιμών της τεστοστερόνης και του αριστερού όγκου [127]. Τέλος, οι Salama et al ανέφεραν ότι το SE και τα score ελαστικότητας έδειξαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τη μορφολογία του σπέρματος, ενώ επίσης η βαθμολογία ελαστικότητας έδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον όγκο των όρχεων [126].

Η χρήση της SWE έχει επίσης δείξει σημαντικές συσχετίσεις με παραμέτρους σπερματογένεσης. Σε 100 άνδρες με διάφορους βαθμούς δυσπερμίας (αζωοσπερμία, ολιγοσπερμία, μειωμένη κινητικότητα και συγκόλληση) και νορμοσπερμία συμπεριλαμβανομένων 36 ασθενών με κισσοκήλη, οι τιμές μέσης ταχύτητας κύματος διατμήσεων έδειξαν ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις με τον μέσο όγκο των όρχεων και τον αριθμό των σπερματοζωαρίων [129]. Ο Erdogan et al σημείωσε σημαντική διαφορά στον όγκο μεταξύ των όρχεων που φέρουν κισσοκήλη, των αντίπλευρων κανονικών όρχεων και αυτών των μαρτύρων, αλλά καμία συσχέτιση μεταξύ των ενδείξεων SWE και του όγκου των όρχεων. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι "ο όγκος των όρχεων δεν είναι μια αξιόπιστη παράμετρος για την αντανάκλαση του βαθμού παρεγχυματικής βλάβης", αν και απουσίαζε η ιστοπαθολογική συσχέτιση [124]. Τέλος, σε μια μελέτη που περιλάμβανε ολιγοσπερμικούς και νορμοσπερμικούς άνδρες με κισσοκήλη, ο όγκος των όρχεων ήταν επίσης χαμηλότερος στην πλευρά με κισσοκήλη σε σύγκριση με τους αντίστοιχους φυσιολογικούς (ανεξάρτητα από ολιγοσπερμία ή όχι), αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της δυσκαμψίας SWE και του όγκου των όρχεων [123].

Συσχέτιση της ακαμψίας με το βαθμό της κισσοκήλης

Ενώ ορισμένες μελέτες αναφέρουν σημαντική συσχέτιση της ελαστογραφίας με τους βαθμούς κισσοκήλης, άλλες δεν βρήκαν καμία αξία. Οι αποκλίσεις μπορεί να σχετίζονται με την τεχνική, το στάδιο ανάπτυξης της κισσοκήλης ή το σύστημα ταξινόμησης (κλινικό έναντι sonographic). Στη μελέτη του Dede et al, 30 υπογόνιμοι (ολιγοσπερμικοί) άνδρες με κλινική κισσοκήλη αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας ARFI ελαστογραφία. Οι συγγραφείς βρήκαν μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ελαστογραφίας και του βαθμού της κισσοκήλης, που στην πράξη σημαίνει ότι όταν αυξάνεται ο βαθμός, η ελαστικότητα μειώνεται [121]. Μια άλλη μελέτη με χρήση SE αξιολόγησε τη σχέση ελαστογραφίας και βαθμού κισσοκήλης. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων βαθμών της κισσοκήλης και των ελαστογραφικών παραμέτρων, ενώ ο βαθμός κισσοκήλης έδειξε σημαντική θετική συσχέτιση τόσο με την stiffness ratio όσο και με το elasticity ratio [126]. Από την άλλη, μια μελέτη δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ του υπερηχογραφικού βαθμού (κατά Sarteschi) και των SWE μετρήσεων σε 36 υπογόνιμους ασθενείς με 1-3 βαθμού κισσοκήλης [129]. Χρησιμοποιώντας την ίδια τεχνική, δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ κλινικού βαθμού και μετρήσεων SWE σε μια μελέτη 58 ανδρών με κισσοκήλες (29 νορμοσπεμικοί και 29 ολιγοσπερμικοί άνδρες) [123]. Τέλος, σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών, μια μελέτη δεν ανέφερε καμία συσχέτιση μεταξύ του βαθμού και των καταγραφών SE. Σε αυτή τη μελέτη, το δείγμα ήταν μάλλον μικρό, καθώς συμπεριλήφθηκαν 23 άνδρες με κισσοκήλη και θέματα γονιμότητας. έντεκα άνδρες είχαν φυσιολογική ανάλυση σπέρματος, ενώ 12 άνδρες ήταν δυσπερμικοί [117].

Ο ρόλος της ελαστογραφίας πριν και μετά την επεμβατική θεραπεία της κισσοκήλης

Δύο προοπτικές μελέτες έχουν αναφέρει τη χρησιμότητα της ελαστογραφίας σχετικά με την έκβαση μετά από χειρουργική επέμβαση. Η πρώτη μελέτη περιελάμβανε 48 άνδρες με μέση ηλικία 30 ετών, με ετερόπλευρη κλινική κισσοκήλη και μέση διάρκεια υπογονιμότητας τα 3 έτη. Χρησιμοποιώντας SWE, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι μια μέση τιμή 4,5 kPa προέβλεψε αποτελεσματικά τη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος μετά από μικροχειρουργική κισσοκηλεκτομή. Το προαναφερθέν κατώφλι έφερε ευαισθησία 86.4% και ειδικότητα 84.2%, ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική

αρνητική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη ακαμψίας και της βελτίωσης του αριθμού των σπερματοζωαρίων και της συνολικής κινητικότητας [130]. Μια δεύτερη μελέτη περιελάμβανε 82 άνδρες μέσης ηλικίας 27 ετών και κισσοκήλες 3^{ου} – 4ου βαθμού (σύμφωνα με το σύστημα Sarteschi) οι οποίοι είχαν σημαντική επιδείνωση στην ανάλυση του σπέρματος τους. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι ο αριστερός όγκος των όρχεων αυξήθηκε, ενώ οι τιμές SWE μειώθηκαν μετά από λαπαροσκοπική διαπεριτοναϊκή κισσοκηλεκτομή. Και οι δύο παράμετροι παρουσίασαν σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Επιπλέον, διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς των προ-εγχειρητικών και των μετεγχειρητικών τιμών SWE και του όγκου των όρχεων, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των μετεγχειρητικών τιμών SWE των αριστερών όρχεων και του ομόπλευρου όγκου των όρχεων και του αριθμού των σπερματοζωαρίων στους 3 μήνες [125].

Σύνοψη

Εάν η προγνωστική αξία της ελαστογραφίας είναι κλινικά αρκετά υψηλή ώστε να παραλείπει περιττές θεραπείες υποδεικνύοντας τους ασθενείς που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία, είναι άγνωστο, αφού μέχρι τώρα, οι ενδείξεις διόρθωσης υπαγορεύονται κυρίως από κλινικές παραμέτρους. Επιπλέον, η κισσοσεκεκτομή έχει αποδειχθεί οικονομικά αποτελεσματικά ακόμα και εάν πρόκειται να ακολουθηθούν τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή ακόμη και σε αζωοσπερμικούς ασθενείς [131]. Αυτό σημαίνει πως ακόμα και η ελαστογραφία υποδείξει δυσμενή αποτελέσματα, η απόφαση για μη παρέμβαση δεν μπορεί να θεωρείται η βέλτιστη και η κισσοκηλεκτομή πρέπει να θεωρείται υποψήφια ακόμη και σε ακραίες περιπτώσεις. Αξίζει να αναφερθεί πως στη μελέτη τους, οι Fuschi et al. ανέφεραν ότι η ιστοπαθολογική αναστροφή της βλάβης των όρχεων ακολούθησε τη βελτίωση στις μετρήσεις SWE που υποδηλώνουν ότι η ελαστογραφία μπορεί να αξιολογήσει αξιόπιστα τόσο την παρουσία όσο και την αντιστροφή της υποκείμενης αποκατάστασης της σπερματογένεσης. Αυτό μπορεί να διευρύνει τις νέες γνώσεις σε ανεξερεύνητα πεδία π.χ. σε αμφοτερόπλευρες υποκλινικές κισσοκήλες, όπου δεν υπάρχει κλινικό εργαλείο εκτός από βιοψία όρχεων για να βοηθήσει στην πρόγνωση των ανδρών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση [132]. Με παρόμοιο τρόπο, η ελαστογραφία θα μπορούσε να εντοπίσει σημεία υγιούς ιστού των όρχεων και να διευκολύνει την εξαγωγή ορχικού ιστού (TESE) στους άνδρες που πληρούν τις

ενδείξεις. Περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να επικεντρώνεται στην ιστοπαθολογική συσχέτιση των αναγνώσεων ελαστογραφίας και στην εφαρμογή τους στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο.

2.7 ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ ΡΟΛΟΣ

Το σύστημα ταξινόμησης των Dubin και Amelar διαιρεί την κατάσταση σε 3 μορφές σύμφωνα με τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης, χωρίς να περιλαμβάνει την αξιολόγηση των υποκλινικών μορφών [55]. Ένα σημαντικός αριθμός ανδρών φυσιολογικών και μη φέρει την υποκλινική μορφή της νόσου, δηλαδή μια μη εμφανή κλινικά διάταση των αγγείων βλάβη που διαγιγνώσκεται με υπερηχογράφημα, φλεβογραφία ή άλλες λεπτομέρειες [133]. Ενώ στην περίπτωση της κλινικής κίρσοκίλης, ο ρόλος της επεμβατικής θεραπείας είναι ισχυρά ενδεδειγμένος, βελτιώνοντας σημαντικά τις παραμέτρους του σπέρματος και αυξάνοντας τα ποσοστά εγκυμοσύνης [134], η χειρουργική αντιμετώπιση της υποκλινικής κίρσοκίλης προσφέρει μεν κάποια βελτίωση στην ποιότητα του σπέρματος, το συνολικό όφελος από τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι ακόμα αδιευκρίνιστο [135]. Είναι βέβαιο πως οι έως τώρα μελέτες δεν προσφέρουν αρκετά δεδομένα ώστε να προκύψουν επαρκή συμπεράσματα. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, η χειρουργική διόρθωση της κίρσοκίλης ενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από υπογονιμότητα και φέρουν την κλινική μορφή της διαταραχής, αλλά όχι σε ασθενείς με υποκλινική κίρσοκίλη [54].

Διαγνωστικά κριτήρια

Σύμφωνα με τις κλασική διδαχή, η διάγνωση μιας υποκλινικής κίρσοκίλης προϋποθέτει αρνητική φυσική εξέταση και διαπίστωση της διάτασης του κίρσοειδούς φλεβικού πλέγματος μέσω απεικονιστικών μεθόδων. Η φλεβογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση της κλινικής κίρσοκίλης και η χαρακτηριστική παλινδρόμηση του σκιαγραφικού μέχρι το επίπεδο του βουβωνικού πόρου θεωρείται ενδεικτική. Επίσης, η χρήση του Doppler velocimetry έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της παλινδρόμησης. Η θερμική ασυμμετρία μεταξύ των όρχεων μεγαλύτερη από 0,3 °C θεωρείται επίσης διαγνωστική επί απουσία κλινικών ευρημάτων [7]. Στη σύγχρονη εποχή, ο υπέρηχος θεωρείται ως το πιο εφαρμόσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκίλης. Η μέτρηση της διαμέτρου της φλέβας είναι η απλούστερη μέθοδος που χρησιμοποιείται, αν και το βέλτιστη κατώφλι ποικίλλει μεταξύ των μελετών, που κυμαίνονται από 2mm έως 3mm ή περισσότερο [57], [136]. Ομοίως, το ανώτατο όριο είναι επίσης αμφισβητήσιμο, αλλά οι σπερματικές φλέβες με διάμετρο μεγαλύτερη από 3,5 mm θεωρούνται πιθανότερο να είναι ψηλαφητές [60]. Ωστόσο, η μέτρηση του φλεβικού μεγέθους για τη διάκριση μεταξύ κλινικής ή

υποκλινικής κίρσοκλήλης είναι μάλλον αναξιόπιστη [59]. Παρά τη σημαντική συσχέτιση του φλεβικού μεγέθους στο υπερηχογράφημα με την κλινική διάγνωση [137], ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν ότι μπορεί να παρατηρηθεί επικάλυψη στη μέτρηση της διαμέτρου των φλεβών μεταξύ υποκλινικής κίρσοκλήλης και μη υψηλών κλινικών βαθμών [138], ενώ άλλοι συγγραφείς παρατήρησαν ότι το πραγματικό μέγεθος των υποκλινικών κίρσοκλήλων που μετρούνται κατά τη την επέμβαση μπορεί να είναι μεγαλύτερο από τις μορφές που έχουν προηγουμένως οριστεί ως χαμηλού βαθμού κλινική κίρσοκλήλη [139]. Η συσχέτιση με τον κλινικό βαθμό ίσως μπορεί να επιτευχθεί με την παρατήρηση της παλινδρόμησης σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης του Patil, ως υποκλινική κίρσοκλήλη ορίζεται ως οι μη φυσιολογικά διασταλμένες φλέβες που δεν παρουσιάζουν παλινδρόμηση μεγαλύτερη από 1 s στην εξέταση CDU [74]. Παρ' όλα αυτά το σύστημα αυτό πιθανώς υποεκτιμά την υποκλινική κίρσοκλήλη ως μια μορφή φυσιολογικής παλινδρόμησης. Άλλα συστήματα ταξινόμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση μιας υποκλινικής κίρσοκλήλης και να προσθέσουν πρόσθετες πληροφορίες, όπως το σύστημα βαθμολόγησης Chiou, το οποίο συνδυάζει μετρήσεις της διαμέτρου της φλέβας, του μεγέθους του δικτύου και της διάρκειας της παλινδρόμησης [76]. Η ταξινόμηση από τον Hirsch βασίζεται στην παρουσία παλινδρόμησης για τη διάγνωση και τη βαθμολόγηση, δίνοντας έμφαση στον αυθορμητισμό και τη διάρκεια της ροής [77] ενώ η διαστρωμάτωση των κίρσοκλήλων από τον Sarteschi σε πέντε βαθμούς αξιοποιεί την θέση και το τύπο της παλινδρόμησης, σε σχέση με τη στάση και τον χειρισμό Valsava [140].

Κλινική σημασία

Εξέλιξη σε κλινική κίρσοκλήλη

Η υπόθεση ότι η υποκλινική κίρσοκλήλη είναι ένα δυναμικό φαινόμενο έχει υποδειχθεί από ορισμένες μελέτες. Οι Zampieri και Dall'Agnoia παρατήρησαν ότι η υποκλινική κίρσοκλήλη εξελίχθηκε σε κλινική κίρσοκλήλη στο 36% και 25% νέων αθλητών και μη αθλητών, αντίστοιχα [8]. Σε μια άλλη μελέτη, ο Cervelione et al παρατήρησε ότι το 28% των παιδιών με υποκλινική κίρσοκλήλη ανέπτυξαν την κλινική μορφή σε παρακολούθηση 4 ετών, ενώ ένας υψηλότερος βαθμός παλινδρόμησης (Pattern II per Hirsch) παρατηρήθηκε συνηθέστερα σε αυτή την ομάδα [80]. Από επιδημιολογική άποψη, η αύξηση του επιπολασμού των κίρσοκλήλων από 14% σε αγόρια ηλικίας 15-19 ετών σε περισσότερο από 43% σε άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών πιθανώς εμπλέκει

τις υποκλινικές μορφές ως μια μεταβατική κατάσταση που τελικά εξελίχθηκε κατά τη διάρκεια των ετών. Οι λόγοι δεν είναι επακριβώς εξακριβωμένοι αλλά πιθανώς σχετίζονται με την ηλικία, και την πιθανή η σταδιακή ανικανότητα των βαλβίδων στις σπερματικές φλέβες [96].

Επίδραση στον ορχικό όγκο

Το ζήτημα της επίδρασης της κισσοκήλης στην ορχική ανάπτυξη είναι σημαντικό σε παιδιά και εφήβους ασθενείς με κισσοκήλη, αφού εξάλλου η ασυμμετρία των όρχεων θεωρείται η πιο κυρίαρχη ένδειξη για την κισσοκηλεκτομή σε αυτές τις ηλικίες, ως εναλλακτική μέτρηση της εξασθενημένης σπερματογένεσης και αντιπροσωπεύοντας τον κίνδυνο του υπογοναδισμού [141]. Σύμφωνα με τους Zampieri et al, οι υποκλινικές κισσοκήλες στα παιδιά ενέχουν τον κίνδυνο καθυστέρησης της ανάπτυξης του όρχεως πιθανώς μέσω της εξέλιξής τους στην κλινική μορφή, γεγονός που δεν μπορεί να προληφθεί με τη χρήση φλαβονοειδών [142]. Σε ενήλικες, οι Zini et al ανέφεραν ότι η παρουσία της αριστερής υποκλινικής κισσοκήλης συνοδεύτηκε από μειωμένο όγκο όρχεων και ασυμμετρία [72]. Άλλη μελέτη ανέφερε επίσης μειωμένο συνολικό όγκο όρχεων σε ασθενείς με την πάθηση, θέτοντάς τους ίσως σε κίνδυνο υπογονιμότητας [73]. Αντίθετα, ο Akcar et al παρατήρησαν ότι η παρουσία υποκλινικής μορφής δεν συνδεόταν με υποτροφία των όρχεων στην προσβεβλημένη πλευρά [95], ενώ ορισμένοι άλλοι συγγραφείς συμμερίζονται επίσης το ίδιο συμπέρασμα [137]. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, η υποκλινική κισσοκήλη, ούτε αριστερά ούτε δεξιά, ήταν ζωτικής σημασίας για τον προσδιορισμό των διαφορών μεγέθους μεταξύ των όρχεων [66].

Οξειδωτικό στρες και υποκλινική κισσοκήλη

Η θεωρία του οξειδωτικού στρες φαίνεται να είναι η επικρατέστερη υπόθεση σχετικά με το ρόλο της κισσοκήλης και την αρνητική της επίδραση στη σπερματογένεση. Η παρουσία κισσοκήλης συνδέεται με αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες στο σπέρμα υπογόνιμων ασθενών, ενώ η χειρουργική διόρθωση δρα, όχι μόνο θεραπευτικά μειώνοντας τον κατακερματισμό του DNA, αλλά και ως προληπτικό μέτρο κατά του προοδευτικού χαρακτήρα της νόσου [47], [143]. Σε περίπτωση υποκλινικής κισσοκήλης, αρκετές μελέτες σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο έχουν παρατηρήσει παρόμοια επίδραση στη βιολογία του σπέρματος. Αυξημένα επίπεδα βιοδεικτών οξειδωτικού στρες, όπως η μαλλονδιαλντεΐδη (MDA) και η 8-υδροξυδεοξυγουανοσίνη (8-OHdG) σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση του

ποσοστού κατακερματισμού του DNA, σημειώνονται σε ασθενείς με υποκλινικές κίρσοκήλες. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα συγκεκριμένων χημοκινών που σχετίζεται με φλεγμονή του ενδοθηλίου και την κινητικότητα σπέρματος έχει παρατηρηθεί σε υπογόνιμους ασθενείς με υποκλινική κίρσοκήλη [144]. Σύμφωνα με την ίδια ομάδα ερευνητών, η σημαντική μείωση της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC) συνοδευόμενη από χαμηλά επίπεδα λευκοσπερμίας αποτελεί το δυσμενές περιβάλλον που οδηγεί στην υπογονιμότητα [144]. Άλλοι ερευνητές έχουν επίσης παρατηρήσει αυξημένα επίπεδα 8-OHdG στο σπέρμα των ασθενών με υποκλινική κίρσοκήλη, ειδικά σε περιπτώσεις που συνυπάρχουν συγκεκριμένοι επιβλαβείς πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί ένζυμο 8-οξογουανίνη DNA N-γλυκοζυλάση (hOGG1), ένα ένζυμο που αφαιρεί ενεργά μόρια 8-OHdG. Στη συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών, οι χαμηλότεροι αριθμοί αντιγράφων του μιτοχονδριακού DNA στα σπερματοζώαρια (που συσχετίζονται άρρηκτα με την κινητικότητα) και η χαμηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα στο σπερματικό πλάσμα φαίνεται να συμβάλλουν στην υπογονιμότητα [145]. Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς με κλινική και υποκλινική κίρσοκήλη αναφέρεται ότι έχουν παρόμοια, χαμηλά επίπεδα ποιότητας DNA, αντανακλώντας ως αυξημένο δείκτη κατακερματισμού του DNA (DFI). Η χειρουργική διόρθωση της πάθησης δεν είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του DFI στην ομάδα της υποκλινικής κίρσοκήλης, το οποίο μπορεί να σχετίζεται με την τεχνική που ακολουθήθηκε (μη μικροχειρουργική τεχνική) [146]. Η ίδια ομάδα συγγραφέων έχει αναφέρει προηγουμένως υψηλά επίπεδα DFI σε ασθενείς με κλινική και υποκλινική κίρσοκήλη, αλλά οι κλινικές μορφές υπέφεραν σαφέστατα υψηλότερο ρυθμό κατακερματισμού του DNA [147]. Άλλοι συγγραφείς έχουν αναφέρει αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών που έχουν υποστεί αλλαγές λόγω οξειδωτικού στρες στην εσωτερική σπερματική φλέβα ασθενών με υποκλινική κίρσοκήλη, χωρίς σημαντική διαφορά από τις κλινικές μορφές. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών στο σπερματικό πλάσμα αυτών των ασθενών, αντανακλώντας χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα [148]. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν απορρίψει τη σύνδεση της υποκλινικής κίρσοκήλης με το οξειδωτικό στρες. Ο Koksai et al ανέφεραν ότι τα επίπεδα MDA στον ιστό των όρχεων σε υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη ήταν παρόμοια με εκείνα χωρίς κίρσοκήλες, ενώ οι προχωρημένοι κλινικοί βαθμοί, ειδικά οι κίρσοκήλες βαθμού 3 έφεραν τις σημαντικότερες αλλαγές [149]. Με παρόμοιο τρόπο, ο Yoon et al ανέφεραν ότι τα επίπεδα των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) στην εσωτερική σπερματική φλέβα σε ασθενείς με υποκλινική κίρσοκήλη δεν διέφεραν σημαντικά σε

σύγκριση με ασθενείς χωρίς κισσοκήλη, ενώ οι κλινικοί βαθμοί έφεραν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα [150]. Τέλος, οι Steger et al δεν έδειξαν διαφορές στο DFI και το MDA μεταξύ γόνιμων μαρτύρων και ασθενών με υποκλινική κισσοκήλη, χωρίς να παρατηρηθεί επιδείνωση σε παρακολούθηση 6 μηνών, αμφισβητώντας την αναγκαιότητα χειρουργικής επέμβασης σε αυτή την ομάδα ασθενών [151].

Επεμβατική θεραπεία υποκλινικής κισσοκήλης

Υπέρ της διόρθωσης

Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει την αποτελεσματικότητα της υποκλινικής κισσοκηλεκτομής στη βελτίωση της κατάστασης γονιμότητας και την αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης. Ο Marsman et al αναφέρει πως η χειρουργική θεραπεία υπογόνιμων ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη κατέδειξε ισότιμα ποσοστά εγκυμοσύνης με την κλινική κισσοκηλεκτομή (39,1% έναντι 42,5%, αντίστοιχα), αμφισβητώντας την ανάγκη διάκρισης της κλινικής από τις υποκλινικές μορφές [152]. Η χειρουργική θεραπεία θεωρήθηκε επίσης ως η καλύτερη διαχείριση από τους Seo et al, επιτυγχάνοντας πολύ υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης από τη φαρμακευτική αγωγή ή την παρατήρηση [153], ενώ οι Cantoro et al αναφέρουν επίσης ήσυχα ικανοποιητικά ποσοστά εγκυμοσύνης μετά τον εμβολισμό (56,3% έναντι 11,8% στην ομάδα παρατήρησης) [11]. Ο Pierik et al ανέφεραν μια σημαντική βελτίωση της κινητικότητας του σπέρματος σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε υποκλινική κισσοκηλεκτομή [136], ενώ ο Dhabuwala et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ευεργετική επίδραση στα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι εφάμιλλο της κλινικής κισσοκηλεκτομής ως εκ τούτου, οι συγγραφείς ανέφεραν τον κρίσιμο ρόλο του υπερήχου στη διάγνωση υποκλινικών μορφών σε υπογόνιμους άνδρες [154]. Τέλος, μικροχειρουργική διόρθωση των υποκλινικών μορφών μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τον συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων σε υπογόνιμους ασθενείς και να επιτρέψει στα ζευγάρια να ακολουθήσουν μια λιγότερο σύνθετη μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή ακόμη και να επιτύχουν φυσική εγκυμοσύνη [155].

Κατά της διόρθωσης

Από την άλλη, ο Yamamoto et al στην τυχαίοποιημένη μελέτη τους απέδειξαν ότι η χειρουργική επέμβαση στην υποκλινική κισσοκήλη δεν προσέφερε κανένα όφελος, αφού όσον αφορά το ποσοστό εγκυμοσύνης, αυτό ήταν χαμηλότερο από την απλή παρατήρηση (6,7% έναντι 10%) [12]. Ομοίως, ο Jarow et al αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα σχετικά με τις παραμέτρους του σπέρματος μετά από υποκλινική

κίρσοκηλεκτομή είναι απογοητευτικά, στο βαθμό που ίσος αριθμός ασθενών μπορεί να υποφέρει από επιδείνωση της κατάστασης γονιμότητας μετεγχειρητικά [156]. Επιπλέον, ο Unal et al αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα από τη χειρουργική επέμβαση σχετικά με τα ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν χαμηλά και οριακά καλύτερα σε σύγκριση με τη φαρμακευτική αγωγή [157]. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, ο Donkol et al αναφέρουν ότι οι ασθενείς με κλινική κίρσοκήλη και φυσιολογικό ορχικό όγκο έχαιραν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης έπειτα από κίρσοκηλεκτομή έναντι των ασθενών με υποκλινική μορφή και φυσιολογικό ορχικό όγκο επίσης (36,6% έναντι 16%, αντίστοιχα), με την πλειοψηφία των θετικών προγνωστικών παραγόντων να ανήκει στην ομάδα των κλινικών κίρσοκηλών [158].

Αντιμετώπιση υποκλινική κίρσοκήλης επί ετερόπλευρης κλινικής

Η υπόθεση ότι η κίρσοκήλη είναι μια αμφοτερόπλευρη οντότητα έχει προταθεί από διάφορους συγγραφείς. Εξάλλου, η συχνότητα εμφάνισης της αμφοτερόπλευρης κίρσοκήλης κυμαίνεται από 46% έως 78%, με την πλειονότητα της δεξιάς πλευράς να είναι υποκλινική, δηλαδή να διαγιγνώσκεται με υπερηχογράφημα ή άλλες απεικονιστικές μελέτες [31] με ο αντίκτυπος στη σπερματογένεση φαίνεται να είναι σημαντικός [159], [160]. Το μοτίβο της αριστερής κλινικής – συνυπάρχουσας δεξιάς υποκλινικής κίρσοκήλης φαίνεται να αποτελεί μια ξεχωριστή ομάδα, με τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν ιδιαίτερος ενθαρρυντικά όσον αφορά τη βελτίωση των παραμέτρων σπέρματος (σπερματοζωάρια, κινητικότητα και μορφολογία) και τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Το ποσοστό εγκυμοσύνης στη ομάδα που υπεβλήθη σε αμφοτερόπλευρη κίρσοκηλεκτομή ήταν 42,5% έναντι μόνο 26% στη ομάδα που μόνο η αριστερή πλευρά διορθώθηκε [161]. Τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν κοινός τόπος όλων των μελετών καθώς μια άλλη μελέτη κατέδειξε μεν ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη αμφοτερόπλευρη κίρσοκηλεκτομή, αλλά καμία σημαντική ανωτερότητα της αμφοτερόπλευρης διαδικασίας σε σύγκριση με την αριστερή, μονομερή κίρσοκηλεκτομή [162]. Συνολικά, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αμφοτερόπλευρη κίρσοκηλεκτομή συνοδεύεται από καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την προοδευτική κινητικότητα, τη μορφολογία και τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τη μονομερή κίρσοκηλεκτομή [163]. Αν και ο αριθμός των κλινικών

δοκιμών ήταν μικρός, η πιο αξιόπιστη απόφαση φαίνεται να είναι η δεξιά υποκλινική κίρσοκήλη να μην αφήνεται χωρίς θεραπεία.

Ρόλος της φαρμακευτικής θεραπείας

Η ομάδα των Zampieri et al δανειζόμενοι την ιδέα από τη διαχείριση άλλων καταστάσεων χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας, χορήγησαν βιοφλαβονοειδή σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποκλινική κίρσοκήλη, παρατηρώντας τελικά ότι η εξέλιξη της κλινικής κίρσοκήλης θα μπορούσε να παρεμποδιστεί σε κάποιο βαθμό, ενώ ορισμένες περιπτώσεις θα μπορούσαν ακόμη και να υποστρέψουν. Ωστόσο, τα βιοφλαβονοειδή δεν είχαν προστατευτική δράση κατά πρόληψη της υποτροφίας όρχεων και, ως εκ τούτου, η ανάγκη χειρουργικής διόρθωσης δεν μειώθηκε, [142]. Σε μια μελέτη του Unal et al, η χορήγηση κιτρικής κλομφαίνης σε υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη δεν αύξησε στατιστικά την πυκνότητα και την κινητικότητα του σπέρματος, ενώ το ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν χαμηλό. Έτσι, δεν θα μπορούσε να γίνει καμία σύσταση υπέρ της συντηρητικής μεταχείρισης [157]. Τέλος, οι Seo et al παρατήρησαν ότι η χορήγηση L-καρνιτίνης είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά υψηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης έναντι της ενεργού παρακολούθησης (34,5% έναντι 28,7%) σε υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος, ενώ η κίρσοκληκτομή βρέθηκε ανώτερη σε αυτούς τους ασθενείς επιτυγχάνοντας υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης [153].

Σύνοψη

Συνοψίζοντας, ο ρόλος της υποκλινικής κίρσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα είναι μάλλον θολός όσον αφορά τις αποκλίσεις που υπάρχουν μεταξύ των ερευνητών. Ωστόσο, ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η οντότητα συγκεντρώνει κλινική σημασία και δεν πρέπει να υποεκτιμάται. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε υπογόνιμους ασθενείς, είτε μονομερώς αριστερά είτε συνοδευόμενος μια αριστερή κλινική μορφή ως δεξιά υποκλινική κίρσοκήλη δείχνει πιθανή επίδραση στην παθογένεια της υπογονιμότητας. Δεύτερον, μελέτες δείχνουν ότι η υποκλινική κίρσοκήλη εμπλέκεται στην παθολογία του οξειδωτικού στρες, ένα σημαντικό φαινόμενο στην ανδρική υπογονιμότητα, γεγονός που μπορεί να διευρύνει έναν νέο τομέα έρευνας τόσο για την παθογένεια όσο και για πιθανές θεραπείες. Τρίτον, αν και τα συσσωρευτικά αποτελέσματα των μελετών δεν παρουσιάζουν κανένα όφελος για τα ποσοστά

εγκυμοσύνης σε περίπτωση διόρθωσης ετερόπλευρης υποκλινικής κίρσοκήλης, το όφελος της υποκλινικής κίρσοκηλεκτομής σε περίπτωση συνυπάρχουσας αριστερής κλινικής-δεξιάς υποκλινικής είναι σημαντικό. Κατά συνέπεια, η αξιολόγηση της αρσενικής υπογονιμότητας πρέπει να περιλαμβάνει την υποκλινική κίρσοκήλη, εφ' όσον ένας σημαντικός αριθμός ατόμων θα ωφεληθεί από τη διόρθωση.

2.8 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ενεργός παρακολούθηση παραμένει μια προσέγγιση επιλογής για την πλειοψηφία των εφήβων με κισσοκήλες μέχρι να υπάρχει χειρουργική ένδειξη (ορχική ασυμμετρία και επαπειλούμενη ατροφία). Παρά τους περιορισμούς όσον αφορά την υποτροφία των όρχεων και την υπερεκτίμηση του κινδύνου, οι κύριες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης παραμένει η ασυμμετρία μεγαλύτερη του 20% [164]. Ο πόνος είναι μια σπάνια ένδειξη χειρουργικής ή άλλης παρέμβασης, που αναφέρεται μόνο στο 2% έως 10% των ασθενών αλλά τα ποσοστά επιτυχίας είναι υψηλά και κυμαίνονται από 68% έως 88% των περιπτώσεων [165]. Η υπογονιμότητα αποτελεί την κυριότερη ένδειξη θεραπείας της κισσοκήλης που συγκεντρώνει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον και πεδίο έρευνας. Αν και υψηλού επιπέδου δεδομένα φέρονται αλληλοσυγκρουόμενα, η διόρθωση της κισσοκήλης συστήνεται από τους περισσότερους διεθνείς οργανισμούς. Η κισσοκηλεκτομή επίσης έχει προταθεί για την αντιμετώπιση της πρόωρης εκσπερμάτισης, αν και η σημαντική πιθανότητα αποτυχίας πρέπει να συζητείται με τον ασθενή και αυτός να είναι ενήμερος για την ανάγκη συμπληρωματικών θεραπειών [166]. Επίσης, ο αμφοτερόπλευρος εμβολισμός των σπερματικών φλεβών έχει προταθεί ως μέσο αντιμετώπισης της υπερπλασίας του προστάτη. Η επικοινωνία των κισσοειδών πλεγμάτων με το περιπροστατικό πλέγμα φαίνεται να μεταφέρει σημαντικά επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης στον προστάτη αδένα και να οδηγεί στην υπερτροφία αυτού. Η επιτυχής αποκοπή της μεταβολικής αυτής οδού οδηγεί στην μείωση του αδένα του προστάτη και τελικά στην επίλυση των δυσουρικών ενοχλημάτων [167]. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στην υπογονιμότητα που αποτελεί την κυριότερη ένδειξη θεραπευτικής παρέμβασης και στο ρόλο της προφυλακτικής κισσοκηλεκτομής στους εφήβους, αφού είναι σχετική με την κατάσταση γονιμότητάς τους στο μέλλον.

Υπογονιμότητα

Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία (European Association of Urology, EAU) καταγράφει την κισσοκήλη ως πιθανή αιτία ανδρική υπογονιμότητας, αποτυχία της ανάπτυξης του βλαμμένου όρχεως, αιτία συμπτωμάτων πόνου και δυσφορίας και πιθανή αιτία υπογοναδισμού [168]. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την αντρική γονιμότητα αναφέρουν ότι η θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε

άνδρες με κλινική κισσοκήλη, ολιγοσπερμία και κατά τ' άλλα ανεξήγητη υπογονιμότητα, ή σε εφήβους ασθενείς με κλινικά σημαντική κισσοκήλη και προοδευτική αποτυχία της ανάπτυξης των όρχεων [169]. Η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία (American Urological Association, AUA) και η Αμερικανική Εταιρεία για την Αναπαραγωγική Ιατρική (American Society of Reproductive Medicine, ASRM) επίσης υποστηρίζουν ότι η θεραπεία των κισσοκηλών στους ασθενείς που προσπαθούν να συλλάβουν πρέπει να συζητείται όταν πληρούνται τα εξής τέσσερα κριτήρια: η κισσοκήλη είναι κλινική, το ζεύγος έχει δεδομένη αδυναμία σύλληψης, ο θηλυκός παράγοντας έχει αποκλεισθεί ή διορθωθεί, ο άνδρας φέρει παθολογικό σπερμοδιάγραμμα ή άλλες διαταραχές λειτουργίας σπέρματος. Για ενήλικες ασθενείς με κλινική κισσοκήλη και μη φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος, αλλά οι οποίοι δεν επιχειρούν ενεργά τη σύλληψη, η θεραπεία μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει επιθυμία για γονιμότητα στο μέλλον. [170]. Από την άλλη, σύμφωνα με το εθνικό συμβούλιο της Βρετανίας (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) η χειρουργική αντιμετώπιση δεν θα πρέπει να προσφέρεται ως μέρος της αντιμετώπισης της υπογονιμότητας αφού η επέμβαση «δεν βελτιώνει τα ποσοστά εγκυμοσύνης» [131]. Επίσης, η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Ανδρολογίας (European Academy of Andrology, EAA) συστήνει πως για υπογόνιμους άνδρες με ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία η χειρουργική θεραπεία της κλινική κισσοκήλης πρέπει να συζητείται με το υπογόνιμο ζεύγος, ενώ η θεραπεία συστήνεται σε άνδρες με κλινική κισσοκήλη και επιδεινούμενες παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος [171]. Παρ' όλα αυτά, οι ενδείξεις της κισσοκηλεκτομής φαίνεται να αφορούν και επιλεγμένες περιπτώσεις. Διεθνή πάνελ ειδικών συστήνουν επίσης η κισσοκηλεκτομή να πραγματοποιείται και σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη και μη αποφρακτική αζωοσπερμία, άνδρες που πρόκειται να ακολουθήσουν υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και σε αυτούς που έχουν προηγουμένως αποτυχημένες απόπειρες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Προφυλακτική κισσοκηλεκτομή

Η "catch-up" ανάπτυξη, που ορίζεται ως η ομαλοποίηση του αριστερού έως δεξιού μεγέθους των όρχεων, εμφανίζεται στο 32% έως 83% των ασθενών μετά τη διόρθωση της κισσοκήλης και στο 55% έως 70% των αγοριών [68], [172]. Η υπόθεση πως η μετεγχειρητική ανάκαμψη της ορχικής υποτροφίας αντανάκλα βελτιωμένη ορχική λειτουργία αμφισβητείται από παρατηρήσεις πως η διαφορά της ορχικής ανάπτυξης

έχει παρατηρηθεί να εξαλείφεται αυθόρμητα σε μη χειρουργημένους ασθενείς [173]. Αντίθετα, η υπό προϋποθέσεις επιδείνωση ή ανάπτυξη σημαντικής υποτροφίας έως και στο 30% των αγοριών με την πάροδο του χρόνου αποτελεί πειστικό επιχείρημα κατά της παρακολούθησης [67]. Επίσης, η υποτιθέμενη αύξηση του όγκου των όρχεων που αποδίδεται αποκλειστικά στην απολίνωση των λεμφικών αγγείων έχει απορριφθεί και σήμερα θεωρείται ότι η κίρσοκηλεκτομή οδηγεί σε πραγματική αύξηση του όγκου των όρχεων [174]. Παρ' όλα αυτά, μετεγχειρητική μέτρηση της αύξησης του μεγέθους (>10% διαφορά μεγέθους σε σχέση με το δεξί όρχι) ίσως να αποδίδεται σε μη λεμφικές-φειδωλές διαδικασίες ή σε μια επίδραση αναπήδησης στη σπερματογένεση στον προσβεβλημένο όρχι [175].

2.9 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

A. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Η κίρσοκηλεκτομή είναι μακράν η συνηθέστερη επέμβαση για τη θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας, αφού παρατηρείται στο 35% των ανδρών με πρωτοπαθή και στο 75% έως 81% των ανδρών με δευτεροπαθή υπογονιμότητα [176]. Επίσης, η κίρσοκήλη σχετίζεται με προοδευτική της λειτουργίας των όρχεων που τελικά οδηγεί σε υπογοναδισμό. Η διόρθωσή της θα σταματήσει την περαιτέρω βλάβη στη λειτουργία των όρχεων και σε ένα μεγάλο ποσοστό των ανδρών θα οδηγήσει σε βελτιωμένη σπερματογένεση, καθώς και ενισχυμένη λειτουργία των κυττάρων Leydig [177], [178]. Ο δυνητικά σημαντικός ρόλος στη θεραπεία αλλά και πρόληψη της υπογονιμότητας και υπογοναδισμού επιτάσσει επεμβατικές τεχνικές που μεγιστοποιούν την αποτελεσματικότητα, ενώ ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο επιπλοκών και υποτροπής.

Οσχεϊκή προσπέλαση

Οι πρώτες καταγεγραμμένες προσπάθειες αποκατάστασης της κίρσοκήλης χρονολογούνται από την αρχαιότητα και περιλάμβαναν εξωτερική σύσφιξη του οσχέου δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των διευρυμένων φλεβών. Στις αρχές της δεκαετίας του 1900 χρησιμοποιήθηκε μια ανοικτή προσέγγιση του οσχέου, που περιελάμβανε τη μαζική απολίνωση του πλέγματος των φλεβών. Στο επίπεδο του όσχεου, ωστόσο, το κίρσοειδές πλέγμα των φλεβών είναι σε στενή γειτνίαση με την περικαλυμμένη αρτηρία των όρχεων. Ως εκ τούτου, οι επεμβάσεις του όσχεου πρέπει να αποφεύγονται επειδή η βλάβη στην αρτηριακή παροχή του όρχεως συχνά οδηγεί σε ατροφία των όρχεων και περαιτέρω εξασθένηση της σπερματογένεσης και της γονιμότητας.

Λαπαροσκοπική Κίρσοκηλεκτομή

Η λαπαροσκοπική διόρθωση της κίρσοκήλης προσομοιάζει στενά την οπισθοπεριτοναϊκή επέμβαση που περιγράφηκε από τον Palomo το 1934. Τα τελευταία χρόνια, η επέμβαση χαρακτηρίζεται από ελάχιστη επεμβατικότητα (Laparoscopic single site, LESS) προσφέροντας πολύ καλά κοσμητικά αποτελέσματα και ελάχιστο μετεγχειρητικό πόνο [179].

Πολλοί χειρουργοί αξιοποιούν την διαπεριτοναϊκή προσπέλαση ενώ λίγες αναφορές περιγράφουν την επιτυχή απολίνωση της κισσοκήλης μέσω της εξωπεριτοναϊκής λαπαροσκοπικής προσπέλασης [180]. Η κατάλληλη θέση των τροκάρ επιτρέπει την διόρθωση της αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης, εάν αυτή ενδείκνυται. Εάν η ορχική αρτηρία αναγνωριστεί, αυτή πρέπει να διατηρείται και η χρήση της διαθερμίας πρέπει να περιορίζεται λόγω επαπειλούμενης θερμικής βλάβης στο αγγείο. Η χρήση της παπαβερίνης πλάι των αγγείων θα βοηθήσει στην διαστολή της αρτηρίας, οδηγώντας σε σφυγμό αυτής και εύκολη αναγνώρισή της. Η διεγχειρητική χρήση του doppler επίσης βοηθάει. Η αρτηριακή διατήρηση δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση. Η παράπλευρη αρτηριακή παροχή από την κρεμαστήρια αρτηρία και από την αρτηρία του πόρου δεν τραυματίζονται από την λαπαροσκοπική προσπέλαση και είναι συνήθως αρκετές για να εξασφαλίσουν την βιωσιμότητα του όρχι [181].

Ο χειρουργικός χρόνος ποικίλει εξαρτώμενος από την έκταση της επέμβασης (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη), την απόφαση να διατηρηθεί η αρτηρία ή όχι και την λαπαροσκοπική εμπειρία. Σε σύγκριση με την ανοικτή οπισθοπεριτοναϊκή απολίνωση παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τις επιπλοκές αλλά πλεονεκτήματα όσον αφορά τον πόνο και τον χρόνο ανάρρωσης [182].

Πιθανές επιπλοκές αποτελούν το αιμάτωμα, η ανάγκη μετατροπής σε ανοικτό χειρουργείο, η λοίμωξη, η ορχική ατροφία και η αποτυχία διόρθωσης της κισσοκήλης. Λόγω της απολίνωσης μόνο της έσω σπερματικής φλέβας σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμένουσα κισσοκήλη (οσχεοδυνία, υπογονιμότητα) μπορεί να συνεχιστούν [183].

Μικροχειρουργική κισσοκηλεκτομή

Η υποβουβωνική κισσοκηλεκτομή είναι σήμερα η πιο δημοφιλής, αποτελεσματική και ασφαλής επεμβατική μέθοδος για τη χειρουργική αντιμετώπιση των κισσοκήλων [184]. Έχει το πλεονέκτημα του ευκολότερου προσδιορισμού των δομών του σπερματικού τόνου, όπως την αναγνώριση της αρτηρίας και των λεμφαγγείων και την αποφυγή επιπλοκών. Επιπλέον η προσπέλαση παρέχει εξασφαλίζει την πρόσβαση στην έξω σπερματική φλέβα καθώς και στη φλέβα του πόρου, οι οποίες ευθύνονται για τις υποτροπές στις περιπτώσεις των υψηλών απολινώσεων [185]. Τέλος, η βουβωνική ή η

βουβωνική προσέγγιση επιτρέπει την πρόσβαση στους όρχεις για βιοψία των όρχεων και την διενέργεια TESE.

Το πλεονέκτημα της υποβουβωνικής έναντι της βουβωνικής αφορά την μη ανάγκη διάνοιξης της έξω λοξού περιτονίας . Παρ' όλα αυτά, ειδικές ενδείξεις μπορεί να προωθούν την επιλογή της μιας τεχνικής έναντι της άλλης. Επίσης, στο υποβουβωνικό επίπεδο αναγνωρίζονται πολλές περισσότερες φλέβες, οι οποίες περιελίσσονται γύρω από την ορχική αρτηρία, καθιστώντας δύσκολη την αναγνώριση αυτής. Ενδείξεις βουβωνικής προσπέλασης αποτελούν η προ-εφηβική ηλικία, ο μονήρης όρχις, ο στενός και χαμηλός βουβωνικός δακτύλιος, υψηλά ευρισκόμενος όρχις και η μικρή εμπειρία του χειρουργού. Από την άλλη μεριά, η υπο-βουβωνική τομή προκρίνεται σε προηγούμενη βουβωνική επέμβαση, παχυσαρκία, χαλαρό βουβωνικό δακτύλιο, υψηλή θέση βουβωνικού δακτυλίου, μακρύ τόνου με χαμηλή θέση του όρχεως και υψηλή εμπειρία του χειρουργού με τη μικροχειρουργική τεχνική [186].

Οι επιπλοκές της κισσοκηλεκτομής αποτελούν η υδροκήλη, με συχνότητα που φτάνει το 33% σε αναφορές, αλλά η μέση συχνότητα δεν ξεπερνά το 7%. Η επιπλοκή της υδροκήλης έχει σημασία στους υπογόνιμους άνδρες, διότι η ανάπτυξη της υδροκήλης θα ανεβάζει τη θερμοκρασία στον όρχι, ακυρώνοντας το θετικό αποτέλεσμα της κισσοκηλεκτομής. Η ατροφία του όρχεως ως αποτέλεσμα τραυματισμού της ορχικής αρτηρίας θεωρητικά μειώνεται σημαντικά με τη χρήση του μικροσκοπίου. Σε εφήβους και παιδιά ίσως δεν συνοδεύεται με τον ίδιο κίνδυνο ατροφίας, αφού η θεωρητική επαναγγείωση και υπερτροφία της αρτηρίας του πόρου και του κρεμαστήρα μπορούν «σώσουν» τη βιωσιμότητα του όρχεως [187].

Τέλος, η θετική επίδραση της κισσοκήλης στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος φαίνεται να αφορά την πλειοψηφία των περιπτώσεων, ενώ τα ποσοστά εγκυμοσύνης αυξάνονται σημαντικά (έως 60%) ακόμα και χωρίς αύξηση των παραμέτρων. Επίσης, το όφελος της κισσοκηλεκτομής είναι έκδηλο ακόμα και σε άνδρες με βαριές διαταραχές [188]. Η βαρύτητα της κισσοκήλης φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό της αλλαγής, αφού άνδρες με «βαριά» κισσοκήλη φαίνεται να απολαμβάνουν τις μεγαλύτερες βελτιώσεις. Η νεαρή ηλικία επίσης συνηγορεί για ταχύτερη και καλύτερη ομαλοποίηση των παραμέτρων του σπέρματος έναντι της προχωρημένης ηλικίας [139].

Σκληροθεραπεία / εμβολισμός

Το θεωρητικό πλεονέκτημα της ακτινολογικής επεμβατικής θεραπείας είναι η αναγνώριση του συνόλου του αγγειακού δικτύου και ιδιαιτέρως των παραπλεύρων αγγείων που ευθύνονται για τις υποτροπές [189]. Για αυτό το λόγο, η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επέμβαση σωτηρίας σε περίπτωση υποτροπής. Επίσης, είναι χαρακτηριστικό πως ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμβολισμό είχαν αυξημένο ποσοστό επιτυχίας, μικρότερο ποσοστό επιπλοκών και υποτροπής και μικρότερη διαμονή στο νοσοκομείο σε σχέση με τους ασθενείς που υπεβλήθησαν με υψηλή λαπαροσκοπική προσπέλαση [190]. Ακόμα, ο εμβολισμός φαίνεται πως διαθέτει αποδοτική σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται για οσχεοδυνία αποδιδόμενη στην κίρσοκήλη [191]. Τέλος, σε σύγκριση με την υποβουβωνική κίρσοκηλεκτομή, μετα-αναλυτικά δεδομένα έχουν δείξει πως ο διαδερμικός εμβολισμός φαίνεται να είναι μια ισοδύναμη εναλλακτική λύση στην υπο-βουβωνική μικροσκοπική απολίνωση όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος, το ποσοστό εγκυμοσύνης και τη συνολική ικανοποίηση με ένα μικρό πλεονέκτημα στη μετεγχειρητική νοσηρότητα [192].

Η πρόσβαση μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω της ανιούσα ή της κατιούσας οδού. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου έγκεινται στην ελάχιστη επεμβατικότητα της μεθόδου, αφού μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό τοπική αναισθησία. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν τα χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας, την έκθεση στην ακτινοβολία και την αδυναμία περαίωσης της πράξης λόγω περιορισμών του αγγειακού δικτύου. Στην περίπτωση της κατιούσα προσέγγισης, η είσοδος μέσω της σφαγίτιδας ή της μηριαίας φλέβας χωρίς διαφορά στην αποτελεσματικότητα ή τις επιπλοκές [193].

B. ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

α. L-Carnitine και ο ρόλος της στην αντιμετώπιση της κίρσοκίλης

Στη σύγχρονη εποχή, η έρευνα όσον αφορά την παθογένεση της κίρσοκίλης επικεντρώνεται στο ρόλο του οξειδωτικού στρες με αποτέλεσμα τη μειωμένη σπερματογένεση. Ως συνέπεια, η ενδεδειγμένη μελέτη της παθοφυσιολογίας ανοίγει νέους ορίζοντες στην θεραπεία της πάθησης [194], [195]. Αντιοξειδωτικές θεραπείες είναι ήδη καθιερωμένες στην ιδιοπαθή υπογονιμότητα και την oligoασθενοτερατοσπερμία (OAT), αν και οι βέλτιστοι παράγοντες, η διάρκεια και τα σχήματα θεραπείας δεν είναι καθορισμένα [196]. Μεταξύ των παραγόντων που έχουν διερευνηθεί, η L-καρνιτίνη (LC) έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη βελτίωση του οξειδωτικού στρες, βελτιώνοντας τις παραμέτρους του σπέρματος σε υπογόνιμους ασθενείς. Επιπλέον, το μόριο κατέχει σημαντικό φυσιολογικό ρόλο και η μέτρηση της σπερματικής L-καρνιτίνης χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για την αξιολόγηση της επιδιδυμικής λειτουργίας σε ασθενείς με διάφορα θέματα γονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της κίρσοκίλης [197], [198]. Επίσης, παρατηρείται θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της σπερματικής καρνιτίνης και αρκετών παραμέτρων του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένης της κινητικότητας, της συγκέντρωσης και της ποιότητας του DNA, παρατηρήσεις που έχουν επιβεβαιωθεί και σε ασθενείς με κίρσοκίλη [199]. Όλα τα παραπάνω καθιστούν την L-καρνιτίνη ως ισχυρό βιοδείκτη κατά την αξιολόγηση ασθενών με κίρσοκίλη αλλά ως πιθανό στόχο στη θεραπεία.

Αποτελεσματικότητα της L-καρνιτίνης σε υπογόνιμους ασθενείς με κίρσοκίλη ως μοναδική θεραπεία

Το όφελος της χορήγησης καρνιτίνης σε παραμέτρους σπέρματος στείρων ασθενών με oligoασθενοτερατοσπερμία που προκαλείται από κίρσοκίλη (OAT) μελετήθηκε από τους Cavalline et al. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: η ομάδα 1 έλαβε placebo, η ομάδα 2 έλαβε από το στόματος L-καρνιτίνη (1 g/ d) και υπόθετο εικονικού φαρμάκου και η ομάδα 3 έλαβε από το στόματος L-καρνιτίνη και υπόθετο cinnoxicam 30 mg κάθε 4 ημέρες, για συνολική διάρκεια 6 μηνών. Η κίρσοκίλη βαθμολογήθηκε ανάλογα με τη σοβαρότητα της φλεβικής παλινδρόμησης σε 5 βαθμούς, με βαθμούς 1-2 που αντιστοιχούν στην υποκλινική κίρσοκίλη και βαθμούς 3-5 που αντιστοιχούν

στους κλινικούς βαθμούς I, II και III αντίστοιχα [200]. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η ομάδα 3 παρουσίασε σημαντική αύξηση στις παραμέτρους του σπέρματος σε 3 και 6 μήνες σε σύγκριση με άλλες ομάδες σε ασθενείς με κισσοκήλη έως 4^{ου} βαθμού, ενώ καμία θεραπεία δεν έκανε καμία διαφορά στις κισσοκήλες 5^{ου} βαθμού. Έτσι, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός L-καρνιτίνης και cinnoxican αποδείχθηκε αξιόπιστη θεραπεία για τις χαμηλής ποιότητας κισσοκήλες όσον αφορά τις παραμέτρους του σπέρματος, αλλά δεν ήταν αποτελεσματικός για τους υψηλούς βαθμούς. Ειδικότερα, τα ποσοστά εγκυμοσύνης αυξήθηκαν επίσης στην ομάδα 3, αλλά δεν υπήρξε κανένα ειδικό σχόλιο σχετικά με τη συνεισφορά βαθμού κισσοκήλης [200].

Απόδοση της L-καρνιτίνης σε σύγκριση με την κισσοκηλεκτομή

Σε μία μελέτη, ο Sofimajidpour et al διαχώρισαν 62 ασθενείς με μέση ηλικία 29 ετών και μέση διάρκεια υπογονιμότητας 3 ετών με κλινική κισσοκήλη βαθμού > II σε δύο [201][201][201][201][201][201][201][201]ομάδες. Τριάντα-ένας ασθενής έλαβαν από το στόμα δόση 250 mg LC τέσσερις φορές την ημέρα για έξι μήνες και 31 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κισσοκηλεκτομή. Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των σπερματοζωαρίων, της κινητικότητας, της μορφολογίας και του όγκου του σπέρματος, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων [201]. Οι ομάδες διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τον κλινικό βαθμό (το 87, 1% των συμμετεχόντων στη φαρμακευτική ομάδα είχαν κισσοκήλες βαθμού II σε σύγκριση με το 25, 8% των ασθενών στην ομάδα χειρουργικής επέμβασης). Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι το συμπλήρωμα L-καρνιτίνης μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση στη χειρουργική επέμβαση σε υπογόνιμους ασθενείς με κισσοκήλη βαθμού II όσον αφορά τις παραμέτρους του σπέρματος [201]. Σε μια άλλη μελέτη 143 υπογόνιμων ασθενών με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη, οι συγγραφείς διέθεσαν τους συμμετέχοντες σε 3 ομάδες ανάλογα με την προτίμησή τους: μια ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με μικροχειρουργική κισσοκηλεκτομή, μια ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με 3 g L-καρνιτίνης από το στόμα για τουλάχιστον 6 μήνες και μια ομάδα παρατήρησης [153]. Η επέμβαση αύξησε σημαντικά τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, ενώ το ποσοστό εγκυμοσύνης αυξήθηκε στο 60%. Στην ομάδα της L-καρνιτίνης το ποσοστό

εγκυμοσύνης ήταν 34,5% στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από την ομάδα παρατήρησης (18,7%) [153].

Απόδοση της L-καρνιτίνης ως επικουρική θεραπεία στην κισσοκηλεκτομή

Ο Roummand et al τυχαιοποίησε 100 υπογόνιμους άνδρες με κλινική και υποκλινική κισσοκήλη και δυσπερμία σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα υποβλήθηκε σε κισσοκηλεκτομή μόνο ενώ οι ασθενείς στη δεύτερη ομάδα έλαβαν επικουρικά L-καρνιτίνη 750 mg από το στόμα την ημέρα για 6 μήνες μετά το χειρουργείο [202]. Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν κανένα όφελος από την επικουρική χορήγηση του παράγοντα, καθώς ούτε η βελτίωση της παραμέτρου του σπέρματος ούτε η μείωση της βλάβης του DNA διέφεραν σημαντικά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα μόνο της χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, η τάση της βελτίωσης της μορφολογίας και της κινητικότητας ήταν καλύτερη στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας [202].

Σύνοψη

Η επιδιδυμίδα θεωρείται η κύρια προσφορά καρνιτίνης στο σπέρμα, παρέχοντας περίπου το 95% του συνολικού ποσού και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η σπερματική καρνιτίνη έχει προταθεί ως δείκτης για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας του οργάνου [203], [204]. Επίσης, λειτουργεί ως συμπαράγοντας για τη μιτοχονδριακή μεταφορά και τον επακόλουθο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και των φωσφολιπιδίων που χρησιμοποιούνται από τα επιδιδυμικά σπερματοζωάρια ως σημαντική πηγή ενέργειας [205]. Θετική συσχέτιση μεταξύ της σπερματικής συνολικής καρνιτίνης στο πλάσμα με τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων και τη μορφολογία, ευρήματα που υποδηλώνουν ότι ο προσδιορισμός των σπερματικών επιπέδων καρνιτίνης μπορεί να είναι μια χρήσιμη δοκιμή για την αξιολόγηση της ανδρικής γονιμότητας [206], [207]. Τα ανωτέρα δεδομένα αποκτούν ιδιαίτερη σημασία καθώς επίσης έχει αποδειχθεί ότι η κισσοκήλη επηρεάζει τη λειτουργία των βοηθητικών αδένων, συμπεριλαμβανομένης της επιδιδυμίδας που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ποιότητα σπέρματος [208]. Τέτοιες παρατηρήσεις συμφωνούν με πειραματικά στοιχεία που δείχνουν ότι η επαγωγή της κισσοκήλης προκαλεί δυσλειτουργία στο επιδιδυμικό μικροπεριβάλλον με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα επιδιδυμικής καρνιτίνης και επακόλουθη υποξία, αυξημένη απόπτωση και πιθανή

επακόλουθη υπογονιμότητα [209]. Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση της κισσοκληκτομής στην επιδιδυμική λειτουργία αντικατοπτρίζεται ως αύξηση των πρωτεϊνών ειδικά για την επιδιδυμίδα, όπως η α-γλυκοσιδάση μαζί με τη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος [210]. Ένα ενδιαφέρον σημείο είναι ότι η σπερματική L-καρνιτίνη έχει αναφερθεί ότι μειώνεται σε υπογόνιμους ασθενείς με χαμηλού βαθμού κισσοκήλη και φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος. Φαίνεται πως οι κισσοκήλες μπορεί να επηρεάσουν την επιδιδυμική λειτουργία και να προκαλέσουν υπογονιμότητα ακόμη και αν αυτό δεν είναι προφανές στο συμβατικό σπερμοδιάγραμμα, ενώ η L-καρνιτίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί τον έλεγχο αυτής της πιθανότητας [211]. Από τα παραπάνω, φαίνεται ότι οι ασθενείς με χαμηλής ποιότητας κισσοκήλες μπορούν να αποκομίσουν όφελος από τη χορήγησή της σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, αλλά μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν την επίδραση της συντηρητικής θεραπείας στα ποσοστά εγκυμοσύνης, ειδικά σε σχέση με τους κλινικούς βαθμούς. Όσον αφορά το ρόλο της επικουρικής καρνιτίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κισσοκληκτομή, από τα αποτελέσματα μιας μελέτης υπήρξε μια θετική τάση υπέρ της επικουρικής θεραπείας για την κινητικότητα και τη μορφολογία. Αν και αυτός ο τομέας είναι ακόμα ανεξερεύνητος, μια προσπάθεια να ενδυναμωθεί η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να είναι επωφέλης για ορισμένους ασθενείς. Μια συνδυασμένη προσέγγιση θα μπορούσε να οδηγήσει σε λιγότερο απαιτητικές, και ίσως λιγότερο δαπανηρές, τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως φαίνεται να επιτυγχάνει η κισσοκληκτομή τόσο σε κλινικές όσο και σε υποκλινικές μορφές [155].

β. Ρόλος των βιταμινών στην αντιμετώπιση της κισσοκήλης

Η παρεμβατική θεραπεία (χειρουργείο / εμβολισμός) θεωρείται ως ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης της κισσοκήλης δεδομένου ότι παρέχει τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας από την άποψη της βελτίωσης της δυσπερμία και των ποσοστών εγκυμοσύνης και στην πρωτοπαθή και στην δευτεροπαθή υπογονιμότητα [212]–[214]. Στη σύγχρονη εποχή όμως, προστιθέμενη γνώση σχετικά με την υπόθεση του οξειδωτικού στρες έχουν διευρύνει νέους ορίζοντες στη θεραπεία [44]. Ένας τομέας έρευνας σχετικά με το ρόλο των συμπληρωμάτων διατροφής στην ανδρική υπογονιμότητα αναπτύσσεται ταχύτητα, όπου αμέτρητοι παράγοντες έχουν ήδη δοκιμαστεί με ποικίλη αποτελεσματικότητα [215]. Επιπλέον, η πολυπαραγοντική

αιτιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας καθιστά δελεαστική την αξιολόγηση συμπληρωματικών ή εναλλακτικών θεραπειών. Θεραπεία με αντιοξειδωτικούς παράγοντες ως μονοθεραπεία ή μετά από κίρσοκηλεκτομή έχουν διερευνηθεί και τα αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα, καθώς οι ασθενείς μπορεί να απολαμβάνουν βελτιώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος τους [216], [217]. Προς αυτή την κατεύθυνση, μαζί με τα πολλαπλά οφέλη στη γενική υγεία και τα μοναδικά χαρακτηριστικά τους, οι βιταμίνες είναι ελπιδοφόροι παράγοντες για τη διαχείριση της ανδρικής υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένων των ανδρών με κίρσοκήλες [218]. Ωστόσο, η γνώση της ακριβούς δοσολογίας και διάρκειας της θεραπείας, τα βέλτιστα κριτήρια επιλογής ασθενών, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και οι βέλτιστοι θεραπευτικοί παράγοντες εξακολουθούν να είναι άγνωστοι.

Βιταμίνες ως μονοθεραπεία για υπογόνιμους ασθενείς με κίρσοκήλες

Σε μια μελέτη, συμμετείχαν 20 ασθενείς με κλινική κίρσοκήλη βαθμού I και ολιγο-ασθενοτερατοζοοσπερμία. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι ο κατακερματισμός του DNA του σπέρματος μειώθηκε σημαντικά μετά τη θεραπεία με ένα σύμπλεγμα βιταμινών (L-καρνιτίνη, βιταμίνη C, συνένζυμο Q10, βιταμίνη E, βιταμίνη B9, βιταμίνη B12, ψευδάργυρο και σελήνιο), αλλά οι παράμετροι του σπέρματος δεν ήταν στατιστικά σημαντικές βελτιωμένες εκτός από τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων. Δύο από τα ζευγάρια πέτυχαν εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της του follow-up [219]. Μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ανέφερε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης πολυβιταμινών (L-καρνιτίνη, φρουκτόζη, CoQ10, βιταμίνη C, ψευδάργυρο, φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12) δύο φορές την ημέρα για έξι μήνες σε 45 υπογόνιμους άνδρες με κίρσοκήλη βαθμού I-III και ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία. Οι συγγραφείς τυχαιοποίησαν τους ασθενείς σε δύο ομάδες: την πρώτη που έλαβε το σύμπλεγμα (n=21) και τη δεύτερη που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (n=24). Οι ασθενείς σε 6 μήνες επανέλαβαν το σπερμοδιάγραμμα. Στο τέλος της μελέτης, η ομάδα του συμπληρώματος απολάμβανε σημαντική βελτίωση στον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, προοδευτική κινητικότητα και ολική κινητικότητα [220].

Βιταμίνες ως επικουρική θεραπεία μετά τον εμβολισμό

Μία μελέτη ανέφερε την αποτελεσματικότητα της επικουρικής χορήγησης βιταμινών μετά τον εμβολισμό. Ο Paradiso et al διερεύνησαν το ρόλο της επικουρικής

πολυβιταμίνες θεραπεία σε 42 υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη βαθμού III, IV και V και επίμονη ολιγοσπερμία μετά τον προηγούμενο εμβολισμό. Η ομάδα των 20 ανδρών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία έλαβε ένα σύμπλεγμα N-ακετυλο-κυστεΐνης και βιταμινών-ιχνοστοιχείων μία φορά την ημέρα για 3 μήνες (Vit C, Vit E, Vit A, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, πυριδοξίνη, νικοτιναμίδη, παντοθενικό, βιοτίνη, κυανοκοβαλαμίνη, εργοκαλσιφερόλη, ασβέστιο, μαγνήσιο, φωσφορικό άλας, σίδηρος, μαγγάνιο, χαλκός και ψευδάργυρος), ενώ οι υπόλοιποι 22 άνδρες δεν έλαβαν αντιοξειδωτική θεραπεία (ομάδα ελέγχου). Και οι δύο ομάδες παρακολουθήθηκαν με σπερμοδιάγραμμα σε 3 μήνες και το ποσοστό εγκυμοσύνης καταγράφηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης των 12 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν αυξημένες πιθανότητες να επιτύχουν φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία, αλλά η αύξηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική ούτε για την κινητικότητα ούτε για τη μορφολογία. Επίσης, οι συγγραφείς δεν βρήκαν καμία επίδραση της επικουρικής θεραπείας στο ποσοστό εγκυμοσύνης [221].

Βιταμίνες ως επικουρική θεραπεία μετά από κισσοκηλεκτομή

Τέσσερις μελέτες εντοπίστηκαν αναφέροντας την πιθανή επίδραση των βιταμινών μετά από κισσοκηλεκτομή. Στην πρώτη μελέτη, 115 υπογόνιμοι άνδρες με κισσοκήλες βαθμού II-III και δυσπερμία τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες μετά από κισσοκηλεκτομή (τεχνική Ivanissevich). Σαράντα έξι άνδρες σχημάτισαν την ομάδα 1 και έλαβαν 250 mg βιταμίνης C δύο φορές την ημέρα για 3 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση, ενώ η ομάδα 2 έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η χορήγηση βιταμίνης C συσχετίστηκε με αυξημένη κινητικότητα και μορφολογία, αλλά δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης δεν καταγράφηκαν [222]. Στη δεύτερη μελέτη, 90 ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαία κατανομή σε δύο ομάδες μετά από κισσοκηλεκτομή. Εξήντα δύο ασθενείς σχημάτισαν την πρώτη ομάδα και έλαβαν αντιοξειδωτική θεραπεία, η οποία περιείχε L-καρνιτίνη, φρουκτόζη, κιτρικό οξύ, βιταμίνη C, φυλλικό οξύ, ψευδάργυρο, σελήνιο, συνένζυμο Q-10 και βιταμίνη B12, δύο φορές την ημέρα για 6 μήνες, ενώ η δεύτερη ομάδα δεν έλαβε καμία θεραπεία. Στην πρώτη ομάδα η βελτίωση του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, της συγκέντρωσης σπέρματος, της μορφολογίας, της συνολικής κινητικότητας, της προοδευτικής κινητικότητας καθώς και του ποσοστού

εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερη (29%) [223]. Οι δύο υπόλοιπες μελέτες επικεντρώθηκαν στην αποτελεσματικότητα της βιταμίνης E στη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος μετά από κίρσοκληκτομή. Ο Ener et al τυχαιοποίησαν 45 υπογόνιμους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κίρσοκληκτομή σε 2 ομάδες: 22 από αυτούς έλαβαν καθημερινά 600 mg βιταμίνης E μετά την κίρσοκληκτομή για 12 μήνες, ενώ οι υπόλοιποι 23 ασθενείς αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου και δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Παρά κάποια βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος, οι συγγραφείς δεν βρήκαν καμία αξία για τον επικουρικό ρόλο της βιταμίνης E στον αριθμό των σπερματοζωαρίων και σε ποσοστό του σπερματοζωαρίων [224]. Σε μια άλλη μελέτη, η βιταμίνη E μαζί με το σελήνιο και το φυλλικό οξύ δοκιμάστηκαν ως επικουρική θεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση. Εξήντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες μετά από κίρσοκληκτομή: τριάντα ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό μία φορά την ημέρα για 6 μήνες, ενώ οι υπόλοιποι δεν έλαβαν θεραπεία. Η συμπληρωμένη ομάδα έδειξε σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση σπέρματος και ενδείξεις κινητικότητας μετά από 6 μήνες θεραπείας. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης δεν καταγράφηκαν [225].

Σύνοψη

Οι βιταμίνες έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικοί παράγοντες σε διάφορους τομείς, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού, διανοητικού και ουρολογικού συστήματος [226]–[228]. Στη διαχείριση της αρσενικής υπογονιμότητας χρησιμοποιούνται εμπειρικά για να εξουδετερώσουν τους περιβαλλοντικούς, lifestyle και θρεπτικούς παράγοντες που έχουν επιπτώσεις στη σπερματογένεση [229]. Οι υπογόνιμοι άνδρες με κίρσοκήλες αντιπροσωπεύουν μια ενδιαφέρουσα υποομάδα όπου ένα μηχανικό στοιχείο συνδυάζεται με άλλους πιθανούς παράγοντες για να εκδηλωθεί τελικά η υπογονιμότητα. Το πιο ελπιδοφόρο αποτέλεσμα των παραπάνω μελετών ήταν η βελτίωση ορισμένων ειδικών παραμέτρων σπέρματος και ιδιαίτερα κινητικότητας. Με αυτόν τον τρόπο, οι ασθενείς με κίρσοκήλες απολαμβάνουν αυξήσεις στον συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων (TMSC) που έχει επισημανθεί ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης των ποσοστών αυθόρμητης εγκυμοσύνης και των αποτελεσμάτων των μετα-υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής θεραπείας [230], [231]. Ως εκ τούτου, οι βιταμίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο εάν απαιτείται περαιτέρω ώθηση στο αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης

ή δεν έχει αποφασιστεί ακόμα παρέμβαση. Από την άλλη, η επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμινών στα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι αβέβαιη στην καλύτερη περίπτωση. Επίσης, οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν τις βιταμίνες μαζί με πλήθος αντιοξειδωτικών που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων. Επιπλέον, αβέβαιη είναι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι παρόλο που οι μελέτες αξιολόγησαν τη θεραπευτική επίδραση των βιταμινών, τα πιθανά ελλείμματα στον ορό ή το σπέρμα των ασθενών δεν εξετάστηκαν. Μια σύγκριση των υποομάδων των ανταποκριθέντων έναντι των μη ανταποκριθέντων σε αυτό το πλαίσιο θα ήταν χρήσιμη. Επιπλέον, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί το προφίλ ασφάλειας των παραγόντων στις παραπάνω μελέτες, καθώς οι ασθενείς που ανέπτυξαν συμπτώματα παρενέργειας αποκλείστηκαν συστηματικά [222], [225]. Τέλος, είναι γεγονός ότι παρά τον καθιερωμένο ρόλο του οξειδωτικού στρες, η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων δεν ωφελεί πάντα το ανθρώπινο σώμα που προέρχεται από το λεγόμενο "αντιοξειδωτικό παράδοξο" [232]. Αυτή η παρατήρηση μαζί με τα αποτελέσματα του αναγωγικού στρες εγείρουν τη ανάγκη για ακριβέστερες θεραπείες και συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές σε ασθενείς που πάσχουν από υπογονιμότητα [233].

Ορισμένα σχόλια είναι αξιοσημείωτα σχετικά με τον ρόλο των βιταμινών στη σπερματογένεση. Η συγκέντρωση της βιταμίνης E στο σπερματικό πλάσμα έχει συσχετιστεί με την αντιοξειδωτική ικανότητα του σπέρματος και το ποσοστό των σπερματοζωαρίων του κινητικότητας [234], [235]. Στην ιδιοπαθή ανδρική υπογονιμότητα, ο συνδυασμός βιταμίνης E και κιτρικού κλομιφαίνης έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός σε άνδρες με oligo-ασθenoσπερμία [236]. Σε πειραματικές μελέτες, η βιταμίνη E έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ενδοκρινική λειτουργία και τη διαδικασία σπερματογένεσης μετά από συγχορήγηση με τεστοστερόνη ή δεξαμεθαζόνη [237], [238]. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι η βιταμίνη E λειτουργεί πιο αποτελεσματικά ως συμπληρωματική σε άλλους παράγοντες και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και σε ασθενείς με κισσοκήλη.

Το ασκορβικό οξύ έχει επίσης μελετηθεί ως ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας που βελτιώνει τις παραμέτρους του σπέρματος και βελτιστοποιεί τις πιθανότητες πατρότητας [239]. Έχει φανεί αποτελεσματικό με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο στους καπνιστές [240], ενώ τα κύρια οφέλη φαίνεται να βρίσκονται στην κινητικότητα [241].

Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές επιδράσεις της χορήγησης βιταμίνης C στην ποιότητα του DNA και στα επίπεδα mRNA στο σπέρμα ασθενών με υποτροπιάζουσα απώλεια εγκυμοσύνης [242]. Σε ασθενείς με κισσοκήλες, έχουν βρεθεί αυξημένοι δείκτες οξειδωτικού στρες που σχετίζονται αρνητικά με τη συγκέντρωση βιταμίνης C στην έσω σπερματική φλέβα [243]. Όπως προαναφέρθηκε, η επικουρική χορήγηση βιταμίνης C σχετίζεται με βελτιώσεις στην κινητικότητα και τη μορφολογία [222]. Τέτοιες παρατηρήσεις θα μπορούσαν να βοηθήσουν επόμενο βήμα μετά από χειρουργική επέμβαση σε άνδρες με κισσοκήλη που αναζητούν πατρότητα και μπορεί να χρειαστεί να καταφύγουν σε τρόπους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [244].

Επίσης, η vitamin D (εργοκαλσιφερόλη) έχει επίσης αξιολογηθεί στην παθοφυσιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας, αφού υπογόνιμοι άνδρες μπορεί να βρεθεί με ανεπάρκεια βιταμίνης D πιο συχνά από ό, τι γόνιμους άνδρες [245]. Επιπλέον, η βιταμίνη D έχει θετική επίδραση στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση ασβεστίου των σπερματοζωαρίων, γεγονός που διευκολύνει την κινητικότητα του σπέρματος και την αντίδραση των ακροσωμάτων [246]. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, η χορήγηση βιταμίνης D ήταν σημαντική στην υποομάδα των ολιγοσπερμικών ανδρών, καθώς αύξησε τις πιθανότητές τους για ζωντανή γέννηση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αν και η επίδραση δεν ήταν εμφανής στο σπερμοδιάγραμμα [247]. Εάν αυτά τα ευρήματα έχουν νόημα για ασθενείς με κισσοκήλες, πρέπει να αποσαφηνιστεί σε μελλοντικές μελέτες.

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος B αντιπροσωπεύουν μια ευρεία οικογένεια βιταμινών. Σε άνδρες με ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία, η χορήγηση βιταμινών B9 και B12 ως μέρος ενός διαιτητικού συμπλέγματος έχει αυξήσει τις πιθανότητες επίτευξης νορμοσπερμίας, ενώ υπήρξε σημαντική ώθηση στην πιθανότητα εγκυμοσύνης σε σύγκριση με το εικονικό [248]. Στους άνδρες με κισσοκήλη, η χορήγηση βιταμίνης B αύξησε σημαντικά τις παραμέτρους του σπέρματος, την ακεραιότητα της χρωματίνης και την υπεροξειδωση των λιπιδίων σε σύγκριση με τη βιταμίνη E [249]. Αν και τα στοιχεία φαίνεται να είναι ανεπαρκή, οι βιταμίνες B μπορεί να είναι μέρος της εμπειρικής θεραπείας.

Τέλος, το ρετινοϊκό οξύ (βιταμίνη A) θεωρείται κρίσιμος παράγοντας για τη σπερματογένεση. Η ανάπτυξη γεννητικών κυττάρων μεσολαβείται από το μόριο μέσω μιας πολύπλοκης οδού σε μια διαδικασία που συντονίζεται επίσης από FSH και την

τεστοστερόνη [250]–[252]. Η διαταραχή της λειτουργίας των υποδοχέων ρετινοϊκού οξύος-α-(RARα) μπορεί να οδηγήσει σε πρωτοπαθή ανδρική υπογονιμότητα. Σε ασθενείς με κισσοκήλη, έχει αποδειχθεί ότι η RARα έκφραση μειώνεται σημαντικά [253]. Επίσης, η θεραπεία με βιταμίνη Α μπορεί να ενισχύσει τις δραστηριότητες της υπεροξειδίου της δισμουτάσης και της γλουταθειόνης και να μειώσει το οξειδωτικό στρες στο σπέρμα των ασθενών με κισσοκήλη [254]. Στη μελέτη του Paradiso et al η χορήγηση βιταμίνης Α μαζί με ένα σύμπλεγμα πολυβιταμινών και μετάλλων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, αλλά δεν υπήρξε καμία επίδραση στα ποσοστά εγκυμοσύνης [221]. Η ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων είναι δύσκολη καθώς οι ασθενείς αντιπροσώπευαν μια συγκεκριμένη υποομάδα ανδρών με μακροχρόνια στειρότητα, οι οποίοι ήταν oligοσπερμικοί και είχαν προηγούμενη εμβολή. Εάν υπάρχει κάποιο όφελος, η βελτιστοποίηση των κριτηρίων επιλογής για τη θεραπεία της βιταμίνης Α ως πρωτοπαθής ή επικουρικός παράγοντας πρέπει να αποσαφηνιστεί με μελλοντικές μελέτες.

γ. Μελλοντικές προσεγγίσεις

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε σε ορισμένα αποτελέσματα από πειραματικές μελέτες σε ζώα που περιγράφουν αποτελέσματα της χρήσης φαρμακευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης. Το ενδιαφέρον στοιχείο των μελετών αποτελεί πως η κισσοκήλη αντιμετωπίζεται ως μια δυνητικά νόσο των αγγείων.

Micronized purified flavonoid fraction

Ο παράγοντες αυτοί αποτελούν φλαβονοειδή με χαρακτηριστικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στα ενδοθηλιακά κύτταρα και χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας [255], [256]. Σε πειραματόζωα, ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και MFFP παρουσίασε σημαντικό όφελος στη μείωση των επιπέδων της μαλονδιαλντεΐδης (MDA) σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση μόνο αλλά μόνο σε μακροχρόνια χορήγηση (8 εβδομάδες) [257]. Επιπλέον, η χορήγηση του MPFF σε διάφορους συνδυασμούς με ή χωρίς κισσοκηλεκτομή είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερη Johnsen score και μείωση της απόπτωσης [258]. Η εστεριδίνη, είναι φλαβονοειδές που συνήθως συνδυάζεται με διοσμίνη για τη θεραπεία της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας με σημαντική ενδοθηλιακή αντιφλεγμονώδη δράση

[259]. Η χορήγηση εστεριδίνης σε κισσοκληθέντες αρουραίους έδειξε σημαντική ευεργετική επίδραση στον ιστό των όρχεων σε σύγκριση με τα ζώα που δεν έλαβαν αγωγή. Οι ιστοπαθολογικές συνέπειες βελτιώθηκαν σημαντικά, η αντιοξειδωτική ικανότητα ενισχύθηκε ενώ η απόπτωση αναστάλθηκε με την αξιοσημείωτη αύξηση της έκφρασης του γονιδίου bcl-2 [260].

Λοσαρτάνη

Η λοσαρτάνη είναι ένας γνωστός ανταγωνιστής των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT₁) που χρησιμοποιείται ως αντιυπερτασικός παράγοντας. Ο ρόλος της ως προστατευτικού παράγοντα στην παθογένεια της κισσοκήλης έχει διερευνηθεί σε μια πειραματική μελέτη, όπου τα ζώα χωρίστηκαν στη sham ομάδα, στους αρουραίους με κισσοκήλη και στους αρουραίους με κισσοκήλη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λοσαρτάνη από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης [261]. Η ιστοπαθολογική εξέταση του ιστού των όρχεων 30 ημέρες μετά την έναρξη του πειράματος έδειξε ότι η χορήγηση λοσαρτάνης βελτίωσε την ιστοπαθολογική συνέπειες στους σπερματοφόρα σωληνάρια, ενώ το score Johnsen αυξήθηκε σημαντικά. Επιπλέον, το φάρμακο παρουσίασε αξιοσημείωτη αντιοξειδωτική δράση στους όρχεις, ενώ η αποπτωτική δράση μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με τα ζώα που δεν έχουν υποστεί θεραπεία, αν και παρέμεινε σημαντική σε σύγκριση με τους αρουραίους στην εικονική ομάδα [262].

Πολυδεοξυριβονουκλεοτίδιο

Το πολυδεοξυριβονουκλεοτίδιο (PDRN) είναι ένας διεγέρτης των υποδοχέων αδενοςίνης A₂A ο οποίος είναι σε θέση να διεγείρει την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) ως απόκριση σε χαμηλή αιμάτωση ιστού. Ο παράγοντας έχει δοκιμαστεί σε πειραματικές κισσοκήλες που παρουσιάζει σημαντική επίδραση ενάντια της προκαλούμενης υποξίας [263]. Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση πολυδεοξυριβονουκλεοτίδης (PDRN) που μπορεί να εμποδίσει τις ιστολογικές αλλαγές στον προσβεβλημένο όρχεις που προκαλούνται από την πειραματική κισσοκήλη και μπορεί να αυξήσει σημαντικά το Johnsen score. Μάλιστα, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στο μέλλον η θεραπεία με PDRN μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με την κισσοκλεκτομή στη θεραπεία της πάθησης [264].

Σπιρονολακτόνη

Η σπιρονολακτόνη είναι ένας ανταγωνιστής της αλδοστερόνης που χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, ανθεκτική υπέρταση και άλλων οιδηματωδών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του νεφρωσικού συνδρόμου και κίρρωση του ήπατος [265]. Στην πειραματική κίρσοκήλη, η σπιρονολακτόνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι αναστέλλει τις διεργασίες αυτές που επάγουν την αγγειογένεση ως συνέπεια της υποξίας που προκαλείται από τη κίρσοκήλη, με αποτέλεσμα αρνητική επίδραση στη σπερματογένεση [266]. Το ίδιο συμπέρασμα συνήχθη από μια άλλη μελέτη, ενώ οι συγγραφείς ανέφεραν πως η εξασθένηση της σπερματογένεσης δεν σχετίζεται με την αντιανδρογόνο δράση του παράγοντα [267]. Το παράδειγμα της σπιρονολακτόνης υποδηλώνει πως η απάντηση στην υποξία που προκαλείται από την κίρσοκήλη πιθανώς δρα προστατευτικά για το περιβάλλον του όρχεως.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΚΟΠΟΣ

Η υποκλινική κίρσοκήλη ορίζεται ως η μη φυσιολογική διάταση των σπερματικών φλεβών, η οποία δεν είναι κλινικά ανιχνεύσιμη αλλά διαγιγνώσκεται με απεικονιστικές μεθόδους [54]. Αν και η φλεβογραφία θεωρείται επίσης σημαντικά ευαίσθητη, στη σύγχρονη εποχή, η υπερηχογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής που συνήθως εκτελείται με ένδειξη την υπογονιμότητα ή άλλα συμπτώματα του ουροποιητικού [7]. Τα πλεονεκτήματά της αποτελούν το χαμηλό κόστος, η μη επεμβατικότητα και η ευκολία κατά την εκτέλεση που μπορεί να βοηθήσει στη μακροχρόνια παρακολούθηση, ειδικά σε παιδιά και εφήβους [56].

Η σημασία της υποκλινικής κίρσοκήλης παραμένει αδιευκρίνιστη, αφού παρόμοια με την κλινική κίρσοκήλη, δεν φέρει σημασία σε όλους τους άνδρες, ενώ συγκεντρωτικά συμπεράσματα από τυχαιοποιημένες δοκιμές δεν έχουν δείξει όφελος για τα ποσοστά εγκυμοσύνης [98], [135]. Ωστόσο, ευρήματα δείχνουν ότι η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των όρχεων [25]. Επίσης, η υπόθεση ότι η υποκλινική κίρσοκήλη είναι ένα δυναμικό φαινόμενο έχει προταθεί, καθώς σχεδόν το 28% των παιδιών με αυτή θα αναπτύξουν κλινική κίρσοκήλη σε μια περίοδο 4 ετών [80], ενώ η έντονη φυσική δραστηριότητα φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εξέλιξης [8]. Επιδημιολογικά, μια δεξιά, υποκλινική κίρσοκήλη βρίσκεται σε έως και το 60% των υπογόνιμων ασθενών με αριστερή κλινική κίρσοκήλη, και έτσι, η κατάσταση δεν πρέπει να παραβλέπεται [31]. Μετα-αναλυτικά δεδομένα υπογραμμίζουν την ανωτερότητα της αμφοτερόπλευρης κίρσοκηλεκτομής και τα υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης, σε περιπτώσεις ταυτόχρονης δεξιάς υποκλινικής και αριστερής κλινικής κίρσοκήλης σε σύγκριση με τη διόρθωση μόνο της αριστερής πλευράς [163]. Επομένως, η υποκλινική κίρσοκήλη φαίνεται να έχει ένα ρόλο στη υπογονιμότητα, ειδικά σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Η χρήση της έγχρωμης υπερηχογραφίας πιθανώς βοηθά στην εκτίμηση των περιπτώσεων υποκλινικής κίρσοκήλης [73].

Σκοπός μας ήταν η μελέτη ανδρών με υποκλινική κίρσοκήλη και η διερεύνηση του ρόλου υπερηχογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών στην αξιολόγηση της βαρύτητάς της και της συσχέτισης τους με τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος. Επίσης, υποβάλλοντας το δείγμα μας σε επανεξέταση σε διάστημα 6 μηνών, διερευνήσαμε την συσχέτιση των παραγόντων αυτών ως προς τη μεταβολή της ποιότητας του σπερμοδιαγράμματος.

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη μας διεξήχθη στο Ουρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών μεταξύ Φεβρουαρίου 2018 και Δεκεμβρίου 2020. Το θέμα της μελέτης εγκρίθηκε από τα Επιστημονικά Συμβούλια του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών και του Σισμανογλείου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου και οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη ενημέρωσής τους, δίνοντας γραπτή συγκατάθεση.

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η διάγνωση υποκλινικής κισσοκήλης, ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης. Ασθενείς με κλινική κισσοκήλη, συστηματική νόσο υπό κυτταροτοξικές ή αγωγές με κορτικοστεροειδή, ιστορικό καρκίνου και χημειοθεραπείας, ενεργή ή επαναλαμβανόμενες παλαιές λοιμώξεις των επικουρικών αδένων, ιστορικό θεραπευθείσας ή μη κρυπορχίας, προηγούμενη βουβωνική χειρουργική επέμβαση, σημεία απόφραξης εντός του γεννητικού συστήματος, πρόσληψη συμπληρωμάτων τεστοστερόνης και κατάχρηση αλκοόλ ή χρήση ουσιών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στα κριτήρια αποκλεισμού δεν περιλαμβάνονταν ζητήματα υπογονιμότητας αλλά για ηθικούς λόγους, ασθενείς με διάγνωση υπογονιμότητας και ενδείξεις χειρουργικής ή συντηρητικής αντιμετώπισης δεν συμπεριελήφθησαν.

Η φυσική εξέταση πραγματοποιήθηκε σε ένα ζεστό δωμάτιο από δύο ουρολόγους, σε όρθια θέση και ύπτια θέση. Η υπερηχογραφική εξέταση πραγματοποιήθηκε (από τον ερευνητή με την παρουσία ακτινολόγου) σε όρθια θέση κατά τη διάρκεια της κανονικής αναπνοής και του ελιγμού Valsava. Τα διαγνωστικά κριτήρια μιας υποκλινικής κισσοκήλης ήταν 1) η απουσία κλινικής κισσοκήλης στη φυσική εξέταση, 2) η παρουσία διεσταλμένων φλεβών στο κισσοειδές πλέγμα, μεγαλύτερων από 2 mm κατά την ηρεμία και 3) παλινδρόμησης κατά τη διάρκεια του ελιγμού Valsava στο CDU. Η παλινδρόμηση βαθμολογήθηκε σύμφωνα με την ταξινόμηση Hirsch [77]. Ο όγκος των όρχεων μετρήθηκε σε ύπτια θέση και υπολογίστηκε υπερηχογραφικά σύμφωνα με την ελλειψοειδή φόρμουλα $= 0,53 \times \text{μήκος} \times \text{πλάτος} \times \text{ύψος}$. Για την ανάλυση του σπέρματος παραγγέλθηκε σπερμοδιάγραμμα και ζητήθηκε να πραγματοποιηθεί και να καταγραφεί από τα αντίστοιχα εργαστήρια συμμορφωμένα με τα κριτήρια κατά WHO. Σε περίπτωση κανονικής ανάλυσης σπέρματος, κρίθηκε επαρκής μια ανάλυση. Σε περιπτώσεις παθολογικών αποτελεσμάτων, ζητήθηκε δεύτερη ανάλυση εάν υπήρχε αμφιβολία για τη διενέργεια του σπερμοδιαγράμματος. Όταν ανιχνεύθηκε σοβαρή

ολιγοσπερμία (<5 εκατομμύρια σπερματοζωάρια/ml), ζητήθηκε καρυότυπος και αξιολόγηση για το AZF. Ασθενείς με βαριές διαταραχές αποκλείστηκαν από τη μελέτη για ηθικούς λόγους.

Εκ των αποτελεσμάτων της πρώτης φάσης σχηματίσαμε σύμφωνα με το πρωτόκολλο δύο ομάδες: η ομάδα Α σχηματίστηκε από άνδρες με φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος και ομάδα Β από ασθενείς με τουλάχιστον μία μη φυσιολογική παράμετρο σπέρματος σχετικά με τη συγκέντρωση (ολιγοσπερμία, <15 εκατομμύρια σπερματοζωάρια/ml), κινητικότητα (ασθενοσπερμία, <32% προοδευτική κινητικότητα) και μορφολογία (τερατοσπερμία, <4% κανονικές μορφές), σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και τις τιμές αναφοράς κατά WHO [168]. Τα ζητούμενα της πρώτης φάσης ήταν η σύγκριση των δύο ομάδων ως προς την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τον όγκο του σπέρματος, το συνολικό ορχικό όγκο, τη μέση μέγιστη συστολική ταχύτητα, τη μέση τελο-διαστολική ταχύτητα, το μέσο δείκτη αντίστασης στις ενδο-ορχικές αρτηρίες, τη αμφοτερόπλευρη εντόπιση της κισσοκήλης, την FSH, την τεστοστερόνη ορού και τη μέγιστη διάμετρο της κισσοκήλης και στις δύο πλευρές. Για τον καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων και για την αύξηση της ομοιογένειας των ομάδων, διαχωρίσαμε τους ασθενείς σε τέσσερις υπο-ομάδες: Νορμοσπερμία/ετερόπλευρη κισσοκήλη, νορμοσπερμία/αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη, δυσπερμία/ετερόπλευρη κισσοκήλη, δυσπερμία/αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη.

Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε φυσική εξέταση, νέο σπερμοδιάγραμμα και υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας. Τα ζητούμενα της δεύτερης φάσης ήταν η κατά ζεύγη σύγκριση της διαφοράς των συνολικού αριθμού προοδευτικά κινουμένων σπερματοζωαρίων, το ποσοστό εξέλιξης σε κλινική κισσοκήλη και η συσχέτιση της μέσης τιμής RI με την επιδείνωση του συνολικού αριθμού προοδευτικά κινουμένων σπερματοζωαρίων. Η ανάλυση της δεύτερης φάσης αφορούσε την ανάλυση κατά ζεύγη κλινικών και υπερηχογραφικών παραμέτρων κατά σύνολο και υπο-ομάδα και τη συσχέτιση της μεταβολής του αριθμού σπερματοζωαρίων με την μέση τιμή RI.

Τέλος, για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό υπολογιστικό πρόγραμμα GraphPad 9.0.1. Το τεστ Shapiro Wilk χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας και αναλόγως χρησιμοποιήσαμε t-test ή το τεστ Mann-Witney U. Για τη σύγκριση κατηγορικών ανίχνευση στατιστικά

σημαντικών διαφορών στις παραμέτρους μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Fischer's test. Για τους υπολογισμούς των στατιστικών συσχετίσεων πραγματοποιήσαμε το Spearman test. Η στατιστική σημασία ορίστηκε σε $p < 0,05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A. Εγγραφή στη μελέτη

a. Νορμοσπερμία και αριστερή κισσοκήλη

Τριάντα τρεις άνδρες αποτέλεσαν την υπο-ομάδα. Όλες οι κισσοκήλες εντοπίζονταν αριστερά και όλες οι κισσοκήλες ταξινομήθηκαν κατά Hirsch Grade I. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος πλην της ταξινόμησης κατά Hirsch παρουσιάζονται στους πίνακες 1, 2 και 3.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ανδρών με νορμοσπερμία και μονόπλευρη κισσοκήλη (n=30).

	Ηλικία (έτη)	BMI	Όγκος εκσπερματώματος (ml)	TMSC * (εκατομμύρια)	FSH (mUI/mL)	Τεστοστερόνη (ng/dl)
Minimum	19	18,6	2	17,94	1,7	368
Maximum	34	28,7	7	224,8	4,3	683
Range	15	10,1	5	206,9	2,6	315
Mean	25,7	23,9	4,00	61,68	2,61	529,5
Std. Deviation	4,22	2,90	1,20	44,93	0,65	77,64

* TMSC: Total motile sperm count, Συνολικός αριθμός προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων υπολογιζόμενος ως όγκος εκσπερματώματος x ποσοστό προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων x συγκέντρωση σπερματοζωαρίων

Πίνακας 2. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με νορμοσπερμία και μονόπλευρη κισσοκήλη ως προς τον ορχικό όγκο (n=30).

	Ορχικός όγκος AP (ml)	Ορχικός όγκος ΔΕ (ml)	Διαφορά Ορχικού όγκου *	Ολικός ορχικός όγκος (ml)
Minimum	8,7	10,1	0,1	15,7
Maximum	19,1	20,8	6,7	39,9
Range	10,4	10,7	6,6	24,2
Mean	13,27	15,68	2,54	28,22
Std. Deviation	2,352	2,425	1,521	5,411

* Η διαφορά ορίστηκε ως τον όγκο δεξιού όρχεως (μη προσβεβλημένος) μείον τον όγκο του αριστερού όρχεως (μη προσβεβλημένος)

Πίνακας 3. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με νορμοσπερμία και μονόπλευρη κισσοκήλη ως προς τις αιμοδυναμικές παραμέτρους (v=30).

	Μέγιστη διάμετρος κισσοκήλης	Μέση τιμή PSV (cm/s)	Μέση τιμή EDV (cm/s)	RI Αριστερά	RI Δεξιά	Μέση τιμή RI	Λόγος * RI Αριστερά / Δεξιά
Minimum	2,430	6,57	3,3	0,41	0,31	0,38	0,86
Maximum	3,670	15,84	7,23	0,69	0,72	0,67	1,64
Range	1,240	9,27	3,93	0,28	0,41	0,29	0,78
Mean	2,951	9,956	4,789	0,5285	0,479	0,5045	1,134
Std. Deviation	0,2426	2,433	1,035	0,06539	0,083	0,0626	0,1874

* Ο λόγος ορίστηκε ως RI της προσβεβλημένης πλευράς / RI μη προσβεβλημένης πλευράς

Διερευνήσαμε το μέγεθος των αγγείων του κισσοειδούς πλέγματος σε σχέση με τα στοιχεία της παλινδρόμησης / grade κατά Hirsch, διαχωρίζοντας το δείγμα σε δύο ομάδες (pattern I, φθίνουσα και pattern II, μη φθίνουσα παλινδρόμηση). Έπειτα, συγκρίναμε ως προς την παράμετρο TMSC και τη μέγιστη διάμετρο της κισσοκήλης. Η σύγκριση των υπο-ομάδων αυτών όσον αφορά την παράμετρο TMSC παρουσιάζεται στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 4 & 5).

Πίνακας 4. Σύγκριση των βαθμών της παλινδρόμησης της υποκλινικής κισσοκήλης ως προς την παράμετρο TMSC.

	Pattern I	Pattern II
No.	13	20
Percentage	39,4%	60,6%
TMSC*	83,16	41,00
Actual difference	42,17	
Mann-Whitney U	107	
P value	0.40, ns	

* Για τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό τεστ Mann-Whitney, $p < 0.05$ ορίζεται ως στατιστικά σημαντική διαφορά, η τιμή αντιστοιχεί στον μέσο (Median)

Πίνακας 5. Σύγκριση των βαθμών της υποκλινικής κίρσοκίλης ως προς την μέγιστη διάμετρο της κίρσοκίλης.

	Pattern I	Pattern II
No.	13	20
Percentage	39,4%	60,6%
Μέγιστη διάμετρος κίρσοκίλης (mm) *	2,89	2,97
Actual difference	0,08	
Mann-Whitney U	61,50	
P value	0.0097 ^a	

* Για τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό τεστ Mann-Whitney, $p < 0.05$ ορίζεται ως στατιστικά σημαντική διαφορά, η τιμή αντιστοιχεί στον μέσο (Median)

^a statistically significant

Επίσης, εξετάσαμε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της μέσης τιμής RI ($r=0.23$, 95% CI -0,12 to 0,54, $p=0,1$), το κλάσμα RI αριστερά / RI δεξιά ($r=0,01$, 95% CI -0,34 to 0,36, $p=0,94$) αριστερού ορχικού όγκου ($r=-0,17$, 95% CI -0,49 to 0,19, $p=0,33$), συνολικού ορχικού όγκου ($r=-0,09$, 95% CI, -0,42 to 0,27, $p=0,6$), διαφοράς μεταξύ των ορχικών όγκων ($r=0,24$, 95% CI -0,11 to 0,55, $p=0,17$) ηλικίας ($r=-0,17$, 95% CI -0,49 to 0,19, $p=0,34$), μέγιστης διαμέτρου κίρσοκίλης ($r=-0,07$, 95% CI -0,41 to 0,28, $p=0,68$) και TMSC. Κανένας έλεγχος δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

b. Νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη

Στην ομάδα συμμετείχαν 10 συνολικά άρρενες. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας εκτός απεικονίζονται στους πίνακες 1, 2 & 3.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ανδρών με νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη.

	Ηλικία (έτη)	BMI	Όγκος εκσπερματώματος (ml)	TMSC * (εκατομμύρια)	FSH (mUI/mL)	Τεστ/όννη ^a (ng/dl)
No.	10	10	10	10	10	10
Minimum	18	18,60	2,6	18,36	1,600	415,0
Maximum	28	23,60	4,0	127,5	4,000	762,0
Range	10	5,000	1,4	109,1	2,400	347,0
Mean	21,40	21,67	3,46	47,39	2,720	558,2
Std. Deviation	3,4	2,02	0,58	35,19	0,81	102,4

* TMSC: Total motile sperm count, Συνολικός αριθμός προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων υπολογιζόμενος ως όγκος εκσπερματώματος x ποσοστό προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων x συγκέντρωση σπερματοζωαρίων

^aΤεστοστερόνη

Πίνακας 2. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη ως προς τον ορχικό όγκο.

	Ορχικός όγκος AP (ml)	Ορχικός όγκος ΔΕ (ml)	Διαφορά Ορχικού όγκου *	Ολικός ορχικός όγκος (ml)
No.	10	10	10	10
Minimum	11,60	12,00	0,000	24,00
Maximum	17,70	19,60	3,600	37,30
Range	6,100	7,600	3,600	13,30
Mean	14,03	15,04	1,370	29,37
Std. Deviation	2,463	2,223	1,156	4,906

* Η διαφορά ορίστηκε ως τον όγκο δεξιού όρχεως μείον τον όγκο του αριστερού όρχεως

Πίνακας 3. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κίρσοκήλη ως προς τις αιμοδυναμικές παραμέτρους.

	Μέγιστη διάμετρος κίρσοκήλης αριστερά	Μέγιστη διάμετρος κίρσοκήλης δεξιά	Μέση τιμή PSV (cm/s)	Μέση τιμή EDV (cm/s)	Μέση τιμή RI	Λόγος * RI Αριστερά / Δεξιά
No.	10	10	10	10	10	10
Minimum	2,450	2,560	6,570	3,300	0,4400	0,9600
Maximum	3,790	3,950	15,45	5,900	0,5900	1,220
Range	1,340	1,390	8,880	2,600	0,1500	0,2600
Mean	3,177	2,715	9,956	4,620	0,5220	1,052
Std. Deviation	0,3710	0,4352	2,535	0,9441	0,04686	0,07729

* Ο λόγος ορίστηκε ως RI της προσβεβλημένης πλευράς / RI μη προσβεβλημένης πλευράς

Εξετάσαμε τη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και TMSC ($r=-0,40$, $p=0,25$), ολικού ορχικού όγκου και TMSC ($r=-0,04$, $p=0,91$), ratio RI και TMSC ($r=-0,20$, $p=0,56$), μέγιστης διαμέτρου αριστερά και TMSC ($r=0,22$, $p=0,53$) και BMI και TMSC ($r=-0,27$, $p=0,44$). Κανένας έλεγχος δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του μη-παραμετρικού Spearman correlation test.

Τέλος, διερευνήσαμε τη σχέση της διαμέτρου της κίρσοκήλης με το βαθμό παλινδρόμησης και συγκρίναμε τη διάμετρο της κίρσοκήλης μεταξύ αριστερής και δεξιάς πλευράς ανεξαρτήτως βαθμού (Πίνακας 4). Παρατηρήθηκε πως μεταξύ των pattern παλινδρόμησης αριστερά και δεξιά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0,05$). Μεταξύ της αριστερής και δεξιάς πλευράς παρατηρήθηκε πως οι αριστερές κίρσοκήλες είναι μεγαλύτερες και αυτό συνοδεύεται από στατιστική σημαντικότητα (2,56 vs 3,18, $p<0,05$). Οι εν λόγω διαφορές απεικονίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κίρσοκήλη σχετικά με την παλινδρόμηση.

	Δεξιά		Αριστερά	
	Pattern I	Pattern II	Pattern I	Pattern II
No	6	4	7	3
Διάμετρος (mm) ^a	2,6	2,56	3,2	3,13
P value	>0,05 ^b			
Διάμετρος (mm) ^c	2,56		3,18	
Διαφορά (mm)	-0,62			
P value	0,015 ^e			

^{a, c} Λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος, χρησιμοποιήθηκε η διάμεση τιμή (median)

^b Υποθέτοντας μη κανονική κατανομή, πραγματοποιήσαμε έναν Kruskal-Wallis non-parametric υπολογισμό για τη σύγκριση των ομάδων, KW statistic 6.901, $p=0,075$, στατιστικά μη σημαντική διαφορά

^d Υποθέτοντας μη κανονική κατανομή, πραγματοποιήσαμε έναν Mann Whitney non-parametric t-test υπολογισμό, Mann-Whitney U 19, $p=0,015$, στατιστικά σημαντική διαφορά

c. Δυσπερμία και αριστερή κισσοκήλη

Συνολικά, 14 ασθενείς αποτέλεσαν την υπο-ομάδα. Η εντόπιση όλων των κισσοκηλών ήταν αριστερά. Όλοι οι ασθενείς διαγνώστηκαν με ασθενοσπερμία, 2 ασθενείς διαγνώστηκαν με ολιγο-ασθενοσπερμία. Δεν παρατηρήθηκε απομονωμένη ολιγοσπερμία, διαταραχές του όγκου, του pH ή μορφολογίας και όλοι οι συμμετέχοντες είχαν φυσιολογική μορφολογία, pH, γλοιότητα σπέρματος και ζωτικότητα σπερματοζωαρίων. Τα χαρακτηριστικά απεικονίζονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά και στοιχεία σπερμοδιαγράμματος ανά παράμετρο.

	Ηλικία (Ετη)	BMI	Προωθητική κινητικότητα (%)	Συγκέντρωση (εκατομμύρια / ml)	TMSC (εκατομμύρια)	FSH (mUI/)	Testo (ng/dl)
No.	14	14	14	14	14	14	14
Minimum	22,00	19,40	14,00	12,00	10,56	2,900	398,0
Maximum	35,00	26,70	31,00	31,00	42,12	7,200	718,0
Range	13,00	7,300	17,00	19,00	31,56	4,300	320,0
Mean	28,57	22,66	26,36	22,11	25,19	3,757	511,1
Std. Deviation	4,071	2,661	4,584	5,618	10,96	1,298	95,98

Πίνακας 2. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.

	Μέγιστη διάμετρος κισσοκήλης	Μέση τιμή PSV (cm/s)	Μέση τιμή EDV (cm/s)	RI Αριστερά	RI Δεξιά	Μέση τιμή RI	Λόγος ^a RI Αριστερά / Δεξιά
No.	14	14	14	14	14	14	14
Minimum	2,500	6,340	2,400	0,4900	0,4700	0,4800	0,8200
Maximum	4,550	11,84	5,390	0,7800	0,6800	0,7300	1,210
Range	2,050	5,500	2,990	0,2900	0,2100	0,2500	0,3900
Mean	3,061	8,601	3,715	0,6136	0,5700	0,5893	1,044
Std. Deviation	0,5176	2,113	1,080	0,07899	0,05936	0,06545	0,1357

^a Ο λόγος ορίστηκε ως RI της προσβεβλημένης / RI μη προσβεβλημένης πλευράς

Πίνακας 3. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με δυσπερμία και ετερόπλευρη κισσοκήλη ως προς τον ορχικό όγκο.

	Ορχικός όγκος AP (ml)	Ορχικός όγκος ΔΕ (ml)	Διαφορά Ορχικού όγκου *	Ολικός ορχικός όγκος (ml)
No.	14	14	14	14
Minimum	8,800	9,210	-1,000	15,85
Maximum	15,30	20,20	5,100	35,50
Range	6,500	10,99	6,100	19,65
Mean	12,86	15,40	2,453	26,70
Std. Deviation	2,108	3,111	2,041	5,468

* Η διαφορά ορίστηκε ως τον όγκο δεξιού όρχεως μείον τον όγκο του αριστερού όρχεως

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η συσχέτιση μεταξύ κλινικών και υπερηχογραφικών παραμέτρων με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων. Σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε με το RI και τον ορχικό όγκο αλλά όχι με το μέγεθος της κισσοκήλης.

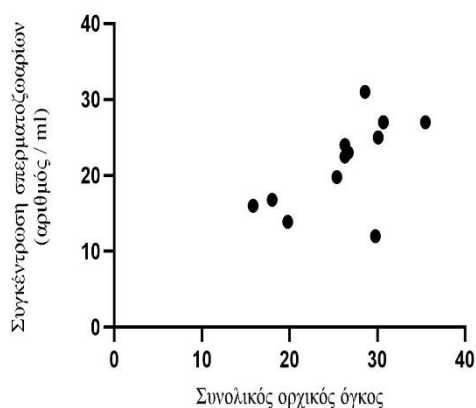
Πίνακας 4. Στατιστική συσχέτιση υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών με τη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων σε άτομα με μονόπλευρη υποκλινική κισσοκήλη και δυσπερμία (ασθenoσπερμία / ολιγο-ασθenoσπερμία).

Nonparametric Spearman correlation test	Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (εκατομμύρια / ml)			
	r	95% CI	P value	Σημαντικότητα ^a
Συνολικός ορχικός όγκος	0,7305	0,3108 to 0,9118	0,004	Ναι
Μέση τιμή RI	-0,5592	-0,8455 to -0,02324	0,039	Ναι
Μέγιστη διάμετρος κισσοκήλης	-0,4080	-0,7785 to 0,1734	0,147	Όχι
Κλάσμα RI αριστερά / δεξιά	0,7093	0,2705 to 0,9041	0,006	Ναι
Διαφορά ορχικού όγκου *	0,5924	0,07287 to 0,8591	0,028	Ναι

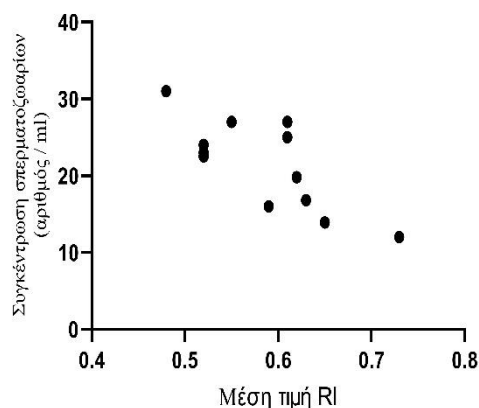
^a p<0,05, στατιστικά σημαντική διαφορά

* Η διαφορά ορίστηκε ως τον όγκο δεξιού όρχεως μείον τον όγκο του αριστερού όρχεως

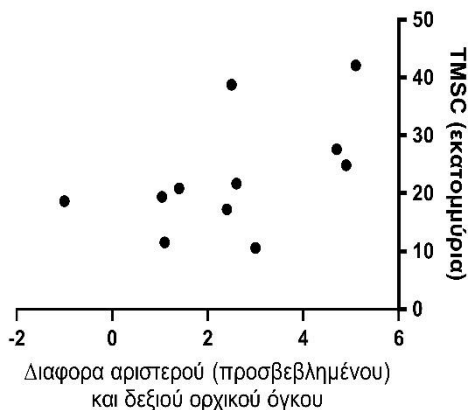
Εικόνα 1. Συσχέτιση συγκέντρωσης και συνολικού ορχικού όγκου ($p<0,05$)



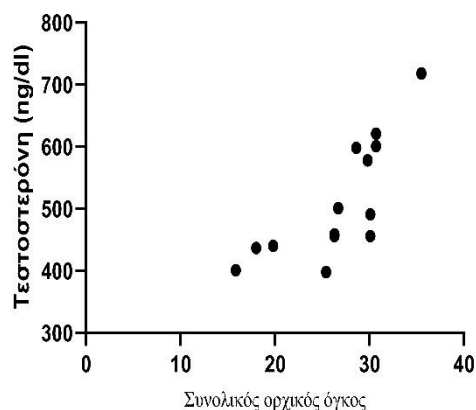
Εικόνα 2. Συσχέτιση συγκέντρωσης και μέσης τιμής RI ($p<0,05$)



Εικόνα 3. Συσχέτιση διαφορών ορχικού όγκου και TMSC ($p<0,05$).



Εικόνα 4. Συσχέτιση τεστοστερόνης του ορού και του συνολικού ορχικού όγκου ($p<0,05$).



Στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της διαφοράς του ορχικού όγκου και του TMSC ($r=0,62$, 95% CI 0,12 to 0,87, $p=0,018$) αλλά όχι μεταξύ της μέσης τιμής του RI και του TMSC ($r=-0,1$, 95% CI -0,61 to 0,46, $p=0,7$). Δεν αναδείχθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής RI και τεστοστερόνης ($r=-0,19$, 95% CI -0,66 to 0,39, $p>0,05$), συνολικού ορχικού όγκου και FSH ($r=-0,26$, 95% CI -0,7 to 0,32, $p=0,36$). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του συνολικού ορχικού όγκου και της τεστοστερόνης του ορού ($r=0,86$, 95% CI 0,61 to 0,95, $p=0,0001$). Οι γραφικές αναπαραστάσεις ορισμένων από τις συσχετίσεις απεικονίζονται στις εικόνες 1 - 4.

Σχετικά με το βαθμό της παλινδρόμησης, η ταξινόμηση και διαφορές μεταξύ των βαθμών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5). Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των βαθμών της παλινδρόμησης κατά Hirsch ως προς τη μέγιστη διάμετρο της κισσοκήλης, την κινητικότητα, τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων και την τιμή του δείκτη RI στις ενδο-ορχικές αρτηρίες του προσβεβλημένου όρχεως ($p>0,05$).

Πίνακας 5. Σύγκριση των γνωρισμάτων της υποκλινικής κισσοκήλης και στοιχείων του σπερμοδιαγράμματος ως προς το βαθμό παλινδρόμησης της κισσοκήλης στην υπο-ομάδα των ατόμων με δυσπερμία και μονόπλευρη κισσοκήλη*.

	Pattern I	Pattern II
No.	7	7
Percentage	50%	50%
Μέγιστη διάμετρος κισσοκήλης (mm)	2,76	3,2
Actual difference	0,44 mm	
Mann-Whitney U	20,50	
P value	0.65 ^a	
Κινητικότητα (προωθητική, %)	27%	30%
Actual difference	3%	
Mann-Whitney U	10.50	
P value	0.07 ^b	
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (αριθμός / ml)	24	23
Actual difference	1	
Mann-Whitney U	17	
P value	0,36 ^c	
RI αριστερά	0,63	0,6
Actual difference	0,03	
Mann-Whitney U	14	
P value	0,18 ^d	

* Για τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό τεστ Mann-Whitney, $p<0.05$ ορίζεται ως στατιστικά σημαντική διαφορά, η τιμή αντιστοιχεί στον μέσο (Median)

^a statistically non-significant

^b statistically non-significant

^c statistically non-significant

^d statistically non-significant

d. Δυσπερμία και αμφοτερόπλευρη κίρσοκήλη

Την τέταρτη υπο-ομάδα αποτέλεσαν 23 άρρενες. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες. Όλοι οι άνδρες έφεραν ασθenoσπερμία και 6 άνδρες είχαν ολιγο-ασθenoσπερμία.

Πίνακας 1. Κλινικά στοιχεία σχετικά της σπερματογένεσης και χαρακτηριστικά σπερμοδιαγράμματος^α.

	Ηλικία (έτη)	BMI	Προωθ/ική κινητ/ητα (%)	Συγκέντρωση (εκατομμύρια / ml)	TMSC * (εκατομμύρια)	FSH (mIU/ml)	Testo (ng/dl)
No.	23	23	23	23	23	23	23
Minimum	19,00	19,8	12,00	11,00	6,480	2,700	367,0
Maximum	36,00	26,6	30,00	26,00	33,60	8,900	601,0
Range	17,00	6,8	18,00	15,00	27,12	6,200	234,0
Mean	27,00	21,8	19,52	16,22	14,19	4,513	477,7
Std. Deviation	5,54	2,29	5,151	3,554	8,075	1,353	79,07

^α Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν φυσιολογική μορφολογία, pH, γλοιότητα σπέρματος και ζωτικότητα σπερματοζωαρίων και όγκος εκσπερματώματος.

*TMSC: Total motile sperm count, Συνολικός αριθμός προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων υπολογιζόμενος ως όγκος εκσπερματώματος x ποσοστό προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων x συγκέντρωση σπερματοζωαρίων

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του ορχικού όγκου.

	Ορχικός όγκος AP (ml)	Ορχικός όγκος ΔΕ (ml)	Διαφορά Ορχικού όγκου *	Ολικός ορχικός όγκος (ml)
No.	23	23	23	23
Minimum	11,10	12,90	-2,300	15,40
Maximum	26,80	26,40	4,300	54,00
Range	15,70	13,50	6,600	38,60
Mean	17,28	18,30	1,009	33,90
Std. Deviation	4,353	4,124	1,659	10,74

* Η διαφορά ορίστηκε ως τον όγκο δεξιού όρχεως μείον τον όγκο του αριστερού όρχεως.

Πίνακας 3. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με δυσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη ως προς τις αιμοδυναμικές παραμέτρους.

	Μέγιστη διάμετρος κισσοκήλης αριστερά	Μέγιστη διάμετρος κισσοκήλης δεξιά	Μέση τιμή PSV (cm/s)	Μέση τιμή EDV (cm/s)	RI Αριστερά	RI Δεξιά	Μέση τιμή RI	Λόγος * RI Αριστερά / Δεξιά
No.	23	23	23	23	23	23	23	23
Minimum	2,200	2,400	4,220	1,560	0,4800	0,4900	0,5000	0,8200
Maximum	3,750	3,640	11,40	4,980	0,6900	0,6100	0,6300	1,940
Range	1,550	1,240	7,180	3,420	0,2100	0,1200	0,1300	1,120
Mean	3,261	3,037	8,633	3,624	0,5883	0,5709	0,5809	1,070
Std. Deviation	0,5436	0,4827	2,132	1,008	0,07095	0,03356	0,03907	0,2351

* Ο λόγος ορίστηκε ως RI της αριστερής / RI δεξιάς πλευράς

Πίνακας 4. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με δυσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη σχετικά με την παλινδρόμηση.

	Δεξιά		Αριστερά	
	Pattern I	Pattern II	Pattern I	Pattern II
No	19	4	3	20
Διάμετρος (mm) ^a	2,88	3,5	3,27	3,63
P value	0,21 ^b			
Διάμετρος (mm) ^c	2,94		3,43	
Διαφορά (mm)	0,49			
P value	0,086 ^d			

^a διάμεση τιμή (median)

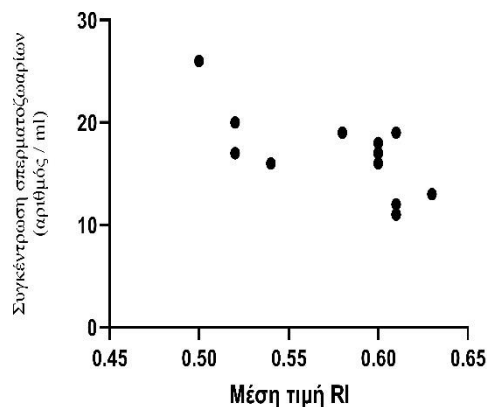
^b Λόγω μικρού μεγέθους δείγματος, πραγματοποιήσαμε έναν Kruskal-Wallis non-parametric υπολογισμό για τη σύγκριση των ομάδων, KW statistic 4,522, p=0,21, στατιστικά μη σημαντική διαφορά

^d Λόγω μικρού μεγέθους δείγματος και μη κανονική κατανομή, πραγματοποιήσαμε έναν Mann Whitney non-parametric t-test υπολογισμό, Mann-Whitney U 186,5, p=0,086, στατιστικά μη σημαντική διαφορά

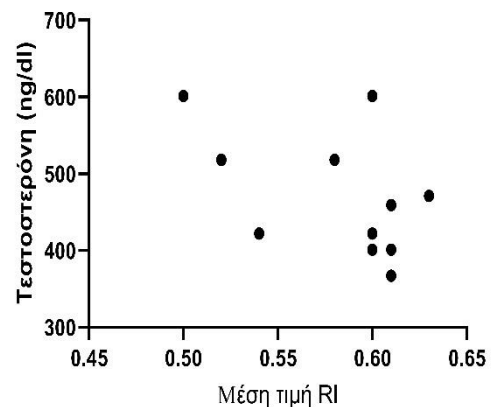
Επίσης, υπολογίσαμε πιθανές συσχετίσεις του ορχικού όγκου, της μέσης τιμής του RI με παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος, την FSH και την τεστοστερόνη. Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής RI και της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων ($r=-0,5$, 95% CI -0,76 to -0,1, $p=0,014$), σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής RI και της τεστοστερόνης του ορού ($r=-0,42$, 95% CI -0,71 to 0,0006, $p=0,044$), του συνολικού ορχικού όγκου με τη παράμετρο TMSC ($r=0,82$, 95% CI 0,61 to 0,92, $p<0,001$), τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων ($r=0,47$, 95% CI 0,05 to 0,74, $p=0,02$), την κινητικότητα ($r=0,44$, 95% CI 0,02 to 0,72,

$p=0,03$) και με την τεστοστερόνη του ορού ($r=0,43$, 95% CI 0,014 to 0,72, $p=0,038$). Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του συνολικού ορχικού όγκου με την FSH ($r=-0,51$, 95% CI -0,77 to -0,12, $p=0,0113$). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς των ορχικών όγκων και της κινητικότητας ($r=-0,13$, 95% CI -0,53 to -0,30, $p=0,52$) και της παραμέτρου TMSC ($r=-0,08$, 95% CI -0,49 to 0,35, $p=0,7$). Η γραφική απεικόνιση των σημαντικότερων συσχετίσεων παρουσιάζεται στα παρακάτω διαγράμματα.

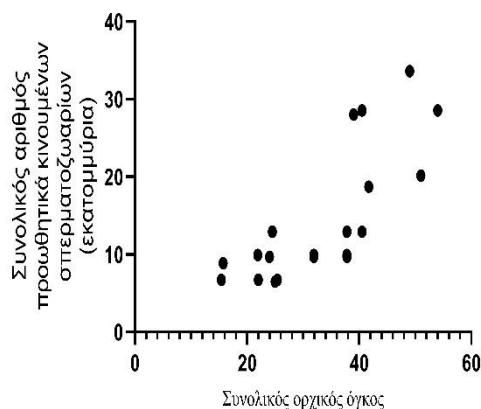
Εικόνα 1. Συσχέτιση της μέση τιμής RI με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων ($p<0,05$).



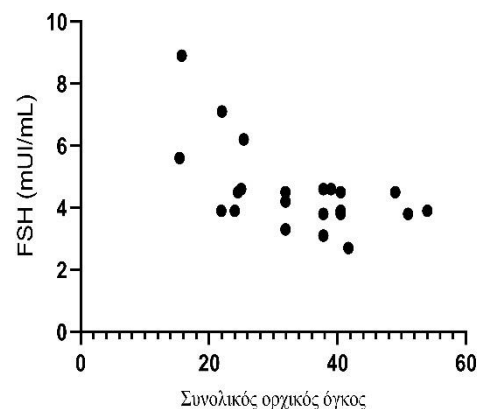
Εικόνα 2. Συσχέτιση της μέση τιμής RI με τη τεστοστερόνη του ορού ($p<0,05$).



Εικόνα 3. Συσχέτιση TMSC με το συνολικό ορχικό όγκο ($p<0,05$)



Εικόνα 4. Συσχέτιση του συνολικού ορχικού όγκου με την FSH ($p<0,05$).

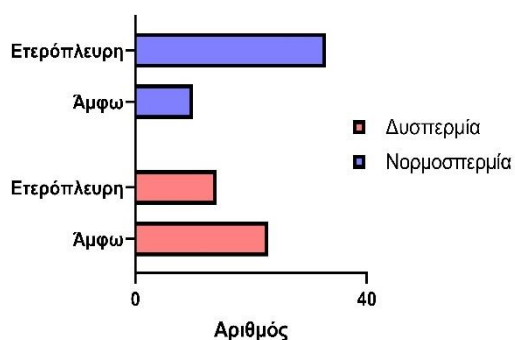


ε. Εγγραφή - Σύγκριση των ομάδων.

Καταγράψαμε την εντόπιση της κισσοκήλης επί του συνόλου των συμμετεχόντων. Στην ομάδα της νορμοσπερμίας, ετερόπλευρη και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη παρατηρήθηκε στο 76,74% (33/43) και 23,26% (10/43) των συμμετεχόντων, αντίστοιχα. Στην ομάδα της δυσπερμίας, ετερόπλευρη και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη παρατηρήθηκε στο 37,84% (14/37) και 62,26% (23/37) των συμμετεχόντων, αντίστοιχα. Η γραφική αναπαράσταση της κατανομής εντόπισης απεικονίζεται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 1).

Κατόπιν υπολογισμού με Fischer's exact test, η παρουσία αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης διέφερε σημαντικά στους άνδρες με δυσπερμία ενώ η παρουσία της σχετίζεται με αυξημένο σχετικό ρίσκο για δυσπερμία (Relative Risk 2,43, 95% CI 1,45 to 3,89, $p=0,006$) σε σχέση με την ετερόπλευρη κισσοκήλη. Η θετική προγνωστική αξία της αμφοτερόπλευρης εντόπισης στο δείγμα μας υπολογίσθηκε σε 69,7% (95% CI 0,461 to 0,759).

Εικόνα 1. Γραφική αναπαράσταση εντόπισης κισσοκήλης



Επίσης, συγκρίναμε τις δύο ομάδες ως προς τις μεταβλητές ηλικία, BMI, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, το μέγεθος της κισσοκήλης, τον ορχικό όγκο, την FSH και την τιμή της τεστοστερόνης. Επίσης, συμπεριλάβαμε στη σύγκριση το συνολικό αριθμό προωθητικά κινουμένων σπερματοζωαρίων (TMSC) ως μέτρο για την ποιότητα του σπερμοδιαγράμματος. Η σύγκριση απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ συμμετεχόντων με δυσπερμία και νορμοσπερμία ^a.

	Νορμοσπερμία (43)		Δυσπερμία (37)		P value
Ηλικία (έτη)	25		27		0,08
Δείκτης μάζας σώματος	23,4		21,2		0,046 *
Συνολικός ορχικός όγκος (ml)	27,7		30,10		0,24
Διαφορά Δεξιού – Αριστερού όγκου (ml)	2,1		1,7		0,11
Μέγιστη διάμετρος AP (mm)	2,97		3,25		0,013 *
Μέγιστη διάμετρος ΔΕ (mm)	N=10		N=23		0,058
	2,56		2,94		
Μέση τιμή PSV (cm/s)	9,45		7,56		0,028 *
Μέση τιμή EDV (cm/s)	4,33		3,61		0,0001*
Μέση τιμή RI	0,51		0,6		0,0001*
Μέση τιμή RI (ετερόπλευρη κηρσοκήλη)	N=33	p>0.05	N=14	p>0.05	0,002*
	0,51		0,61		
Μέση τιμή RI (αμφοτερόπλευρη κηρσοκήλη)	N=10		N=23		0,002*
	0,54		0,6		
Ratio RI αριστερά / RI δεξιά	1,07		1,03		0,12
FSH (mUI/ml)	2,6		3,9		0,0001*
Τεστοστερόνη (ng/dl)	532		459		0,014 *
TMSC (αριθμός, 10⁶)	44,55		12,92		0,0001*

^a Λόγω ασυμφωνίας στην κατανομή των μεταβλητών, η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Mann Whitney test, οι συγκρίσιμες τιμές απεικονίζονται ως διάμεσοι (median)

* Στατιστικά σημαντική διαφορά

Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε μια σύγκριση ανά ομάδες για τις, σημαντικότερες παραμέτρους: το συνολικό ορχικό όγκο, τη μέση τιμή RI και το συνολικό αριθμό των προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων (TMSC). Λόγω περιορισμών στην κατανομή των μεταβλητών πραγματοποιήσαμε το Kruskal-Wallis nonparametric test έναντι του one-way ANOVA. Η σύγκριση απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Σύγκριση υπο-ομάδων ως τον συνολικό ορχικό όγκο, τη μέση τιμή RI και το συνολικό αριθμό TMSC.

	Νορμοσπερμία και ετερόπλευρη κισσοκήλη (n=33)		Νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη (n=10)		Δυσπερμία και ετερόπλευρη κισσοκήλη (n=14)		Δυσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη (n=23)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Συν. ορχικός όγκος (ml)	28,22	5,41	29,37	4,9	26,7	5,46	33,9	10,7
	Kruskal-Wallis nonparametric test ^α , Kruskal-Wallis statistic 5,551, p=0,1356 *							
Μέση τιμή RI	0,50	0,06	0,52	0,046	0,59	0,065	0,58	0,039
	Kruskal-Wallis nonparametric test ^α , Kruskal-Wallis statistic 28,58, P<0,0001 ^β							
NE vs NA ^γ	>0,9999							
NE vs ΔΕ	0,0002 ^β							
NE vs ΔΑ	<0,0001 ^β							
TMSC (αριθμός, 10⁶)	61,86	44,93	47,39	35,19	25,19	10,96	14,19	8,075
P value	Kruskal-Wallis nonparametric test ^α , Kruskal-Wallis statistic 42,95, P<0,0001 ^β							
NE vs NA ^γ	>0,9999							
NE vs ΔΕ	0,0079 ^β							
NE vs ΔΑ	<0,0001 ^β							

^α Χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis nonparametric test κατόπιν ελέγχου της κανονικότητας της κατανομής

* Στατιστικά μη σημαντική διαφορά

^β Στατιστικά σημαντική διαφορά

^γ Επιμέρους σύγκριση των υπο-ομάδων NE: Νορμοσπερμία / ετερόπλευρη εντόπιση, NA: Νορμοσπερμία / αμφοτερόπλευρη εντόπιση, ΔΕ: Δυσπερμία / ετερόπλευρη εντόπιση, ΔΑ: Δυσπερμία / αμφοτερόπλευρη εντόπιση

f. Επανεξέταση - Σύγκριση κατά ζεύγη συνολικά και ανά υπο-ομάδα.

Κατόπιν της παρόδου έξι μηνών, οι ασθενείς επανεξετάστηκαν εκ νέου για τον έλεγχο εξέλιξης της υποκλινικής σε κλινική κίρσοκήλη. Κανένας ασθενείς δεν παρουσιάστηκε με εμφανή εξέλιξη σε κλινική κίρσοκήλη. Επίσης, κατά τον έλεγχο του σπερμοδιαγράμματος, σε κανέναν ασθενή δεν τροποποιήθηκε το status της ποιότητας του σπέρματος (ασθενοσπερμία / ολιγοσπερμία), επομένως δεν δημιουργήσαμε εκ νέου ομάδες. Αντί αυτού, πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση κατά ζεύγη ως προς τον αριθμό TMSC.

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται η ανάλυση κατά ζεύγη για τις σημαντικότερες συνεχείς παραμέτρους για το σύνολο των συμμετεχόντων (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Σύγκριση κατά ζεύγη και συγκριτική ανάλυση κατά την επανεξέταση για το σύνολο των συμμετεχόντων ^a.

	Εγγραφή	Επανεξέταση
<u>TMSC (αριθμός, 10⁶)</u>	v = 80	
Μέσος, SD	39,93 +/- 37,9	38,65 +/- 38,68
Διάμεσος	28,56	27,87
P value	0,0006 *, median of differences -1,57	
<u>Συνολικός ορχικός όγκος</u>	v = 80	
Μέσος, SD	29,73 +/- 7,7	29,68 +/- 7,71
Διάμεσος	27,95	28,10
P value	0,4116 ^β , median of differences 0	
<u>Μέση τιμή RI</u>	v = 80	
Μέσος, SD	0,5435 +/- 0,06	0,5443 +/- 0,064
Διάμεσος	0,54	0,54
P value	0,6431, median of differences 0 ^β	

^a Λόγω ασυμφωνίας στην κατανομή των μεταβλητών, η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Wilcoxon test

* Στατιστικά σημαντική διαφορά

Επίσης, διερευνήσαμε το μέγεθος της μεταβολής ως προς τον συνολικό ορχικό όγκο, τη μέση τιμή RI και την παράμετρο TMSC ανά υπο-ομάδα. Κατόπιν υπολογισμού μέσω Wilcoxon test, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μεταβολή του RI και το συνολικό ορχικό όγκο ανά υπο-ομάδα ($p>0,05$). Ως προς τη μεταβολή της παραμέτρου TMSC, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στις ομάδες της δυσπερμίας ($p<0,05$) αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των υπο-ομάδων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Σύγκριση υπο-ομάδων ως προς τη μεταβολή του TMSC.

	Νορμοσπερμία και ετερόπλευρη κισσοκήλη (n=33)		Νορμοσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη (n=10)		Δυσπερμία και ετερόπλευρη κισσοκήλη (n=14)		Δυσπερμία και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη (n=23)	
	<u>Diff. of Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Diff. of Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Diff. of Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Diff. of Mean</u>	<u>SD</u>
<u>TMSC (αριθμός, 10⁶)</u>	-0,54	5,95	-2,5	6,24	-2,7	2,33	-0,93	1,67
Wilcoxon (paired) test, p value	0,36		0,23		0,002 *		0,014 *	
Welch and Brown-Forsythe test ^a	ns ^{β, γ}							

* Στατιστικά σημαντική διαφορά

^a Το τεστ χρησιμοποιήθηκε αντί της κλασσικής one-way ANOVA λόγω ασυμφωνίας της κατανομής των δειγμάτων

Brown-Forsythe ANOVA test, F* (DFn, DFd) 1,053 (3,000, 26,09), p value = 0,38

Welch's ANOVA test, W (DFn, DFd), 2,284 (3,000, 27,04), P value = 0,1015

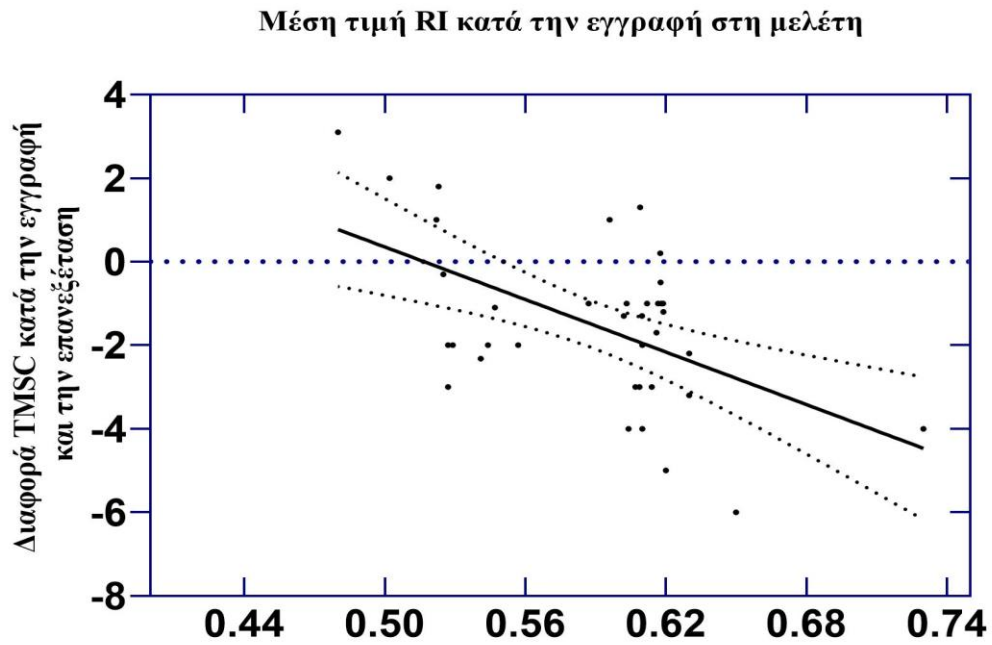
^β Στατιστικά μη σημαντική διαφορά

^γ Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας επίσης το Standard error of mean, λαμβάνοντας υπόψιν τις διαφορές μεταξύ των υπο-ομάδων δείγματος, $p>0,05$

Δεν διαπιστώθηκε σημαντικά στατιστική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής RI και της διαφοράς του TMSC στην ομάδα των νορμοσπερμικών ($r=0,11$, $p=0,44$), ούτε μεταξύ του αρχικού ολικού όγκου και της μεταβολής TMSC ($r=-20$, $p=0,17$). Μη σημαντική στατιστικά συσχέτιση παρατηρήθηκε για τον αρχικά συνολικό όγκο όρχεων και τη μεταβολή του TMSC για την ομάδα της δυσπερμίας ($r=-0,16$, CI -0,46 to 0,18, $p=0,34$). Όμως, η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών για την ομάδα της δυσπερμίας, ορισμένων ως x =μέση τιμή RI κατά τη διάγνωση και y =μεταβολή του TMSC υπολογίστηκε στατιστικά σημαντική (Slope -20,96, CI -32,39 to -9,5, R^2 0,28, $p=0,007$). Η γραφική

απεικόνιση της συσχέτισης για την ομάδα της δυσπερμίας αποδίδεται στην παρακάτω εικόνα.

Εικόνα 1. Γραμμική παλινδρόμηση μέσης τιμής RI και της διαφοράς TMSC για τους άνδρες με δυσπερμία και υποκλινική κίρσοκήλη.



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιδέα για την πραγματοποίηση της εν λόγω μελέτης προήλθε από την αμφιλεγόμενη φύση της υποκλινική κισσοκήλης. Αν και η οντότητα θεωρείται πρόωμη της κλινικής μορφή και έχει σχετισθεί με την υπογονιμότητα, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές ούτε πειστικά, συγκεντρωτικά δεδομένα για την αναγκαιότητα αντιμετώπισης και παρακολούθησης. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αναδείξουμε πιθανούς υπερηχογραφικούς ή κλινικούς παράγοντες που συνδέονται με διαταραχές στο σπερμοδιάγραμμα και ίσως θα μπορούσαν να βοηθήσουν ώστε να αναγνωρίζεται πρόωμα ο κίνδυνος επιδείνωσης της γονιμότητας ή εξέλιξης στην κλινική μορφή. Για αυτό το λόγο, καθορίσαμε ως παραμέτρους μελέτης κοινώς χρησιμοποιούμενα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά και ορίσαμε τον επανέλεγχο των ασθενών σε 6 μήνες. Ορίσαμε αυτό το διάστημα, καθώς θεωρήσαμε πως δύο σπερματογενετικοί κύκλοι είναι αρκετοί να αναδείξουν σημαντικές μεταβολές στο σπερμοδιάγραμμα ενώ δεν θα ήταν απαγορευτικό για την αντιμετώπιση, σε περίπτωση ένδειξης παρέμβασης.

Παρατηρήσαμε πως οι άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη και νορμοσπερμία και δυσπερμία, αντίστοιχα, διαφέρουν σημαντικά ως προς το μέγεθος και την εντόπιση της κισσοκήλης. Οι αριστερές κισσοκήλες στους δυσπερμικούς άνδρες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες, ενώ η παρουσία αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης ήταν στατιστικά σημαντική στην ομάδα της δυσπερμίας και το σχετικό ρίσκο δυσπερμίας έγειρε υπέρ της αμφοτερόπλευρης εντόπισης. Διαπιστώσαμε πως η διάμετρος δεν φαίνεται να σχετίζεται με την επίδραση της αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης, αφού το μέγεθος της δεξιάς κισσοκήλης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Η σημασία της οντότητας πιθανώς αφορά την ανατομική σύνδεση των κισσοειδών πλεγμάτων που έχει συσχετισθεί με παθολογικά ευρήματα στους λοιπούς επικουρικούς αδένες και διαταραχές της κινητικότητας [268]. Στην υπο-ομάδα των ανδρών με νορμοσπερμία και ετερόπλευρη εντόπιση, οι κισσοκήλες που εκδήλωναν μη φθίνουσα παλινδρόμηση κατά τη Valsava ήταν μεγαλύτερες των κισσοκηλών με φθίνουσα παλινδρόμηση. Θεωρούμε τα ευρήματα αυτά σημαντικό καθώς η ψηλαφησιμότητα των κισσοκηλών φαίνεται να σχετίζεται με την διάμετρο των αγγείων [60]. Δεδομένου πως η οντότητα αποτελεί ένα δυναμικό φαινόμενο, οι άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη, μέγιστη διάμετρο >3 mm και μη φθίνουσα παλινδρόμηση πιθανώς βρίσκονται σε κίνδυνο εξέλιξης στο μέλλον και θα πρέπει να παρακολουθούνται. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη

μας, δεν παρατηρήσαμε εξέλιξη σε κλινική κισσοκήλη μετά την πάροδο των 6 μηνών. Ίσως το διάστημα αυτό να μην είναι αρκετό, και οποιαδήποτε άλλο αποτέλεσμα θα ήταν μάλλον τυχαίο. Ως αναφορά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μελέτη των Cervellione et al, όπου το 28% των παιδιών με υποκλινική κισσοκήλη εκδήλωσαν εξέλιξη σε κλινική σε βάθος 4 ετών [80].

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε πως οι άνδρες της ομάδας της δυσπερμίας ήταν μεγαλύτεροι των ανδρών με νορμοσπερμία. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ενώ θεωρούμε πως η ηλικιακή διαφορά είναι μικρή και η πραγματική σημασία του ευρήματος είναι άγνωστη. Εξάλλου, οι άνδρες της μελέτης μας δεν ήταν κλινικά υπογόνιμοι και το σπερμοδιάγραμμα αποτελεί έμμεσο δείκτη της σπερματογένεσης. Παρ' όλα αυτά, η ηλικία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την διερεύνηση ασθενών με υποκλινική κισσοκήλη και πόσον μάλλον με δυσπερμία, καθώς η πιθανότητα εξέλιξης σε κλινική κισσοκήλη στο μέλλον θα αλλάξει τη θεραπευτική προσέγγιση, ειδικά εάν προκύψουν ζητήματα υπογονιμότητας. Γενικότερα, η ανδρική γονιμότητα και η σχέση της με την ηλικία του ζευγαριού είναι πιθανό να αλλάξει τη διαχείριση της υπογονιμότητας ζεύγους [269], αν και η ηλικία αποκλειστικά δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τις παραμέτρους του σπέρματος [270]. Όμως, αξίζει να σημειωθεί πως μετεγχειρητικές της κισσοκηλεκτομής βελτιώσεις στη συγκέντρωση και την κινητικότητα του σπέρματος έχει αναφερθεί να είναι μεγαλύτερες μεταξύ των νεότερων ανδρών, παρατήρηση που συνηγορεί υπέρ της διόρθωσης το συντομότερο δυνατόν [271].

Ο δείκτης μάζας σώματος αναφέρεται ως δυνητικός παράγοντας στην παθογένεση της κισσοκήλης και ειδικότερα αναφέρεται πως οι ασθενείς με κισσοκήλη έχουν χαμηλότερο BMI και κυρίως, μεγαλύτερο ύψος. Από την άλλη, οι άνδρες με υπερβολικό σωματικό βάρος έχουν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης κισσοκήλης σε σύγκριση με το κανονικό βάρος ή τα λιποβαρή άτομα [272]. Εάν η σχέση αυτή αποτελεί συσχέτιση άλλων παραγόντων ή αιτίαση είναι άγνωστο. Σε παχύσαρκους/υπέρβαρους άνδρες με υπογονιμότητα έχει αναφερθεί αυξημένη επίπτωση υποκλινικής κισσοκήλης σε σχέση με τους μη-παχύσαρκους [273]. Κατά τη γνώμη μας, τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη της ακτινολογικής διερεύνησης, μιας και η κλινική εξέταση πιθανώς δεν επαρκεί για τον έλεγχο κισσοκήλης σε άνδρες με περίσσιο βάρος. Στο δείγμα μας, διαπιστώσαμε οριακά

στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Παρά τη διαφορά μεταξύ των ομάδων, θεωρούμε πως ο BMI συμβάλλει ελάχιστα στη λήψη αποφάσεων, αφού ο ρόλος του πιθανώς περιορίζεται στην παθογένεση και όχι (άμεσα) στην παθοφυσιολογία της πάθησης.

Στη μελέτη μας, δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τον συνολικό ορχικό όγκο, ενώ η διαφορά του όγκου μεταξύ των δεξιών και αριστερών όρχεων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Από τα παραπάνω πιθανώς συμπεραίνεται πως ο ορχικός όγκος δεν είναι ενδεικτικός για τη σπερματογένεση σε ασθενείς με υποκλινική κίρσοκήλη και πιθανώς δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά για να διαχωρίσει τις δύο καταστάσεις. Ακόμα, η μη στατιστικά σημαντική διαφορική σχέση των όρχεων θα μπορούσε να εξηγηθεί από την επίδραση της αμφοτερόπλευρης κίρσοκήλης [72]. Στους άνδρες με νορμοσπερμία, τα στοιχεία του όγκου (συνολικός και διαφορά) δεν έφεραν σημαντική συσχέτιση με τον παράγοντα TMSC. Παρ' όλα αυτά, στους άνδρες με δυσπερμία, παρατηρήθηκαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ του ολικού ορχικού όγκου και της διαφοράς των όρχεων με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα, τον TMSC καθώς και με την τεστοστερόνη και την FSH. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με πρόσφατες δημοσιεύσεις που υπογραμμίζουν τη σημασία του όγκου όρχεως ως δείκτη σπερματογένεσης και ευγοναδισμού [274]. Δεδομένου πως οι συνολικός όγκος των όρχεων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, φαίνεται πως ο όγκος μπορεί να παρέχει πληροφορίες αφού διευκρινισθεί η ποιότητα του σπέρματος και όχι πριν από αυτή, βοηθώντας στην παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Επίσης, ο αρχικά συνολικός όγκος δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με τη μεταβολή του TMSC στους ασθενείς με υποκλινική κίρσοκήλη, είτε αυτοί ήταν νορμοσπερμικοί είτε δυσπερμικοί.

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήσαμε όσον αφορά την τεστοστερόνη μεταξύ των δύο ομάδων. Παρ' όλα αυτά, η τιμή της ορμόνης βρέθηκε μεταξύ των φυσιολογικών ορίων που περιορίζει τη σημαντικότητα του αποτελέσματος, αν και το εύρημα είναι ενδιαφέρον μιας και ο ορχικός όγκος δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Επίσης, δεν διερευνήσαμε την τιμή LH που θα αντικατόπτριζε την αντιρρόπηση του οργανισμού. Είναι άγνωστο πάντως αν η υποκλινική κίρσοκήλη σχετίζεται με τον υπογοναδισμό, όπως η κλινική μορφή [275]. Η τιμή της FSH διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένη στους άνδρες με δυσπερμία, στοιχείο σημαντικό αφού μπορεί να συσχετισθεί

με πρωτοπαθή ορχική δυσλειτουργία. Η ορμόνη έχει συνδεθεί με τη βαρύτητα της κισσοκήλης ως προς τη σπερματογένεση και η μείωση της μετά τη διόρθωση σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση [276], [277].

Παρατηρήσαμε πως οι αιμοδυναμικές παράμετροι PSV, EDV, RI αλλά όχι το κλάσμα RI αριστερά / RI δεξιά διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, υποδηλώνοντας πως η δυσπερμία πιθανώς συνοδεύεται από αλλαγές στο παρέγχυμα των όρχεων. Τα ευρήματα αυτά είναι άγνωστο αν αντιπροσωπεύουν μόνιμες συνέπειες ή σχετίζονται με την εμπέδηση που προκαλείται από την παρουσία των διατεταμένων αγγείων καθώς για ηθικούς λόγους δεν πραγματοποιήσαμε ιστοπαθολογική εξέταση η οποία φαίνεται πως είναι η μόνη που μπορεί να εκτιμήσει την επίδραση της πάθησης [278]. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται σημαντικό το γεγονός πως η μέτρηση του δείκτη μπορεί να αναγνωρίσει προκαταρκτικά τη δυσπερμία και σε άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη, ενώ η διάμεση τιμή του δείγματός μας είναι παρόμοια με το cutoff που αναφέρεται στη βιβλιογραφία [17]. Είναι άγνωστο αν αυτές οι διαφορές οφείλονται στην παρουσία της κισσοκήλης, αφού συγκρίνοντας τη μέση τιμή RI μεταξύ των υπο-ομάδων της νορμοσπερμίας, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη των Pinggera et al η διαφορά μεταξύ των νορμοσπερμικών και των δυσπερμικών ως προς το RI ήταν 0,14 ενώ στη μελέτη μας ήταν 0,08, γεγονός που ίσως οφείλεται στην επίδραση της υποκλινικής κισσοκήλης.

Επίσης, στους άνδρες με ετερόπλευρη εντόπιση και δυσπερμία, η μέση τιμή και το κλάσμα RI παρουσίαζε αρνητική και θετική συσχέτιση, αντίστοιχα, με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων. Το πρώτο εύρημα είναι συμβατό με τα στοιχεία της βιβλιογραφίας για τον προγνωστικό ρόλο του δείκτη στην oligospermia [90]. Στην ομάδα της αμφοτερόπλευρης εντόπισης και δυσπερμίας, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων και την τεστοστερόνη του ορού. Αν και η μελέτη μας δεν περιελάμβανε άνδρες με υπογοναδισμό, η παρουσία αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης ίσως τοποθετεί τους άνδρες αυτούς σε κίνδυνο, όπως αντίστοιχα παρατηρείται και στους άνδρες με κλινική κισσοκήλη [279]. Τέλος, η αρχική μέση τιμή RI παρουσίαζε ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τη μεταβολή στον αριθμό TMSC κατά το follow-up στους άνδρες με δυσπερμία. Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική, καθώς αναδεικνύει το δείκτη όχι μόνο αξιόπιστο στην αναγνώριση της δυσπερμίας, αλλά και στην πρόβλεψη της επιδείνωσης με την πάροδο του χρόνου

στους άνδρες με δυσπερμία. Κατά τη γνώση μας, η παρατήρηση αυτή είναι η πρώτη στη βιβλιογραφία για τον προγνωστικό ρόλο ενός δείκτη στην παρακολούθηση ασθενών με υποκλινική κίρσοκήλη και δυσπερμία. Προηγουμένως, ο δείκτης RI έχει παρατηρηθεί βοηθητικός για την πρόβλεψη του αποτελέσματος της κίρσοκηλεκτομής και να συσχετίζεται θετικά με τη βελτίωση [93], [280].

Για την απλούστερη αλλά και πιο αξιόπιστη καταγραφή του δυναμικού του σπερμοδιαγράμματος χρησιμοποιήσαμε την παράμετρο του συνολικού αριθμού των προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων (TMSC). Όπως αναμενόταν, ο αριθμός διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων, αλλά σημειώθηκε επίσης (όχι στατιστικά ισχυρή) διαφορά μεταξύ των υπο-ομάδων της νορμοσπερμίας ($61,86$ vs $47,39 \times 10^6$, για την ετερόπλευρη και αμφοτερόπλευρη εντόπιση, αντίστοιχα). Κατά την επανεξέταση, το σύνολο παρατηρήθηκε να παρουσιάζει σημαντικές διαφορές στον αριθμό, προϊόντος του χρόνου. Θεωρούμε τα ευρήματα αυτά σημαντικά καθώς ο συνολικός αριθμός TMSC θεωρείται ικανότερος προγνωστικός δείκτης για τις πιθανότητες εγκυμοσύνης και των ζητούμενων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έναντι των συμβατικών παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος [281]. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν πως οι άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη και δυσπερμία δεν αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για περαιτέρω παρακολούθηση και πιθανώς θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικό της αναπαραγωγής για περαιτέρω καθοδήγηση.

Περιορισμοί της μελέτης

Για τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος, χρησιμοποιήσαμε τη μελέτη των Pinggera et al [17] για τις τιμές RI σε φυσιολογικά και μη φυσιολογικά άτομα. Για διαφορά στην τιμή RI 0,14, τιμή $\alpha=0.05$, $\text{power}=0.985$, $q1/q2=1$, που αντιστοιχούν σε $\text{effect size}=1.086$, $S=0.06$ (η τυπική απόκλιση του RI στον πληθυσμό της πιλοτικής μελέτης), υπολογίστηκε πως θα χρειαστεί ελάχιστο δείγμα 60 ατόμων, ασθενείς, κατανεμημένοι στα δύο groups (Ομάδα 1=30, Ομάδα 2=30) [282]. Αν και ο αριθμός των συμμετεχόντων υπερέβη τον υπολογισμό και τα αποτελέσματα της μελέτης μας ανέδειξαν στατιστική σημαντικότητα, η κλινική ετερογένεια των υπο-ομάδων όπως αυτή προέκυψε και ο πρωτότυπος σχεδιασμός της μελέτης μας δυσκολεύει τη εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά την δύναμη (power) του δείγματός μας συνολικά για όλες τις συσχετίσεις και τα συγκριτικά τεστ.

Επίσης, περιορισμό της μελέτης μας αποτελεί η κλινική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων, αφού χρησιμοποιήσαμε ως μέσο αναφοράς τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος, που αποτελεί έμμεσο και όχι άμεσο κλινικό δείκτη της ανδρικής υπογονιμότητας και δεν καταγράψαμε την πατρότητα ή τα ποσοστά υπογονιμότητας. Επίσης, αν και η διάρκεια του follow-up ήταν διαφωτιστική για την ομάδα της δυσπερμίας, δεν βοηθά στη διεξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά την εξέλιξη σε κλινική μορφή, αφού θα πρέπει να θεωρείται πιθανώς σύντομο. Τέλος, δεν διερευνήσαμε την περαιτέρω αντιμετώπιση των ανδρών με δυσπερμία, που θα μπορούσε να αποδώσει επιπλέον συμπεράσματα.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη μας προκύπτει πως οι νορμοσπερμικοί και δυσπερμικοί άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη αποτελούν ξεχωριστές ομάδες με διακριτά χαρακτηριστικά. Η αμφοτερόπλευρη εντόπιση της κισσοκήλης σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης τουλάχιστον μίας διαταραχής στο συμβατικό σπερμοδιάγραμμα σε άνδρες με ολιγοασθενοσπερμία, γεγονός που φαίνεται να μην σχετίζεται με το μέγεθος της δεξιάς κισσοκήλης.

Στους άνδρες με νορμοσπερμία, οι υπερηχογραφικοί παράγοντες δεν σχετίζονται με τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος κατά την εξέταση, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στο TMSC. Το εξάμηνο follow-up αποτελεί ασφαλές χρονικό διάστημα για τους άνδρες αυτούς, αλλά είναι άγνωστο ποιο είναι το βέλτιστο διάστημα παρακολούθησης. Επίσης, μεγαλύτερη διάμετρος κισσοκήλης και παρουσία μη φθίνουσας παλινδρόμησης ίσως σχετίζεται με αυξημένο ρίσκο εξέλιξης στο μέλλον.

Στους άνδρες με δυσπερμία, η μέση τιμή του RI και ο συνολικός ορχικός όγκος μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της βαρύτητας της υποκλινικής κισσοκήλης κατά τη διάγνωση αφού σχετίζονται με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων καθώς και με την τεστοστερόνη και FSH. Τα άτομα με δυσπερμία παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές στον TMSC κατά τον επανέλεγχό τους, εν αντιθέσει με τους νορμοσπερμικούς άνδρες. Άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη και δυσπερμία δεν θα πρέπει να θεωρούνται ιδανικοί υποψήφιοι για περαιτέρω παρακολούθηση αφού είναι πιθανό να παρουσιάσουν ουσιώδεις μεταβολές στο TMSC στο άμεσο μέλλον. Τέλος, διαπιστώθηκε πως όσο μεγαλύτερη η μέση τιμή του RI κατά τη διάγνωση τόσο μεγαλύτερη η μεταβολή του TMSC κατά την επανεξέταση. Το εύρημα αυτό αναδεικνύει το δείκτη ως σημαντικό εργαλείο στην αξιολόγηση και στο σχεδιασμό της αντιμετώπισης των δυσπερμικών ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη.

Συντομογραφίες

MRI, Magnetic Resonance Imaging

CDUS, Colour Doppler Ultrasound

SWE, Shear Wave Elastography

SE, Strain elastography

FSH, Follicular-Stimulating Hormone

LH, Luteinizing Hormone

TMSC, Total Motile Sperm Count,

Βιβλιογραφία

- [1] T. G. Cooper *et al.*, “World Health Organization reference values for human semen characteristics,” *Hum. Reprod. Update*, vol. 16, no. 3, pp. 231–245, 2009, doi: 10.1093/humupd/dmp048.
- [2] J. S. Su, N. J. Farber, and S. C. Vij, “Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview.,” *Andrologia*, p. e13576, Apr. 2020, doi: 10.1111/and.13576.
- [3] F. Lotti *et al.*, “The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: clinical, seminal and biochemical characteristics,” *Andrology*, Apr. 2020, doi: 10.1111/andr.12808.
- [4] N. Zampieri and F. Camoglio, “Pediatric-adolescent andrology: Single centre experience.,” *Arch. Ital. di Urol. Androl. organo Uff. [di] Soc. Ital. di Ecogr. Urol. e Nefrol.*, vol. 92, no. 2, Jun. 2020, doi: 10.4081/aiua.2020.2.97.
- [5] U. Levinger, M. Gornish, Y. Gat, and G. N. Bachar, “Is varicocele prevalence increasing with age?,” *Andrologia*, vol. 39, no. 3, pp. 77–80, Jun. 2007, doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00766.x.
- [6] H. Besiroglu, A. Otunctemur, M. Dursun, and E. Ozbek, “The prevalence and severity of varicocele in adult population over the age of forty years old: a cross-sectional study.,” *aging male Off. J. Int. Soc. Study Aging Male*, vol. 22, no. 3, pp. 207–213, Sep. 2019, doi: 10.1080/13685538.2018.1465913.
- [7] R. Belay, G. Huang, J.-C. Shen, and E. K. Ko, “Diagnosis of clinical and subclinical varicocele: how has it evolved?,” *Asian J. Androl.*, vol. 18, no. 2, p. 182, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.169991.
- [8] N. Zampieri and A. Dall’Agnola, “Subclinical varicocele and sports: A longitudinal study,” *Urology*, vol. 77, no. 5, pp. 1199–1203, 2011, doi: 10.1016/j.urology.2010.09.057.
- [9] A. Majzoub, A. Agarwal, and S. C. Esteves, “Sperm DNA fragmentation testing in patients with subclinical varicocele : is there any evidence ?,” vol. 6, no. Suppl 4, pp. 459–461, 2017, doi: 10.21037/tau.2017.03.88.
- [10] D. Unal, E. Yeni, A. Verit, and O. F. Karatas, “Clomiphene citrate versus varicoelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study.,” *Int. J. Urol.*, vol. 8, no. 5, pp. 227–230, May 2001.
- [11] U. Cantoro, M. Polito, and G. Muzzonigro, “Reassessing the Role of

- Subclinical Varicocele in Infertile Men with Impaired Semen Quality: A Prospective Study,” *Urology*, vol. 85, no. 4, pp. 826–830, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.urology.2015.01.015.
- [12] M. Yamamoto, H. Hibi, Y. Hirata, K. Miyake, and T. Ishigaki, “Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study,” *J Urol*, vol. 155, no. 5, pp. 1636–1638, 1996, doi: S0022-5347(01)66149-4 [pii].
- [13] N. Ou *et al.*, “Bilateral is superior to unilateral varicocelectomy in infertile men with bilateral varicocele: Systematic review and meta-analysis.,” *Andrologia*, vol. 51, no. 11, p. e13462, Dec. 2019, doi: 10.1111/and.13462.
- [14] G. Tsampoukas, A. Dellis, and A. Papatsoris, “Bilateral disease and intratesticular haemodynamics as markers of dyspermia in patients with subclinical varicocele: A prospective study.,” *Arab J. Urol.*, vol. 17, no. 4, pp. 298–304, 2019, doi: 10.1080/2090598X.2019.1647676.
- [15] R. M. Cervellione, M. Corroppolo, and A. Bianchi, “Subclinical varicocele in the pediatric age group.,” *J. Urol.*, vol. 179, no. 2, pp. 717–9; discussion 719, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.juro.2007.09.095.
- [16] S. Freeman *et al.*, “Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading,” *Eur. Radiol.*, vol. 30, no. 1, pp. 11–25, Jan. 2020, doi: 10.1007/s00330-019-06280-y.
- [17] G. M. Pinggera *et al.*, “Assessment of the intratesticular resistive index by colour Doppler ultrasonography measurements as a predictor of spermatogenesis,” *BJU Int.*, vol. 101, no. 6, pp. 722–726, 2008, doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07343.x.
- [18] P. Nagappan, D. Keene, F. Ferrara, A. Shabani, and R. M. Cervellione, “Antegrade venography identifies parallel venous duplications in the majority of adolescents with varicocele.,” *J. Urol.*, vol. 193, no. 1, pp. 286–290, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.juro.2014.07.081.
- [19] F. Comhaire, M. Kunnen, and C. Nahoum, “Radiological anatomy of the internal spermatic vein(s) in 200 retrograde venograms.,” *Int. J. Androl.*, vol. 4, no. 1–6, pp. 379–387, 1981, doi: 10.1111/j.1365-2605.1981.tb00722.x.
- [20] M. Goldstein and J. F. Eid, “Elevation of intratesticular and scrotal skin surface

- temperature in men with varicocele.,” *J. Urol.*, vol. 142, no. 3, pp. 743–745, Sep. 1989, doi: 10.1016/s0022-5347(17)38874-2.
- [21] S. S. Raitsina, “[Hematotesticular barrier and its role in regulating spermatogenesis and fertility].,” *Akush. Ginekol. (Sofia)*, no. 4, pp. 5–7, Apr. 1980.
- [22] K. Rotker and M. Sigman, “Recurrent varicocele,” no. December 2015, pp. 229–233, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.171578.
- [23] F. W. Winkelbauer, M. E. Ammann, F. Karnel, and J. Lammer, “Doppler sonography of varicocele: long-term follow-up after venography and transcatheter sclerotherapy.,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 13, no. 12, pp. 953–958, Dec. 1994, doi: 10.7863/jum.1994.13.12.953.
- [24] M. J. Mohseni *et al.*, “Shunt-type and stop-type varicocele in adolescents: Prognostic value of these two different hemodynamic patterns,” *Fertil. Steril.*, vol. 96, no. 5, pp. 1091–1096, 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.024.
- [25] Y. Gat, Z. Zukerman, J. Chakraborty, and M. Gornish, “Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system,” *Hum. Reprod.*, vol. 20, no. 9, pp. 2614–2619, 2005, doi: 10.1093/humrep/dei089.
- [26] N. Zampieri and R. M. Cervellione, “Varicocele in Adolescents: A 6-Year Longitudinal and Followup Observational Study,” *Journal of Urology*, vol. 180, no. 4 SUPPL. pp. 1653–1656, 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.03.114.
- [27] B. K. Canales *et al.*, “Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population.,” *Urology*, vol. 66, no. 3, pp. 627–631, Sep. 2005, doi: 10.1016/j.urology.2005.03.062.
- [28] A. Yasim, S. Resim, T. Sahinkanat, E. Eroglu, M. Ari, and E. Efe, “Clinical and subclinical varicocele incidence in patients with primary varicose veins requiring surgery,” *Ann. Vasc. Surg.*, vol. 27, no. 6, pp. 758–761, 2013, doi: 10.1016/j.avsg.2012.07.031.
- [29] A. Baazeem, J. M. Boman, J. Libman, K. Jarvi, and A. Zini, “Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: Differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes,” *BJU Int.*, vol. 104, no. 4, pp. 524–528, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08431.x.
- [30] Y. Gat and M. Goren, “Benign Prostatic Hyperplasia: Long-term follow-up of prostate volume reduction after sclerotherapy of the internal spermatic veins.,”

- Andrologia*, vol. 50, no. 2, Mar. 2018, doi: 10.1111/and.12870.
- [31] J. C. Trussell, G. P. Haas, A. Wojtowycz, S. Landas, and W. Blank, “High prevalence of bilateral varicoceles confirmed with ultrasonography,” *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 35, no. 1, pp. 115–118, 2003, doi: 10.1023/A:1025905908378.
- [32] M. E. Nielsen, S. Zderic, S. J. Freedland, and J. P. Jarow, “Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index.,” *Urology*, vol. 68, no. 2, pp. 392–396, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.urology.2006.02.005.
- [33] C. M. Yazici, A. Kayhan, E. Malkoc, and S. Verim, “Varicocoele and saphenofemoral reflux: are they coincidentally related?,” *BJU Int.*, vol. 109, no. 12, pp. 1853–1856, Jun. 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10680.x.
- [34] H. Sakamoto and Y. Ogawa, “Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus.,” *J. Urol.*, vol. 180, no. 4, pp. 1427–1431, Oct. 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.06.048.
- [35] G. Mokhtari, F. Pourreza, S. Falahatkar, A. N. Kamran, and M. Jamali, “Comparison of prevalence of varicocele in first-degree relatives of patients with varicocele and male kidney donors.,” *Urology*, vol. 71, no. 4, pp. 666–668, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.urology.2007.11.116.
- [36] K. Bae, H. S. Shin, H. J. Jung, S. H. Kang, B. S. Jin, and J. S. Park, “Adolescent varicocele: Are somatometric parameters a cause?,” *Korean J. Urol.*, vol. 55, no. 8, pp. 533–535, 2014, doi: 10.4111/kju.2014.55.8.533.
- [37] C. Paul, S. Teng, and P. T. K. Saunders, “A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death,” *Biol. Reprod.*, vol. 80, no. 5, pp. 913–919, 2009, doi: 10.1095/biolreprod.108.071779.
- [38] A. Jung, M. Eberl, and W. B. Schill, “Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenoteratozoospermia,” *Reproduction*, vol. 121, no. 4, pp. 595–603, Apr. 2001, doi: 10.1530/rep.0.1210595.
- [39] M. Fraczek and M. Kurpisz, “Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders.,” *J. Reprod. Immunol.*, vol. 108, pp. 98–104, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.jri.2015.02.001.
- [40] R. K. Sharma and A. Agarwal, “Role of reactive oxygen species in male infertility.,” *Urology*, vol. 48, no. 6, pp. 835–850, Dec. 1996, doi:

- 10.1016/s0090-4295(96)00313-5.
- [41] M. R. Goren, F. Kilinc, F. Kayaselcuk, C. Ozer, I. Oguzulgen, and E. Hasirci, “Effects of experimental left varicocele repair on hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor expressions and angiogenesis in rat testis.,” *Andrologia*, vol. 49, no. 2, Mar. 2017, doi: 10.1111/and.12614.
- [42] S. Arena *et al.*, “Polydeoxyribonucleotide administration improves the intratesticular vascularization in rat experimental varicocele.,” *Fertil. Steril.*, vol. 97, no. 1, pp. 165–168, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.007.
- [43] R. J. Aitken and S. D. Roman, “Antioxidant systems and oxidative stress in the testes.,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 1, no. 1, pp. 15–24, 2008, doi: 10.4161/oxim.1.1.6843.
- [44] C. L. Cho, S. C. Esteves, and A. Agarwal, “Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation,” *Asian J. Androl.*, vol. 18, no. 2, pp. 186–193, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.170441.
- [45] S. J. Kim *et al.*, “Early and synergistic recovery effect of herbal combination on surgically corrected varicocele,” *Altern. Ther. Health Med.*, vol. 26, no. 3, pp. 24–31, Jun. 2020.
- [46] M. Smit, J. C. Romijn, M. F. Wildhagen, J. L. M. Veldhoven, R. F. A. Weber, and G. R. Dohle, “Decreased Sperm DNA Fragmentation After Surgical Varicolectomy is Associated With Increased Pregnancy Rate,” *J. Urol.*, vol. 183, no. 1, pp. 270–274, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.juro.2009.08.161.
- [47] B. Tiseo, S. Esteves, and M. Cocuzza, “Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men,” *Asian J. Androl.*, vol. 18, no. 2, p. 239, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.172639.
- [48] F. Boitrelle *et al.*, “A human morphologically normal spermatozoon may have noncondensed chromatin,” *Andrologia*, vol. 47, no. 8, pp. 879–886, 2015, doi: 10.1111/and.12341.
- [49] D. Qiu, Q. Shi, and L. Pan, “Efficacy of varicolectomy for sperm DNA integrity improvement: A meta-analysis,” *Andrologia*, vol. 53, no. 1, p. e13885, Feb. 2021, doi: 10.1111/and.13885.
- [50] A. Agarwal *et al.*, “Spermatozoa protein alterations in infertile men with bilateral varicocele,” *Asian J. Androl.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–53, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.153848.

- [51] M. Kumar *et al.*, “Functional Analysis of Differentially Expressed Acetylated Spermatozoal Proteins in Infertile Men with Unilateral and Bilateral Varicocele.,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 9, Apr. 2020, doi: 10.3390/ijms21093155.
- [52] W. Mothes, “[Varicocele in children and adolescents].,” *Zentralbl. Chir.*, vol. 111, no. 8, pp. 457–460, 1986.
- [53] C. Radmayr *et al.*, “Paediatric Urology EAU Guidelines on,” 2019.
- [54] A. Jungwirth, T. Diemer, G. . Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa, and C. Krausz, “Guidelines on male infertility, European Association of Urology,” *Eur. Urol.*, vol. 62, pp. 324–332, 2012, doi: dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048.
- [55] L. Dubin and R. Amelar, “Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele.,” *Fertil. Steril.*, vol. 21, no. 8, p. 1970, 1970, doi: 10.1016/S0015-0282(16)37684-1.
- [56] T. Lorenc, L. Krupniewski, P. Palczewski, and M. Gołębiowski, “The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele Wartość ultrasonografii w diagnostyce żyłaków powrózka nasiennego,” *J Ultrason*, vol. 16, no. 16, pp. 359–370, 2016, doi: 10.15557/JoU.2016.0036.
- [57] R. L. Gonda, J. J. Karo, R. A. Forte, and K. T. O’Donnell, “Diagnosis of subclinical varicocele in infertility,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 148, no. 1, pp. 71–75, 1987, doi: 10.2214/ajr.148.1.71.
- [58] A. Mahdavi, R. Heidari, M. Khezri, A. Shiravi, R. Pirjani, and R. Saheb Kashaf, “Can Ultrasound Findings be a Good Predictor of Sperm Parameters in Patients With Varicocele? A Cross-Sectional Study,” *Nephrourol. Mon.*, vol. 8, no. 5, pp. 4–7, 2016, doi: 10.5812/numonthly.37103.
- [59] A. Pilatz, B. Altinkilic, E. K??hler, M. Marconi, and W. Weidner, “Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: Is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele?,” *World J. Urol.*, vol. 29, no. 5, pp. 645–650, 2011, doi: 10.1007/s00345-011-0701-4.
- [60] T. Hoekstra and M. A. Witt, “The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow.,” *J. Urol.*, vol. 153, no. 1, pp. 82–4, 1995, doi: 10.1097/00005392-199501000-00029.
- [61] J. D. Schiff, P. S. Li, and M. Goldstein, “Correlation of ultrasound-measured venous size and reversal of flow with Valsalva with improvement in semen-

- analysis parameters after varicocelectomy,” *Fertil. Steril.*, vol. 86, no. 1, pp. 250–252, 2006, doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.038.
- [62] A. F. Hussein, “The Role of Color Doppler Ultrasound in Prediction of the Outcome of Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy,” *J. Urol.*, vol. 176, no. 5, pp. 2141–2145, 2006, doi: 10.1016/j.juro.2006.07.009.
- [63] F. M. Alshehri, M. H. Akbar, A. K. Altwairgi, and O. J. AlThaqafi, “Preoperative duplex ultrasound parameters predicting male fertility after successful varicocelectomy,” *Saudi Med. J.*, vol. 36, no. 12, pp. 1439–1445, Dec. 2015, doi: 10.15537/smj.2015.12.12755.
- [64] M. R. Goren, G. Erbay, C. Ozer, M. V. Kayra, and E. Hasirci, “Can we predict the outcome of varicocelectomy based on the duration of venous reflux?,” *Urology*, vol. 88, no. 4, pp. 81–86, 2016, doi: 10.1016/j.urology.2015.11.032.
- [65] H. Sakamoto, K. Saito, M. Oohta, K. Inoue, Y. Ogawa, and H. Yoshida, “Testicular Volume Measurement: Comparison of Ultrasonography, Orchidometry, and Water Displacement,” *Urology*, vol. 69, no. 1, pp. 152–157, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.urology.2006.09.012.
- [66] H. Sakamoto, Y. Ogawa, and H. Yoshida, “Relationship Between Testicular Volume and Varicocele in Patients With Infertility,” *Urology*, vol. 71, no. 1, pp. 104–109, 2008, doi: 10.1016/j.urology.2007.08.019.
- [67] K. A. Kozakowski, C. K. Gjertson, G. J. Decastro, S. Poon, A. Gasalberti, and K. I. Glassberg, “Peak Retrograde Flow: A Novel Predictor of Persistent, Progressive and New Onset Asymmetry in Adolescent Varicocele,” *J. Urol.*, vol. 181, no. 6, pp. 2717–2723, 2009, doi: 10.1016/j.juro.2009.02.038.
- [68] S. A. Poon, K. A. Kozakowski, G. J. Decastro, C. K. Gjertson, and K. I. Glassberg, “Adolescent varicocelectomy: postoperative catch-up growth is not secondary to lymphatic ligation.,” *J. Pediatr. Urol.*, vol. 5, no. 1, pp. 37–41, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.jpuro.2008.08.002.
- [69] T. Zhou *et al.*, “Effect of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a meta-analysis,” *Asian J. Androl.*, vol. 17, no. 6, p. 1012, 2015, doi: 10.4103/1008-682X.148075.
- [70] D. A. Diamond *et al.*, “Relationship of Varicocele Grade and Testicular Hypotrophy to Semen Parameters in Adolescents,” *J. Urol.*, vol. 178, no. 4 SUPPLEMENT, pp. 1584–1588, 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.03.169.
- [71] M. P. Kurtz *et al.*, “Semen parameters in adolescents with varicocele:

- Association with testis volume differential and total testis volume,” *J. Urol.*, vol. 193, no. 5, pp. 1843–1847, 2015, doi: 10.1016/j.juro.2014.10.111.
- [72] A. Zini, M. Buckspan, D. Berardinucci, and K. Jarvi, “The influence of clinical and subclinical varicocele on testicular volume,” *Fertil. Steril.*, vol. 68, no. 4, pp. 671–674, 1997, doi: 10.1016/S0015-0282(97)00311-7.
- [73] S. S. S. Chen, “Significant predictive factors for subfertility in patients with subclinical varicocele,” *Andrologia*, vol. 49, no. 10, pp. 1–5, 2017, doi: 10.1111/and.12781.
- [74] V. Patil, S. M. C. C. Shetty, and S. K. Das, “Redefining the criteria for grading varicoceles based on reflux times: A clinicoradiological correlation,” *Ultrasound Q.*, vol. 32, no. 1, pp. 82–85, Mar. 2016, doi: 10.1097/RUQ.000000000000168.
- [75] S. Pauroso, N. Di Leo, I. Fulle, M. Di Segni, S. Alessi, and E. Maggini, “Varicocele: Ultrasonographic assessment in daily clinical practice.,” *J. Ultrasound*, vol. 14, no. 4, pp. 199–204, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.jus.2011.08.001.
- [76] R. K. Chiou *et al.*, “Color doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: Correlation of a new scoring system with physical examination,” *Urology*, vol. 50, no. 6, pp. 953–956, 1997, doi: 10.1016/S0090-4295(97)00452-4.
- [77] A. V Hirsh, K. M. Cameron, J. P. Tyler, J. Simpson, and J. P. Pryor, “The Doppler assessment of varicoceles and internal spermatic vein reflux in infertile men.,” *Br. J. Urol.*, vol. 52, no. 1, pp. 50–56, Feb. 1980.
- [78] N. Zampieri, V. Zuin, M. Corroppolo, A. Ottolenghi, and F. S. Camoglio, “Relationship between varicocele grade, vein reflux and testicular growth arrest,” *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 24, no. 6, pp. 727–730, 2008, doi: 10.1007/s00383-008-2143-7.
- [79] S. Verim *et al.*, “Prognostic predictors of fertility in young adult patients with varicocele: Peak retrograde flow velocity and reflux grade,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 35, no. 6, pp. 1241–1250, 2016, doi: 10.7863/ultra.15.07072.
- [80] R. M. Cervellione, M. Corroppolo, and A. Bianchi, “Subclinical varicocele in the pediatric age group,” *J. Urol.*, vol. 179, no. 2, pp. 717–719, 2008, doi: 10.1016/j.juro.2007.09.095.
- [81] G. Iosa and D. Lazzarini, “Hemodynamic classification of varicoceles in men: Our experience,” *J. Ultrasound*, vol. 16, no. 2, pp. 57–63, 2013, doi:

- 10.1007/s40477-013-0016-y.
- [82] J. P. Van Batavia, A. M. Fast, S. N. Nees, M. A. Mercado, A. Gaselberti, and K. I. Glassberg, “Incidence, significance and natural history of persistent retrograde venous flow after varicocelectomy in children and adolescents: Correlation with catch-up growth,” *J. Urol.*, vol. 190, no. 2, pp. 689–695, 2013, doi: 10.1016/j.juro.2013.02.3195.
- [83] A. S. Cil, M. Bozkurt, D. Kara Bozkurt, and M. Gok, “Investigating the relationship between persistent reflux flow on the first postoperative day and recurrent varicocele in varicocelectomy patients.,” *J. Clin. Med. Res.*, vol. 7, no. 1, pp. 29–32, 2015, doi: 10.14740/jocmr1967w.
- [84] S. S. Chen and L. K. Chen, “Risk factors for progressive deterioration of semen quality in patients with varicocele,” *Urology*, vol. 79, no. 1, pp. 128–132, 2012, doi: 10.1016/j.urology.2011.08.063.
- [85] W. Middleton, D. Thorne, and G. Melson, “Color Doppler ultrasound of the testis,” *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 152, pp. 293–297, 1989, doi: 10.2214/ajr.152.2.293.
- [86] S. Tarhan, B. Gümüş, I. Gündüz, V. Ayyıldız, and C. Göktan, “Effect of varicocele on testicular artery blood flow in men: Color doppler investigation,” *Scand. J. Urol. Nephrol.*, vol. 37, no. 1, pp. 38–42, 2003, doi: 10.1080/00365590310008677.
- [87] G. Biagiotti, G. Cavallini, F. Modenini, G. Vitali, and L. Gianaroli, “Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from the main testicular artery,” *BJU Int.*, vol. 90, no. 9, pp. 903–908, 2002, doi: 10.1046/j.1464-410X.2002.03033.x.
- [88] S. Tarhan, O. Ucer, M. O. Sahin, and B. Gumus, “Long-term effect of microsurgical inguinal varicocelectomy on testicular blood flow,” *J. Androl.*, vol. 32, no. 1, pp. 33–39, 2011, doi: 10.2164/jandrol.109.009977.
- [89] M. Akand *et al.*, “Color Doppler ultrasound characteristics after subinguinal microscopic varicocelectomy,” *Med. Ultrason.*, vol. 19, no. 1, pp. 59–65, 2017, doi: 10.11152/mu-920.
- [90] J. H. Hillelsohn, K. W. Chuang, E. Goldenberg, and B. R. Gilbert, “Spectral doppler sonography: A noninvasive method for predicting dyspermia,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 32, no. 8, pp. 1427–1432, 2013, doi: 10.7863/ultra.32.8.1427.

- [91] A. Unsal, A. T. Turgut, F. Taskin, U. Kosar, and C. Z. Karaman, “Resistance and pulsatility index increase in capsular branches of testicular artery: indicator of impaired testicular microcirculation in varicocele?,” *J. Clin. Ultrasound*, vol. 35, no. 4, pp. 191–195, May 2007, doi: 10.1002/jcu.20331.
- [92] K. Ener *et al.*, “Comparison of arterial blood supply to the testicles in the preoperative and early postoperative period in patients undergoing subinguinal varicocelectomy.,” *Scand. J. Urol.*, vol. 49, no. 2, pp. 169–173, Apr. 2015, doi: 10.3109/21681805.2014.956331.
- [93] A. Balci, S. Karazincir, S. Gorur, H. Sumbas, E. Egilmez, and T. Inandi, “Long-term effect of varicocele repair on intratesticular arterial resistance index.,” *J. Clin. Ultrasound*, vol. 36, no. 3, pp. 148–152, 2008, doi: 10.1002/jcu.20439.
- [94] O. Tanriverdi, C. Miroglu, K. Horasanli, B. Altay, K. C. Caliskan, and E. Gumus, “Testicular blood flow measurements and mean resistive index values after microsurgical and high ligation varicocelectomy,” *Urology*, vol. 67, no. 6, pp. 1262–1265, 2006, doi: 10.1016/j.urology.2005.12.033.
- [95] N. Akcar, M. Turgut, B. Adapinar, and I. R. Ozkan, “Intratesticular arterial resistance and testicular volume in infertile men with subclinical varicocele.,” *J. Clin. Ultrasound*, vol. 32, no. 8, pp. 389–393, Oct. 2004, doi: 10.1002/jcu.20059.
- [96] B. Alsaikhan, K. Alrabeeah, G. Delouya, and A. Zini, “Epidemiology of varicocele.,” *Asian J. Androl.*, vol. 18, no. 2, pp. 179–81, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.172640.
- [97] A. Baazeem *et al.*, “Varicocele and male factor infertility treatment: A new meta-analysis and review of the role of varicocele repair,” *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 4, pp. 796–808, 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.018.
- [98] H. J. Kim *et al.*, “Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis.,” *Andrologia*, vol. 48, no. 6, pp. 654–661, Aug. 2016, doi: 10.1111/and.12495.
- [99] F. F. Pasqualotto *et al.*, “Is it worthwhile to operate on subclinical right varicocele in patients with grade II-III varicocele in the left testicle?,” *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 22, no. 5, pp. 227–231, 2005, doi: 10.1007/s10815-005-4926-2.
- [100] M. A. Elbendary and A. M. Elbadry, “Right subclinical varicocele: how to

- manage in infertile patients with clinical left varicocele?,” *Fertil. Steril.*, vol. 92, no. 6, pp. 2050–2053, 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.069.
- [101] A. C. Tsili *et al.*, “Potential role of imaging in assessing harmful effects on spermatogenesis in adult testes with varicocele,” *World J. Radiol.*, vol. 9, no. 2, pp. 34–45, 2017, doi: 10.4329/wjr.v9.i2.34.
- [102] P. D. Sutphin and S. P. Kalva, “Male Pelvic MR Angiography,” *Magn. Reson. Imaging Clin. NA*, vol. 22, no. 2, pp. 239–258, 2014, doi: 10.1016/j.mric.2014.01.008.
- [103] A. von Heijne, “Recurrent varicocele. Demonstration by 3D phase-contrast MR angiography,” *Acta Radiol.*, vol. 38, no. 6, pp. 1020–1022, Nov. 1997.
- [104] D. Alaygut, M. Bayram, A. Soylu, H. Cakmakci, M. Turkmen, and S. Kavukcu, “Clinical course of children with nutcracker syndrome,” *Urology*, vol. 82, no. 3, pp. 686–690, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.urology.2013.03.048.
- [105] A. Er, N. Uzunlulu, T. Guzelbey, S. Yavuz, A. Kiyak, and A. Kayhan, “The nutcracker syndrome: The usefulness of different MRI sequences for diagnosis and follow-up,” *Clin. Imaging*, vol. 55, no. February, pp. 144–147, 2019, doi: 10.1016/j.clinimag.2019.02.003.
- [106] C. Menez, “May-thurner syndrome,” *Sang Thromb. Vaiss.*, vol. 30, no. 2, pp. 65–72, 2018, doi: 10.1684/stv.2018.1013.
- [107] J. R. Stern, V. I. Patel, D. E. Cafasso, N. B. Gentile, and A. J. Meltzer, “Left-Sided Varicocele as a Rare Presentation of May-Thurner Syndrome,” *Ann. Vasc. Surg.*, vol. 42, pp. 305.e13-305.e16, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.avsg.2016.12.001.
- [108] C. K. Yi, R. Derosa, J. R. Sterbis, and B. H. Ching, “A case of scrotal venous malformation mimicking a failed varicocelectomy,” *BMJ Case Rep.*, vol. 2014, Mar. 2014, doi: 10.1136/bcr-2013-202989.
- [109] J. Ferreira de Castro, J. Branco, and D. Fonseca, “MR appearance of intratesticular varicocele,” *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 165, no. 1. United States, pp. 232–233, Jul. 1995, doi: 10.2214/ajr.165.1.7785621.
- [110] S. Emad-Eldin, A. M. A. Salim, M. H. Wahba, A. T. Elahwany, and O. Abdelaziz, “The use of diffusion-weighted MR imaging in the functional assessment of the testes of patients with clinical varicocele,” *Andrologia*, vol. 51, no. 3, p. e13197, Apr. 2019, doi: 10.1111/and.13197.
- [111] B. Cekic *et al.*, “Correlation Between Semen Analysis Parameters and

- Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Testicles in Patients With Varicocele: A Pilot Study.,” *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 42, no. 3, pp. 423–428, 2018, doi: 10.1097/RCT.0000000000000693.
- [112] I. O. Yildirim, S. Saglik, and H. Celik, “Conventional and ZOOMit DWI for Evaluation of Testis in Patients With Ipsilateral Varicocele.,” *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 208, no. 5, pp. 1045–1050, May 2017, doi: 10.2214/AJR.16.17292.
- [113] E. Karakas *et al.*, “Diffusion-weighted MRI of the testes in patients with varicocele: a preliminary study.,” *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 202, no. 2, pp. 324–328, Feb. 2014, doi: 10.2214/AJR.13.10594.
- [114] Gulum M; Cece H; Yeni E; Savas M; Ciftci H; Karakas E; Celik H; Yagmur I, “Diffusion-Weighted MRI of the Testis in Hydrocele : A Pilot Study,” *Urol. Int.*, vol. 89, no. 2, pp. 191–195, 2012, doi: 10.1159/000339132.
- [115] M. Kangasniemi, A. Kaipia, and R. Joensuu, “Diffusion weighted magnetic resonance imaging of rat testes: a method for early detection of ischemia.,” *J. Urol.*, vol. 166, no. 6, pp. 2542–2544, Dec. 2001.
- [116] D. Maki *et al.*, “Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Testicular Torsion : Feasibility Study,” vol. 1142, pp. 1137–1142, 2011, doi: 10.1002/jmri.22698.
- [117] F. Kūçūkdurmaz, M. A. Sarıca, Ö. Emre, M. Baykara, B. Kızıldağ, and S. Resim, “Evaluation of the diagnostic efficacy of strain elastography in infertile population with normal and abnormal semen parameters.,” *Turkish J. Urol.*, vol. 43, no. 3, pp. 261–267, Sep. 2017, doi: 10.5152/tud.2017.34793.
- [118] C. Roy, P. de Marini, A. Labani, P. Leyendecker, and M. Ohana, “Shear-wave elastography of the testicle: potential role of the stiffness value in various common testicular diseases.,” *Clin. Radiol.*, vol. 75, no. 7, pp. 560.e9-560.e17, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.crad.2020.02.016.
- [119] C. K. Mannaerts *et al.*, “Multiparametric ultrasound: evaluation of greyscale, shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasound for prostate cancer detection and localization in correlation to radical prostatectomy specimens.,” *BMC Urol.*, vol. 18, no. 1, p. 98, Nov. 2018, doi: 10.1186/s12894-018-0409-5.
- [120] B. S. Garra, “Elastography: history, principles, and technique comparison.,” *Abdom. Imaging*, vol. 40, no. 4, pp. 680–697, Apr. 2015, doi: 10.1007/s00261-014-0305-8.

- [121] O. Dede, M. Teke, M. Daggulli, M. Utangaç, O. Baş, and N. Penbegül, “Elastography to assess the effect of varicoceles on testes: a prospective controlled study.,” *Andrologia*, vol. 48, no. 3, pp. 257–261, Apr. 2016, doi: 10.1111/and.12440.
- [122] L. Rocher *et al.*, “Testicular Shear Wave Elastography in Normal and Infertile Men: A Prospective Study on 601 Patients.,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 43, no. 4, pp. 782–789, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.016.
- [123] O. Turna and M. D. Aybar, “Testicular stiffness in varicocele: evaluation with shear wave elastography,” *Ultrasonography*, vol. 39, no. 4, pp. 350–355, Mar. 2020, doi: 10.14366/usg.19087.
- [124] H. Erdogan *et al.*, “Shear Wave Elastography Evaluation of Testes in Patients with Varicocele,” *Ultrasound Q.*, vol. 36, no. 1, pp. 64–68, Mar. 2020, doi: 10.1097/RUQ.0000000000000418.
- [125] A. Fuschi *et al.*, “Shear Wave Elastography in Varicocele Patients: Prospective Study To Investigate Correlation with Semen Parameters and Histological Findings,” *Int. J. Clin. Pract.*, no. Ahead of Print, p. e13699, Sep. 2020, doi: 10.1111/ijcp.13699.
- [126] N. Salama, M. Samir, and S. Blgozah, “Evaluation of Normal and Varicocele-Bearing Testes Using Real-time Strain Elastography.,” *J. ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med.*, vol. 38, no. 3, pp. 621–627, Mar. 2019, doi: 10.1002/jum.14730.
- [127] A. Bitkin *et al.*, “Effects of varicocele on testicles: Value of strain elastography: A prospective controlled study,” *Andrologia*, vol. 51, no. 1, p. e13161, Feb. 2019, doi: 10.1111/and.13161.
- [128] B. Zeng *et al.*, “Application of Quasistatic Ultrasound Elastography for Examination of Scrotal Lesions.,” *J. ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med.*, vol. 35, no. 2, pp. 253–261, Feb. 2016, doi: 10.7863/ultra.15.03076.
- [129] A. Yavuz, A. Yokus, K. Taken, A. Batur, M. Ozgokce, and H. Arslan, “Reliability of testicular stiffness quantification using shear wave elastography in predicting male fertility: A preliminary prospective study,” *Med. Ultrason.*, vol. 20, no. 2, pp. 141–147, May 2018, doi: 10.11152/mu-1278.
- [130] K. Abdelwahab *et al.*, “Role of Preoperative Testicular Shear Wave Elastography in Predicting Improvement of Semen Parameters After

- Varicocelectomy for Male Patients With Primary Infertility.,” *Urology*, vol. 107, pp. 103–106, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.urology.2017.04.026.
- [131] S. Yan *et al.*, “Should the current guidelines for the treatment of varicoceles in infertile men be re-evaluated?,” *Hum. Fertil.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–15, 2019, doi: 10.1080/14647273.2019.1582807.
- [132] T. A. Teixeira, J. R. Pariz, R. T. Dutra, P. H. Saldiva, E. Costa, and J. Hallak, “Cut-off values of the Johnsen score and Copenhagen index as histopathological prognostic factors for postoperative semen quality in selected infertile patients undergoing microsurgical correction of bilateral subclinical varicocele.,” *Transl. Androl. Urol.*, vol. 8, no. 4, pp. 346–355, Aug. 2019, doi: 10.21037/tau.2019.06.23.
- [133] S. Stojanovic, M. Govorcin, D. Hadnadev, G. Marusic, S. Senicar, and O. Nikolic, “[The value of ultrasound in diagnosis of male infertility].,” *Med. Pregl.*, vol. 57, no. 11–12, pp. 551–555, 2004.
- [134] K. H. Kim, J. Y. Lee, D. H. Kang, H. Lee, J. T. Seo, and K. S. Cho, “Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: A meta-analysis of randomized clinical trials,” *Korean J. Urol.*, vol. 54, no. 10, pp. 703–709, 2013, doi: 10.4111/kju.2013.54.10.703.
- [135] T. P. Kohn, S. J. Ohlander, J. S. Jacob, T. M. Griffin, L. I. Lipshultz, and A. W. Pastuszak, “The Effect of Subclinical Varicocele on Pregnancy Rates and Semen Parameters: a Systematic Review and Meta-Analysis,” *Curr. Urol. Rep.*, vol. 19, no. 7, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1007/s11934-018-0798-8.
- [136] F. H. Pierik *et al.*, “Improvement of sperm count and motility after ligation of varicoceles detected with colour Doppler ultrasonography,” *Int. J. Androl.*, vol. 21, no. 5, pp. 256–260, Oct. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2605.1998.00123.x.
- [137] A. Hassan, H. M. Gad, and T. Mostafa, “Radiologically assessed testicular changes in infertile males with varicocele.,” *Andrologia*, vol. 43, no. 5, pp. 307–311, Oct. 2011, doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01073.x.
- [138] H. Sakamoto, K. Saito, T. Shichizyo, K. Ishikawa, A. Igarashi, and H. Yoshida, “Color Doppler ultrasonography as a routine clinical examination in male infertility,” *Int. J. Urol.*, vol. 13, no. 8, pp. 1073–1078, 2006, doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01499.x.
- [139] K. Shiraishi, H. Takihara, and K. Naito, “Internal spermatic vein diameter and

- age at operation reflect the response to varicocelectomy,” *Andrologia*, vol. 33, no. 6, pp. 351–355, 2001, doi: 10.1046/j.1439-0272.2001.00452.x.
- [140] G. Liguori *et al.*, “Color Doppler ultrasound investigation of varicocele,” *World J. Urol.*, vol. 22, no. 5, pp. 378–381, 2004, doi: 10.1007/s00345-004-0421-0.
- [141] M. Valentino, M. Bertolotto, L. Derchi, and P. Pavlica, “Children and adults varicocele: Diagnostic issues and therapeutical strategies,” *J. Ultrasound*, vol. 17, no. 3, pp. 185–193, 2014, doi: 10.1007/s40477-014-0088-3.
- [142] N. Zampieri, M. Pellegrino, A. Ottolenghi, and F. S. Camoglio, “Effects of bioflavonoids in the management of subclinical varicocele,” *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 26, no. 5, pp. 505–508, 2010, doi: 10.1007/s00383-010-2574-9.
- [143] P. Pathak, A. Chandrashekar, T. Hakky, and A. Pastuszak, “Varicocele management in the era of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection,” *Asian J. Androl.*, vol. 18, no. 3, p. 343, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.178482.
- [144] S. M. Abo El-Khair, M. A. Gaballah, M. M. Abdel-Gawad, S. R. M. Ismail, and A. Z. Elsamanoudy, “Spermatozoal Fractalkine Signaling Pathway Is Upregulated in Subclinical Varicocele Patients with Normal Seminogram and Low-Level Leucospermia,” *Adv. Urol.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5674237.
- [145] S. S. S. Chen and L. P. Chiu, “The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and male subfertility in Taiwanese patients with varicocele,” *Andrologia*, vol. 50, no. 5, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1111/and.13007.
- [146] A. García-Peiró *et al.*, “Multiple determinations of sperm DNA fragmentation show that varicocelectomy is not indicated for infertile patients with subclinical varicocele,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, pp. 5–10, 2014, doi: 10.1155/2014/181396.
- [147] A. García-Peiró *et al.*, “Protamine 1 to protamine 2 ratio correlates with dynamic aspects of DNA fragmentation in human sperm,” *Fertil. Steril.*, vol. 95, no. 1, pp. 105–109, 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.053.
- [148] S. S. Chen, L. S. Chang, and Y. H. Wei, “Oxidative damage to proteins and decrease of antioxidant capacity in patients with varicocele,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 30, no. 11, pp. 1328–1334, 2001, doi: 10.1016/S0891-5849(01)00536-6.

- [149] I. T. Köksal, A. Tefekli, M. Usta, H. Erol, S. Abbasoglu, and A. Kadioglu, “The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele,” *BJU Int.*, vol. 86, no. 4, pp. 549–552, 2000, doi: 10.1046/j.1464-410X.2000.00755.x.
- [150] C. J. Yoon, H. J. Park, and N. C. Park, “Reactive oxygen species in the internal spermatic and brachial veins of patients with varicocele-induced infertility,” *Korean J. Urol.*, vol. 51, no. 5, pp. 348–353, 2010, doi: 10.4111/kju.2010.51.5.348.
- [151] K. Ni *et al.*, “A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele,” *Andrology*, vol. 4, no. 5, pp. 816–824, 2016, doi: 10.1111/andr.12210.
- [152] J. W. P. Marsman, R. Brand, R. Schats, and R. E. Bernardus, “Clinical and subclinical varicocele: a useful distinction?,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 60, no. 2, pp. 165–169, 1995, doi: 10.1016/0028-2243(95)02099-E.
- [153] J. T. Seo, K. T. Kim, M. H. Moon, and W. T. Kim, “The significance of microsurgical varicocelectomy in the treatment of subclinical varicocele,” *Fertil. Steril.*, vol. 93, no. 6, pp. 1907–1910, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.118.
- [154] C. B. Dhabuwala, S. Hamid, and K. S. Moghissi, “Clinical versus subclinical varicocele: Improvement in fertility after varicocelectomy,” *Fertility and Sterility*, vol. 57, no. 4, pp. 854–857, 1992, doi: 10.1016/S0015-0282(16)54970-X.
- [155] N. Thirumavalavan *et al.*, “The Impact of Microsurgical Repair of Subclinical and Clinical Varicoceles on Total Motile Sperm Count: Is There a Difference?,” *Urology*, no. 713, pp. 1–5, 2018, doi: 10.1016/j.urology.2018.06.036.
- [156] J. P. Jarow, S. R. Ogle, and L. A. Eskew, “Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles,” *J. Urol.*, vol. 155, no. 4, pp. 1287–1290, 1996, doi: 10.1016/S0022-5347(01)66245-1.
- [157] D. Unal, E. Yeni, A. Verit, and O. F. Karatas, “Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: A prospective randomized study,” *Int. J. Urol.*, vol. 8, no. 5, pp. 227–230, 2001, doi: 10.1046/j.1442-2042.2001.00289.x.

- [158] R. H. Donkol and T. Salem, "Paternity After Varicocelectomy," *J. Ultrasound Med.*, vol. 26, no. 5, pp. 593–599, 2007, doi: 10.7863/jum.2007.26.5.593.
- [159] N. Kondoh, N. Meguro, K. Matsumiya, M. Namiki, H. Kiyohara, and A. Okuyama, "Significance of subclinical varicocele detected by scrotal sonography in male infertility: A preliminary report," *Journal of Urology*, vol. 150, no. 4, pp. 1158–1160, 1993, doi: 10.1016/S0022-5347(17)35713-0.
- [160] R. D. McClure and H. Hricak, "Scrotal ultrasound in the infertile man: Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles," *Journal of Urology*, vol. 135, no. 4, pp. 711–715, 1986, doi: 10.1016/S0022-5347(17)45827-7.
- [161] X. lei Sun *et al.*, "Bilateral is superior to unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: a prospective randomized controlled study," *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 50, no. 2, pp. 205–210, 2018, doi: 10.1007/s11255-017-1749-x.
- [162] Y. Q. Zheng, X. Gao, Z. J. Li, Y. L. Yu, Z. G. Zhang, and W. Li, "Efficacy of Bilateral and Left Varicocelectomy in Infertile Men With Left Clinical and Right Subclinical Varicoceles: A Comparative Study," *Urology*, vol. 73, no. 6, pp. 1236–1240, 2009, doi: 10.1016/j.urology.2008.11.050.
- [163] Y. Niu *et al.*, "Comparison of clinical outcome of bilateral and unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: A meta-analysis of randomised controlled trials," *Andrologia*, vol. 50, no. 9, p. e13078, 2018, doi: 10.1111/and.13078.
- [164] D. A. Diamond, "Adolescent varicocele.," *Curr. Opin. Urol.*, vol. 17, no. 4, pp. 263–267, Jul. 2007, doi: 10.1097/MOU.0b013e3281ddb30c.
- [165] N. Zampieri, A. Mantovani, A. Ottolenghi, and F. S. Camoglio, "Testicular catch-up growth after varicocelectomy: does surgical technique make a difference?," *Urology*, vol. 73, no. 2, pp. 289–292, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.urology.2008.07.039.
- [166] C. Martin, H. Nolen, J. Podolnick, and R. Wang, "Current and emerging therapies in premature ejaculation: Where we are coming from, where we are going.," *Int. J. Urol.*, vol. 24, no. 1, pp. 40–50, Jan. 2017, doi: 10.1111/iju.13202.
- [167] M. Goren and Y. Gat, "Varicocele is the root cause of BPH: Destruction of the valves in the spermatic veins produces elevated pressure which diverts

- undiluted testosterone directly from the testes to the prostate.,” *Andrologia*, vol. 50, no. 5, p. e12992, Mar. 2018, doi: 10.1111/and.12992.
- [168] A. Jungwirth, T. Diemer, and Z. Kopa, “Male Infertility. EAU guidelines.,” 2016.
- [169] A. Salonia *et al.*, “EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health,” 2020.
- [170] P. N. Schlegel *et al.*, “Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I.,” *Fertility and sterility*, vol. 115, no. 1. United States, pp. 54–61, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.015.
- [171] G. M. Colpi *et al.*, “European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia.,” *Andrology*, vol. 6, no. 4, pp. 513–524, Jul. 2018, doi: 10.1111/andr.12502.
- [172] G. J. Decastro, A. Shabsigh, S. A. Poon, L. Laor, and K. I. Glassberg, “Adolescent varicocele--is the potential for catch-up growth related to age and/or Tanner stage?,” *J. Urol.*, vol. 181, no. 1, pp. 322–7; discussion 327, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.juro.2008.09.037.
- [173] J. Niedzielski, D. Paduch, and P. Raczynski, “Assessment of adolescent varicocele,” *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 12, no. 5–6, pp. 410–413, Jul. 1997, doi: 10.1007/BF01076952.
- [174] D. A. Diamond *et al.*, “Varicocele surgery: a decade’s experience at a children’s hospital.,” *BJU Int.*, vol. 104, no. 2, pp. 246–249, Jul. 2009, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08288.x.
- [175] M. S. Silay *et al.*, “Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel.,” *Eur. Urol.*, vol. 75, no. 3, pp. 448–461, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.042.
- [176] C. Krausz, “Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis.,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 2, pp. 271–285, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.beem.2010.08.006.
- [177] S. Çayan, E. Akbay, B. Saylam, and A. Kadioğlu, “Effect of Varicocele and Its Treatment on Testosterone in Hypogonadal Men with Varicocele: Review of the Literature.,” *Balkan Med. J.*, vol. 37, no. 3, pp. 121–124, Apr. 2020, doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.85.
- [178] A. Agarwal *et al.*, “Efficacy of varicocele surgery in improving semen

- parameters: new meta-analytical approach.," *Urology*, vol. 70, no. 3, pp. 532–538, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.urology.2007.04.011.
- [179] Y. Yamada *et al.*, "Laparoendoscopic Single-Site Surgery for Pediatric Urologic Disease.," *J. Endourol.*, vol. 30, no. 1, pp. 24–27, Jan. 2016, doi: 10.1089/end.2015.0130.
- [180] Q.-Q. Gao *et al.*, "[Laparoscopic extraperitoneal high ligation of the spermatic vein for the treatment of varicocele].," *Zhonghua Nan Ke Xue*, vol. 23, no. 11, pp. 987–990, Nov. 2017.
- [181] S. W. Lee, J. Y. Lee, K. H. Kim, and U. S. Ha, "Laparoendoscopic single-site surgery versus conventional laparoscopic varicocele ligation in men with palpable varicocele: A randomized, clinical study," *Surg. Endosc.*, vol. 26, no. 4, pp. 1056–1062, Apr. 2012, doi: 10.1007/s00464-011-1997-2.
- [182] M. Jukic, M. Todoric, J. Todoric, T. Susnjar, and Z. Pogorelic, "Laparoscopic Versus Open High Ligation for Adolescent Varicocele: A 6-year Single Center Study," *Indian Pediatr.*, vol. 56, no. 8, pp. 653–658, Aug. 2019, doi: 10.1007/s13312-019-1588-1.
- [183] B. Pajovic, N. Radojevic, A. Dimitrovski, M. Radovic, R. Rolovic, and M. Vukovic, "Advantages of microsurgical varicocelectomy over conventional techniques.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 19, no. 4, pp. 532–538, Feb. 2015.
- [184] R. Yuan, H. Zhuo, D. Cao, and Q. Wei, "Efficacy and safety of varicocelectomies: A meta-analysis," *Syst. Biol. Reprod. Med.*, vol. 63, no. 2, pp. 120–129, 2017, doi: 10.1080/19396368.2016.1265161.
- [185] S. L. Kaufman, S. Kadir, K. H. Barth, J. W. Smyth, P. C. Walsh, and R. I. J. White, "Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein.," *Radiology*, vol. 147, no. 2, pp. 435–440, May 1983, doi: 10.1148/radiology.147.2.6836122.
- [186] X. Wan and H. W. Z. Ji, "Microsurgical varicocelectomy for clinical varicocele : A review for potential new indications," no. February, pp. 1–6, 2017, doi: 10.1111/and.12827.
- [187] M. Watanabe, A. Nagai, N. Kusumi, H. Tsuboi, Y. Nasu, and H. Kumon, "Minimal invasiveness and effectivity of subinguinal microscopic varicocelectomy: a comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches.," *Int. J. Urol.*, vol. 12, no. 10, pp. 892–898, Oct.

- 2005, doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01142.x.
- [188] P. Birowo, W. Tendi, I. S. Widyahening, W. Atmoko, and N. Rasyid, “The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility: A systematic review and meta-analysis,” *Heliyon*, vol. 6, no. 11, p. e05439, 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05439.
- [189] S. Rais-Bahrami, S. Montag, A. K. George, A. R. Rastinehad, L. S. Palmer, and D. N. Siegel, “Angiographic findings of primary versus salvage varicoceles treated with selective gonadal vein embolization: An explanation for surgical treatment failure,” *J. Endourol.*, vol. 26, no. 5, pp. 556–560, May 2012, doi: 10.1089/end.2011.0387.
- [190] Y. X. Jing, R. H. Wang, Z. X. Liu, and Q. Y. Meng, “Analysis of internal spermatic vein embolization through catheter versus laparoscopic high ligation in treatment of left varicocele,” *Vascular*, vol. 28, no. 5, pp. 583–590, Oct. 2020, doi: 10.1177/1708538120923548.
- [191] M. Sheehan *et al.*, “Pain relief after varicocele embolization: The patient’s perspective,” *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, vol. 64, no. 2, pp. 215–219, Apr. 2020, doi: 10.1111/1754-9485.13001.
- [192] E. Bou Nasr, M. Binhazaa, T. Almont, P. Rischmann, M. Soulie, and E. Huyghe, “Subinguinal microsurgical varicocelectomy vs. percutaneous embolization in infertile men: Prospective comparison of reproductive and functional outcomes.,” *Basic Clin. Androl.*, vol. 27, p. 11, 2017, doi: 10.1186/s12610-017-0055-x.
- [193] P. Riede, E. McCarthy, R. Cary, P. Boardman, and C. R. Tapping, “Neck or groin access for varicocele embolisation: Is it important?,” *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, vol. 60, no. 6, pp. 728–732, Dec. 2016, doi: 10.1111/1754-9485.12495.
- [194] N. Erfani Majd, N. Sadeghi, M. Tavalae, M. R. Tabandeh, and M. H. Nasr-Esfahani, “Evaluation of Oxidative Stress in Testis and Sperm of Rat Following Induced Varicocele.,” *Urol. J.*, vol. 16, no. 3, pp. 300–306, Jun. 2019, doi: 10.22037/uj.v0i0.4740.
- [195] K. Lorian *et al.*, “Long-term NaHS administration reduces oxidative stress and apoptosis in a rat model of left-side varicocele.,” *Andrologia*, p. e13496, Dec. 2019, doi: 10.1111/and.13496.
- [196] M. I. Omar *et al.*, “Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for

- Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Eur. Urol.*, vol. 75, no. 4, pp. 615–625, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.022.
- [197] U. Wetterauer and H. J. Heite, “Carnitine in seminal plasma: its significance in diagnostic andrology.,” *Arch. Androl.*, vol. 4, no. 2, pp. 137–143, Mar. 1980, doi: 10.3109/01485018008986480.
- [198] L. M. Lewin, D. P. Shalev, R. Weissenberg, and Y. Soffer, “Carnitine and acylcarnitines in semen from azoospermic patients.,” *Fertil. Steril.*, vol. 36, no. 2, pp. 214–218, Aug. 1981.
- [199] M. De Rosa *et al.*, “Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins.,” *Drugs R. D.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2005, doi: 10.2165/00126839-200506010-00001.
- [200] G. Cavallini, A. P. I. A. Ferraretti, L. Gianaroli, G. Biagiotti, and G. Vitali, “Cinnoxicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia,” *J. Androl.*, vol. 25, no. 5, pp. 761–770, 2004, doi: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02853.x.
- [201] H. Sofimajidpour, E. Ghaderi, and O. Ganji, “Comparison of the Effects of Varicolectomy and Oral L-carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele.,” *J. Clin. Diagn. Res.*, vol. 10, no. 4, pp. PC07-10, Apr. 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/18464.7557.
- [202] G. Pourmand *et al.*, “Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicolectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study.,” *Urology*, vol. 84, no. 4, pp. 821–825, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.urology.2014.07.006.
- [203] U. Wetterauer and H. J. Heite, “Carnitine in seminal fluid as parameter for the epididymal function.,” *Andrologia*, vol. 10, no. 3, pp. 203–210, 1978, doi: 10.1111/j.1439-0272.1978.tb03017.x.
- [204] S. D. Milingos, “The epididymal factor--a diagnostic approach.,” *Int. J. Androl.*, vol. 8, no. 6, pp. 417–420, Dec. 1985, doi: 10.1111/j.1365-2605.1985.tb00854.x.
- [205] A. Lenzi, F. Lombardo, L. Gandini, and F. Dondero, “[Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function].,” *Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.*, vol. 64, no. 2, pp. 187–196, Jun. 1992.

- [206] B. Gurbuz, S. Yalti, C. Ficicioglu, and K. Zehir, “Relationship between semen quality and seminal plasma total carnitine in infertile men.,” *J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 23, no. 6, pp. 653–656, Nov. 2003, doi: 10.1080/01443610310001604466.
- [207] I. Matalliotakis, Y. Koumantaki, A. Evageliou, G. Matalliotakis, A. Goumenou, and E. Koumantakis, “L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality.,” *Int. J. Fertil. Womens. Med.*, vol. 45, no. 3, pp. 236–240, 2000.
- [208] G. Vivas-Acevedo, R. Lozano-Hernandez, and M. I. Camejo, “Markers of accessory sex glands function in men with varicocele, relationship with seminal parameters.,” *Can. J. Urol.*, vol. 18, no. 5, pp. 5884–5889, Oct. 2011.
- [209] K. Zhang, Z. Wang, H. Wang, Q. Fu, H. Zhang, and Q. Cao, “Hypoxia-induced apoptosis and mechanism of epididymal dysfunction in rats with left-side varicocele.,” *Andrologia*, vol. 48, no. 3, pp. 318–324, Apr. 2016, doi: 10.1111/and.12449.
- [210] M. Lehtihet, S. Arver, B. Kalin, U. Kvist, and A. Pousette, “Left-sided grade 3 varicocele may affect the biological function of the epididymis.,” *Scand. J. Urol.*, vol. 48, no. 3, pp. 284–289, Jun. 2014, doi: 10.3109/21681805.2013.868513.
- [211] B. Pajovic, A. Dimitrovski, N. Radojevic, and M. Vukovic, “A correlation between selenium and carnitine levels with hypo-osmotic swelling test for sperm membrane in low-grade varicocele patients.,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 20, no. 4, pp. 598–604, 2016.
- [212] S. Cayan and E. Akbay, “Fate of Recurrent or Persistent Varicocele in the Era of Assisted Reproduction Technology: Microsurgical Subinguinal Redo Varicolectomy Versus Observation.,” *Urology*, vol. 117, pp. 64–69, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.urology.2018.03.046.
- [213] E.-E. Mohamed, M. Gawish, and A. Mohamed, “Semen parameters and pregnancy rates after microsurgical varicolectomy in primary versus secondary infertile men.,” *Hum. Fertil. (Camb)*, vol. 20, no. 4, pp. 293–296, Dec. 2017, doi: 10.1080/14647273.2017.1315778.
- [214] G. C. Makris *et al.*, “Safety and effectiveness of the different types of embolic materials for the treatment of testicular varicoceles: a systematic review.,” *Br. J. Radiol.*, vol. 91, no. 1088, p. 20170445, Jul. 2018, doi:

- 10.1259/bjr.20170445.
- [215] M. Kuchakulla, Y. Soni, P. Patel, N. Parekh, and R. Ramasamy, “A Systematic Review and Evidence-based Analysis of Ingredients in Popular Male Fertility Supplements,” *Urology*, vol. 136, pp. 133–141, 2020, doi: 10.1016/j.urology.2019.11.007.
- [216] Y.-W. Chen *et al.*, “Effect of adjuvant drug therapy after varicocelectomy on fertility outcome in males with varicocele-associated infertility: Systematic review and meta-analysis.,” *Andrologia*, vol. 50, no. 8, p. e13070, Oct. 2018, doi: 10.1111/and.13070.
- [217] G. Tsampoukas *et al.*, “L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. A systematic review,” *Arch. Ital. di Urol. Androl. organo Uff. [di] Soc. Ital. di Ecogr. Urol. e Nefrol.*, vol. 92, no. 3, pp. 263–267, 2020, doi: 10.4081/aiua.2020.3.263.
- [218] H. Garg and R. Kumar, “An update on the role of medical treatment including antioxidant therapy in varicocele.,” *Asian J. Androl.*, vol. 18, no. 2, pp. 222–228, 2016, doi: 10.4103/1008-682X.171657.
- [219] J. Gual-Frau *et al.*, “Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients.,” *Hum. Fertil. (Camb)*, vol. 18, no. 3, pp. 225–229, Sep. 2015, doi: 10.3109/14647273.2015.1050462.
- [220] G. M. Busetto *et al.*, “Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study.,” *Andrologia*, vol. 50, no. 3, Apr. 2018, doi: 10.1111/and.12927.
- [221] G. Paradiso Galatioto *et al.*, “May antioxidant therapy improve sperm parameters of men with persistent oligospermia after retrograde embolization for varicocele?,” *World J. Urol.*, vol. 26, no. 1, pp. 97–102, Feb. 2008, doi: 10.1007/s00345-007-0218-z.
- [222] A. Cyrus, A. Kabir, D. Goodarzi, and M. Moghimi, “The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial.,” *Int. Braz J Urol*, vol. 41, no. 2, pp. 230–238, 2015, doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.02.07.
- [223] F. Kızılay and B. Altay, “Evaluation of the effects of antioxidant treatment on sperm parameters and pregnancy rates in infertile patients after

- varicocelectomy: a randomized controlled trial,” *Int. J. Impot. Res.*, vol. 31, no. 6, pp. 424–431, 2019, doi: 10.1038/s41443-018-0109-4.
- [224] K. Ener *et al.*, “The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocelectomy: a randomised controlled study.,” *Andrologia*, vol. 48, no. 7, pp. 829–834, Sep. 2016, doi: 10.1111/and.12521.
- [225] A. Ardestani Zadeh, D. Arab, N. S. Kia, S. Heshmati, and S. N. Amirkhalili, “The role of Vitamin E - Selenium - Folic Acid Supplementation in Improving Sperm Parameters After Varicocelectomy: A Randomized Clinical Trial,” *Urol. J.*, vol. 16, no. 5, pp. 495–500, Feb. 2019, doi: 10.22037/uj.v0i0.4653.
- [226] R. Rodrigo, H. Prat, W. Passalacqua, J. Araya, and J. P. Bächler, “Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension,” *Clin. Sci.*, vol. 114, no. 9–10, pp. 625–634, 2008, doi: 10.1042/CS20070343.
- [227] S. W. Suh *et al.*, “Efficacy of vitamins on cognitive function of non-demented people: A systematic review and meta-analysis,” *Nutrients*, vol. 12, no. 4, 2020, doi: 10.3390/nu12041168.
- [228] T. Cai *et al.*, “The Clinical Efficacy of Pollen Extract and Vitamins on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Is Linked to a Decrease in the Pro-Inflammatory Cytokine Interleukin-8,” *World J. Mens. Health*, vol. 35, no. 2, p. 120, 2017, doi: 10.5534/wjmh.2017.35.2.120.
- [229] M. Benatta, R. Kettache, N. Buchholz, and A. Trinchieri, “The impact of nutrition and lifestyle on male fertility,” *Arch. Ital. di Urol. e Androl.*, vol. 92, no. 2, pp. 121–131, 2020, doi: 10.4081/aiua.2020.2.121.
- [230] J. A. M. Hamilton *et al.*, “Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system.,” *Hum. Reprod.*, vol. 30, no. 5, pp. 1110–1121, May 2015, doi: 10.1093/humrep/dev058.
- [231] E. J. Borges, “Total motile sperm count: a better way to rate the severity of male factor infertility?,” *JBRA assisted reproduction*, vol. 20, no. 2. Brazil, pp. 47–48, May 2016, doi: 10.5935/1518-0557.20160012.
- [232] R. Henkel, I. S. Sandhu, and A. Agarwal, “The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility?,” *Andrologia*, vol. 51, no. 1, p. e13162, Feb. 2019, doi: 10.1111/and.13162.
- [233] A. Agarwal *et al.*, “Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed

- Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility.,” *World J. Mens. Health*, May 2019, doi: 10.5534/wjmh.190055.
- [234] P. Théron, J. Auger, A. Legrand, and P. Jouannet, “ α -tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: Relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes,” *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 2, no. 10, pp. 739–744, 1996, doi: 10.1093/molehr/2.10.739.
- [235] S. A. Suleiman, M. Elamin Ali, Z. M. S. Zaki, E. M. A. El-Malik, and M. A. Nasr, “Lipid peroxidation and human sperm motility: Protective role of vitamin E,” *J. Androl.*, vol. 17, no. 5, pp. 530–537, 1996, doi: 10.1002/j.1939-4640.1996.tb01830.x.
- [236] M. G. ElSheikh, M. B. Hosny, A. Elshenoufy, H. Elghamrawi, A. Fayad, and S. Abdelrahman, “Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial.,” *Andrology*, vol. 3, no. 5, pp. 864–867, Sep. 2015, doi: 10.1111/andr.12086.
- [237] N. Khosravanian, M. Razi, F. Farokhi, and H. Khosravanian, “Testosterone and vitamin E administration up-regulated varicocele-reduced Hsp70-2 protein expression and ameliorated biochemical alterations.,” *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 31, no. 3, pp. 341–354, Mar. 2014, doi: 10.1007/s10815-013-0165-0.
- [238] H. Khosravanian, M. Razi, F. Farokhi, and N. Khosravanian, “Simultaneous Administration of Dexamethasone and Vitamin E Reversed Experimental Varicocele-induced Impact in testicular tissue in Rats; Correlation with Hsp70-2 Chaperone Expression.,” *Int. Braz J Urol*, vol. 41, no. 4, pp. 773–790, 2015.
- [239] M. Akmal, J. Q. Qadri, N. S. Al-Waili, S. Thangal, A. Haq, and K. Y. Saloom, “Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C.,” *J. Med. Food*, vol. 9, no. 3, pp. 440–442, 2006, doi: 10.1089/jmf.2006.9.440.
- [240] E. B. Dawson, W. A. Harris, M. C. Teter, and L. C. Powell, “Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers.,” *Fertil. Steril.*, vol. 58, no. 5, pp. 1034–1039, Nov. 1992.
- [241] B. Rafiee, M. H. Morowvat, and N. Rahimi-Ghalati, “Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men.,” *Urol. J.*, vol. 13, no. 2, pp. 2635–2639,

- Apr. 2016.
- [242] S. Hamidian *et al.*, “The effect of vitamin C on the gene expression profile of sperm protamines in the male partners of couples with recurrent pregnancy loss: A randomized clinical trial,” *Clin. Exp. Reprod. Med.*, vol. 47, no. 1, pp. 68–76, 2020, doi: 10.5653/cerm.2019.03188.
- [243] T. Mostafa, T. H. Anis, S. Ghazi, A. R. El-Nashar, H. Imam, and I. A. Osman, “Reactive oxygen species and antioxidants relationship in the internal spermatic vein blood of infertile men with varicocele,” *Asian J. Androl.*, vol. 8, no. 4, pp. 451–454, Jul. 2006, doi: 10.1111/j.1745-7262.2006.00172.x.
- [244] M. K. Samplaski, K. C. Lo, E. D. Grober, A. Zini, and K. A. Jarvi, “Varicocelectomy to ‘upgrade’ semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology,” *Fertil. Steril.*, vol. 108, no. 4, pp. 609–612, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.017.
- [245] S. Zahra, M. Batool Shahraki, and S. Alireza, “Comparison of Vitamin D Levels in Fertile and Infertile Men,” *Maedica (Buchar)*, vol. 15, no. 1, pp. 96–98, Mar. 2020, doi: 10.26574/maedica.2020.15.1.96.
- [246] M. Blomberg Jensen *et al.*, “Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa,” *Hum. Reprod.*, vol. 26, no. 6, pp. 1307–1317, 2011, doi: 10.1093/humrep/der059.
- [247] M. Blomberg Jensen, J. Gerner Lawaetz, J. H. Petersen, A. Juul, and N. Jørgensen, “Effects of Vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: A randomized clinical trial,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 3, pp. 870–881, 2018, doi: 10.1210/jc.2017-01656.
- [248] R. Kopets *et al.*, “Dietary supplementation with a novel L-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, astheno-, teratozoospermia: a randomized clinical study,” *Andrology*, Apr. 2020, doi: 10.1111/andr.12805.
- [249] H. Hassani-Bafrani, M. Tavalae, M. Arbabian, M. Dattilo, and M. H. Nasr-Esfahani, “The effect of vitamin E & vitamin B on sperm function in rat varicocele model,” *Andrologia*, vol. 51, no. 11, p. e13429, Dec. 2019, doi: 10.1111/and.13429.
- [250] C. A. Hogarth, M. D. Griswold, C. A. Hogarth, and M. D. Griswold, “The key role of vitamin A in spermatogenesis,” *J. Clin. Invest.*, vol. 120, no. 4, pp. 956–

- 962, 2010, doi: 10.1172/JCI41303.956.
- [251] T. S. Soares *et al.*, “Experimental varicocele in rats affects mechanisms that control expression and function of the androgen receptor,” *Andrology*, vol. 1, no. 5, pp. 670–681, 2013, doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00103.x.
- [252] T. Endo, M. M. Mikedis, P. K. Nicholls, D. C. Page, and D. G. de Rooij, “Retinoic acid and germ cell development in the ovary and testis,” *Biomolecules*, vol. 9, no. 12, pp. 1–20, 2019, doi: 10.3390/biom9120775.
- [253] I. Perrotta *et al.*, “Expression and Subcellular Localization of Retinoic Acid Receptor- α (RAR α) in Healthy and Varicocele Human Spermatozoa: Its Possible Regulatory Role in Capacitation and Survival.,” *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. AIMM*, vol. 23, no. 5, pp. 374–381, 2015, doi: 10.1097/PAI.0000000000000093.
- [254] R. Malivindi *et al.*, “Influence of all-trans retinoic acid on sperm metabolism and oxidative stress: Its involvement in the physiopathology of varicocele-associated male infertility.,” *J. Cell. Physiol.*, vol. 233, no. 12, pp. 9526–9537, Dec. 2018, doi: 10.1002/jcp.26872.
- [255] J. H. Ulloa, “Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) for Patients Suffering from Chronic Venous Disease: A Review of New Evidence,” *Adv. Ther.*, vol. 36, no. s1, pp. 20–25, 2019, doi: 10.1007/s12325-019-0884-4.
- [256] A. N. Nicolaides, “The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease,” *Adv. Ther.*, vol. 37, no. s1, pp. 1–5, 2020, doi: 10.1007/s12325-019-01218-8.
- [257] F. Dogan, A. Armagan, T. Oksay, T. Akman, F. Aylak, and E. Bas, “Impact of micronised purified flavonoid fraction on increased malondialdehyde and decreased metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 levels in varicocele: Outcome of an experimentally induced varicocele,” *Andrologia*, vol. 46, no. 4, pp. 380–385, May 2014, doi: 10.1111/and.12091.
- [258] A. Armagan *et al.*, “The effect of micronized purified flavonoid fraction on the prevention of testicular pathologies in adolescent rats with experimentally induced varicocele.,” *J. Urol.*, vol. 188, no. 5, pp. 2007–2013, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.juro.2012.07.009.
- [259] M. das Gracas C de Souza, F. Z. Cyrino, J. J. de Carvalho, V. Blanc-Guillemaud, and E. Bouskela, “Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic

- Venous Hypertension.,” *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 55, no. 5, pp. 694–702, May 2018, doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.009.
- [260] M. Shokoohi, A. Khaki, H. Shoorei, A. A. Khaki, M. Moghimian, and S.-H. Abtahi-Eivary, “Hesperidin attenuated apoptotic-related genes in testicle of a male rat model of varicocele.,” *Andrology*, vol. 8, no. 1, pp. 249–258, Jan. 2020, doi: 10.1111/andr.12681.
- [261] D. Bolat *et al.*, “Effects of losartan on experimental varicocele-induced testicular germ cell apoptosis,” *Eur. Urol. Suppl.*, vol. 15, no. 5, p. e1247, 2016, doi: 10.1016/s1569-9056(16)15074-2.
- [262] D. Bolat *et al.*, “Effects of losartan on experimental varicocele-induced testicular germ cell apoptosis,” *Andrologia*, vol. 48, no. 7, pp. 840–846, 2016, doi: 10.1111/and.12638.
- [263] L. Minutoli *et al.*, “Role of Inhibitors of Apoptosis Proteins in Testicular Function and Male Fertility: Effects of Polydeoxyribonucleotide Administration in Experimental Varicocele.,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2015, p. 248976, 2015, doi: 10.1155/2015/248976.
- [264] L. Minutoli *et al.*, “Activation of adenosine A2A receptors by polydeoxyribonucleotide increases vascular endothelial growth factor and protects against testicular damage induced by experimental varicocele in rats,” *Fertil. Steril.*, vol. 95, no. 4, pp. 1510–1513, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1047.
- [265] S. S. Mitter and S. J. Shah, “Spironolactone for Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Whither to After TOPCAT?,” *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 17, no. 11, p. 64, Nov. 2015, doi: 10.1007/s11883-015-0541-6.
- [266] M. G. Kose *et al.*, “Effects of angiogenesis inhibition by spironolactone on isolated vas deferens contractility in an experimental varicocele model in rats.,” *Urology*, vol. 80, no. 4, pp. 816–821, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.urology.2012.07.017.
- [267] M. Gokhan-Kose, S. R. Erdem, C. L. Peskircioglu, and B. Caylak, “Angiogenesis inhibition impairs testicular morphology in experimental left varicocele rat model.,” *Actas Urol. Esp.*, vol. 38, no. 7, pp. 459–464, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.acuro.2013.12.013.
- [268] R. A. Condorelli *et al.*, “Varicocele and concomitant dilation of the

- periprostatic venous plexus: effects on semen viscosity sperm parameters.,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 39, no. 5, pp. 543–547, May 2016, doi: 10.1007/s40618-015-0401-9.
- [269] S. Belloc *et al.*, “How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility.,” *Maturitas*, vol. 78, no. 1, pp. 22–29, May 2014, doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011.
- [270] W. Krause and B. Habermann, “No change with age in semen volume, sperm count and sperm motility in individual men consulting an infertility clinic.,” *Urol. Int.*, vol. 64, no. 3, pp. 139–142, 2000, doi: 10.1159/000030514.
- [271] M. Kimura, K. Nagao, T. Tai, H. Kobayashi, and K. Nakajima, “Age is a significant predictor of early and late improvement in semen parameters after microsurgical varicocele repair.,” *Andrologia*, vol. 49, no. 3, Apr. 2017, doi: 10.1111/and.12620.
- [272] G. Xiao-Bin *et al.*, “The association between body mass index and varicocele: A meta-analysis.,” *Int. Braz J Urol*, vol. 46, Mar. 2020, doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0210.
- [273] E. A. Taha, H. A. A. Algahlan, M. Zidan, A. Abdelhafez, and F. F. Farag, “Scrotal ultrasonographic findings in obese infertile patients and their correlations to semen and hormonal profile,” vol. 45, no. 1, pp. 7–11, 2019, doi: 10.5152/tud.2018.91586.
- [274] C. Pozza *et al.*, “Testicular ultrasound score: A new proposal for a scoring system to predict testicular function,” *Andrology*, vol. 8, no. 5, pp. 1051–1063, May 2020, doi: 10.1111/andr.12822.
- [275] R. P. Hayden and C. Tanrikut, “Testosterone and Varicocele,” *Urol. Clin. North Am.*, vol. 43, no. 2, pp. 223–232, 2016, doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.009.
- [276] M. Alizadeh *et al.*, “A preliminary evaluation of serum level of testosterone, LH, and FSH in patients with varicocele after varicocelectomy as a kidney-related disease.,” *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 14, pp. 1585–1590, 2018, doi: 10.2147/TCRM.S161641.
- [277] A. Deshpande, R. Cohen, I. Tsang, G. Ambler, and S. Fleming, “The validity of testicular catch-up growth and serum FSH levels in the long-term postoperative assessment of laparoscopic varicocele correction in adolescents.,” *Urol. Ann.*, vol. 3, no. 1, pp. 29–32, Jan. 2011, doi: 10.4103/0974-7796.75870.

- [278] T. A. Teixeira, J. R. Pariz, R. T. Dutra, P. H. Saldiva, E. Costa, and J. Hallak, “Cut-off values of the Johnsen score and Copenhagen index as histopathological prognostic factors for postoperative semen quality in selected infertile patients undergoing microsurgical correction of bilateral subclinical varicocele,” *Transl. Androl. Urol.*, vol. 8, no. 4, pp. 346–355, Aug. 2019, doi: 10.21037/tau.2019.06.23.
- [279] H. Fisch and G. Hyun, “Varicocele repair for low testosterone,” *Curr. Opin. Urol.*, vol. 22, no. 6, pp. 495–498, Nov. 2012, doi: 10.1097/MOU.0b013e328358e0fb.
- [280] M. Akand *et al.*, “Color Doppler ultrasound characteristics after subinguinal microscopic varicolectomy,” *Med. Ultrason.*, vol. 19, no. 1, pp. 59–65, Jan. 2017, doi: 10.11152/mu-920.
- [281] E. Borges, A. S. Setti, D. P. A. F. Braga, R. C. S. Figueira, and A. Iaconelli, “Total motile sperm count has a superior predictive value over the WHO 2010 cut-off values for the outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles,” *Andrology*, vol. 4, no. 5, pp. 880–886, 2016, doi: 10.1111/andr.12199.
- [282] M. Patil, “Sample size estimation and power analysis for clinical research studies: Retraction,” *J. Hum. Reprod. Sci.*, vol. 8, no. 3, p. 186, 2015, doi: 10.4103/0974-1208.165154.